

# THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université  
le 10 janvier 2020 par

**Prénom NOM**

Titre de la thèse :  
sous-titre de la thèse

**Discipline**

renseigner la discipline du doctorat ([Annexe A](#))

**Spécialité**

renseigner la spécialité du doctorat ([Annexe A](#))

**École doctorale**

renseigner l'école doctorale ([Annexe A](#))

**Laboratoire/Partenaires de recherche**

renseigner les partenaires institutionnels  
et les partenaires privés  
un partenaire par ligne

**Composition du jury**

Prénom NOM

Affiliation

Rapporteur·e

Prénom NOM

Affiliation

Rapporteur·e

Prénom NOM

Affiliation

Examineur·rice

Prénom NOM

Affiliation

Président·e du jury

Prénom NOM

Affiliation

Directeur·rice de thèse

A

B

C

C

# Affidavit

Je soussigné, [Prénom Nom], déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique de [Prénom Nom], dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à [ville] le [date]



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International](#).

# Liste de publications et participation aux conférences

**Liste des publications réalisées dans le cadre du projet de thèse :**

- 1.
- 2.
- 3.

**Participation aux conférences et écoles d'été au cours de la période de thèse :**

- 1.
- 2.
- 3.

# Résumé

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Mots clés: géométrie algorithmique, complexe planaire et rectangulaire, géodésique, courbure globale non-positive

# Abstract

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Keywords: computational geometry, planar and rectangular complex, geodesic, global nonpositive curvature

# Remerciements

Le modèle de thèse AMU n'existerait pas sans la contribution des doctorants. Nous souhaitons remercier tout particulièrement [Mickaël Bojados](#), [Flora Cordoleani](#) et [Florian Caullery](#) pour leur aide précieuse et la qualité de leurs fichiers sources LaTeX. La mise à jour effectuée en 2018 doit beaucoup à l'excellent travail de [Dorian Depriester](#).

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.

# Table des matières

<b>Affidavit</b>	<b>2</b>
<b>Liste de publications et participation aux conférences</b>	<b>3</b>
<b>Résumé</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Remerciements</b>	<b>6</b>
<b>Table des matières</b>	<b>7</b>
<b>Table des figures</b>	<b>9</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>10</b>
<b>Liste des acronymes</b>	<b>11</b>
<b>Glossaire</b>	<b>12</b>
<b>Nomenclature</b>	<b>13</b>
<b>Introduction</b>	<b>14</b>
<b>1. Généralités</b>	<b>15</b>
1.1. Généralités sur la fusion thermonucléaire . . . . .	15
1.2. Deuxième partie du premier chapitre . . . . .	15
<b>2. Méthodologie de la recherche</b>	<b>17</b>
2.1. Matériel et méthodes . . . . .	17
2.1.1. Modèle animal . . . . .	17
2.1.2. Traitement expérimental . . . . .	17
2.2. Deuxième partie du deuxième chapitre . . . . .	19
2.2.1. Première sous-partie de la deuxième partie . . . . .	19
2.2.2. Sous-partie 2 . . . . .	19
<b>3. Résultats</b>	<b>21</b>
3.1. Modèles . . . . .	21
3.2. Articles . . . . .	21
<b>Conclusion</b>	<b>24</b>

<b>Bibliographie</b>	<b>25</b>
<b>Index</b>	<b>26</b>
<b>Notes</b>	<b>27</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>29</b>
A. Intitulés des doctorats AMU . . . . .	29
B. Données brutes . . . . .	33



# Table des figures

2.1. Photographie de la centrifugeuse . . . . .	18
2.2. Deux figures . . . . .	20

# Liste des tableaux

3.1. Tableau de Butcher . . . . .	21
3.2. Valeur moyenne et écart type des rapports $\alpha_\lambda/\alpha_{426,7}$ . . . . .	21

# Liste des acronymes

## **ASB**

bande de cisaillement adiabatique –ou *Adiabatic Shear Band*–. [15](#)

# Glossaire

## **rutile**

Espèce minérale composée de dioxyde de titane ( $\text{TiO}_2$ ) et de traces de fer. [15](#)

# Nomenclature

$+a$

Opérateur. [15](#), [19](#)

$2a$

Nombre. [19](#)

$:a$

Symbole de ponctuation. [19](#)

$Aa$

Lettre majuscule. [19](#)

$aa$

Lettre minuscule. [19](#)

$\alpha$

Lettre grecque. [19](#)

# Introduction

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.

# 1. Généralités

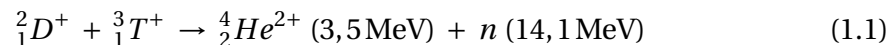
## Sommaire

1.1. Généralités sur la fusion thermonucléaire . . . . .	15
1.2. Deuxième partie du premier chapitre . . . . .	15

## 1.1. Généralités sur la fusion thermonucléaire

Lors d'une réaction de fusion, deux noyaux légers s'assemblent pour former un noyau plus lourd. Pour obtenir une réaction de fusion, il faut rapprocher suffisamment deux noyaux qui, puisqu'ils sont tous deux chargés positivement, se repoussent. Une certaine énergie est donc indispensable pour franchir cette barrière et arriver dans la zone, très proche du noyau, où se manifeste l'interaction forte capable de l'emporter sur la répulsion électrostatique.

La réaction de fusion la plus favorable est celle faisant intervenir le deutérium et le tritium:



Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris. Un acronyme utilisé une première fois [bande de cisaillement adiabatique –ou \*Adiabatic Shear Band\*– \(ASB\)](#) puis une seconde fois [ASB](#). Une définition du glossaire [rutilé](#) et une entrée de la nomenclature [+a](#).

## 1.2. Deuxième partie du premier chapitre

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.

## 1. Généralités – 1.2. Deuxième partie du premier chapitre

L'utilisation des formules dans un environnement autorise les références croisées. Par exemple, nous pouvons faire appel à la formule de la fusion deutérium-tritium [1.1](#). Contrairement à une simple formule centrée :



Morbi luctus, wisi viverra faucibus pretium, nibh est placerat odio, nec commodo wisi enim eget quam. Quisque libero justo, consectetuer a, feugiat vitae, porttitor eu, libero. Suspendisse sed mauris vitae elit sollicitudin malesuada. Maecenas ultricies eros sit amet ante. Ut venenatis velit. Maecenas sed mi eget dui varius euismod. Phasellus aliquet volutpat odio. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Pellentesque sit amet pede ac sem eleifend consectetuer. Nullam elementum, urna vel imperdiet sodales, elit ipsum pharetra ligula, ac pretium ante justo a nulla. Curabitur tristique arcu eu metus. Vestibulum lectus. Proin mauris. Proin eu nunc eu urna hendrerit faucibus. Aliquam auctor, pede consequat laoreet varius, eros tellus scelerisque quam, pellentesque hendrerit ipsum dolor sed augue. Nulla nec lacus.

*Suspendisse vitae elit. Aliquam arcu neque, ornare in, ullamcorper quis, commodo eu, libero. Fusce sagittis erat at erat tristique mollis. Maecenas sapien libero, molestie et, lobortis in, sodales eget, dui. Morbi ultrices rutrum lorem. Nam elementum ullamcorper leo. Morbi dui. Aliquam sagittis. Nunc placerat. Pellentesque tristique sodales est. Maecenas imperdiet lacinia velit. Cras non urna. Morbi eros pede, suscipit ac, varius vel, egestas non, eros. Praesent malesuada, diam id pretium elementum, eros sem dictum tortor, vel consectetuer odio sem sed wisi.*

A titre d'exemple, nous venons d'insérer une courte citation fictive de GODARD, MÉHA, MOULIN et al. [2012](#).



## 2. Méthodologie de la recherche

### Sommaire

2.1. Matériel et méthodes . . . . .	17
2.1.1. Modèle animal . . . . .	17
2.1.2. Traitement expérimental . . . . .	17
2.1.2.1. Hypergravité . . . . .	17
2.1.2.2. La centrifugeuse . . . . .	18
2.2. Deuxième partie du deuxième chapitre . . . . .	19
2.2.1. Première sous-partie de la deuxième partie . . . . .	19
2.2.2. Sous-partie 2 . . . . .	19
2.2.2.1. Ce titre de partie ne s'affiche pas dans la TOC (tocdepth=2) mais dans la TOC locale (etocsettocdepth=3) . . . . .	19

### 2.1. Matériel et méthodes

#### 2.1.1. Modèle animal

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Une première note de fin de document<sup>1</sup>, une deuxième<sup>2</sup> et ...<sup>3 4 5 6 7 8 9</sup>: le package enotez associé à hyperref permet l'appel et le retour de note<sup>10</sup>.

#### 2.1.2. Traitement expérimental

##### 2.1.2.1. Hypergravité

L'hypergravité consiste à augmenter la force du vecteur gravitaire en lui sur-imposant la force centrifuge. En effet, la force centrifuge induite par la rotation se surimpose à

la gravité terrestre ce qui permet d'avoir une force résultante dépendante de la vitesse de rotation. On utilise pour cela des centrifugeuses qui sont des carrousels équipés de nacelles suspendues à des axes libres permettant à la force résultante d'être perpendiculaire au plancher de la nacelle et ainsi obtenir une « gravité » dont la force est supérieure à la gravité terrestre tout en maintenant, pour les individus expérimentaux, l'orientation « naturelle » de celle-ci.

### 2.1.2.2. La centrifugeuse

Les caractéristiques techniques de la centrifugeuse ont été décrites dans un article de JAMON et SERRADJ 2008 et dans la partie 2.1.2.1. Brièvement, la centrifugeuse (Figure 2.1) est de grand diamètre (jusqu'à 3,6 m en rotation). Pour limiter les vibrations, la centrifugeuse repose sur des dispositifs anti-vibrations. Le bruit produit par la centrifugeuse est faible. A un mètre de distance, le niveau sonore n'est que de 58 dB contre 52 dB si la centrifugeuse est arrêtée. Les nacelles sont sur des axes libres et chacune peut contenir trois cages de type standard 364 mm × 206 mm × 131 mm avec 4 souris par cage, soit un total de 48 souris. La centrifugeuse est équipée de caméras infra-rouge couplées à un système de vidéo-surveillance accessible sur internet. Cela nous permet de contrôler les niveaux d'eau et de nourriture ainsi que de conduire des études de l'activité des individus expérimentaux à distance, de jour comme de nuit. La quantité d'eau et de nourriture disponible par cage permet de faire fonctionner la centrifugeuse 3 semaines sans interruption. Les animaux ont à disposition 400 g de nourriture et 500 mL d'eau, mais la consommation de nourriture sur cette période est en moyenne de  $(209 \pm 14)$  g, et la consommation d'eau de  $(258 \pm 21)$  mL pour une cage de 4 souris.



FIGURE 2.1. – Photographie de la centrifugeuse utilisée.

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.

## 2.2. Deuxième partie du deuxième chapitre

Le faisceau passe ensuite dans un module comprenant un cristal non linéaire permettant de doubler le fréquence (excitation de 345 nm à 500 nm). Toutes les mesures ont été faites entre 400 nm and 1200 nm avec un pas de 5 nm.

Nulla malesuada porttitor diam. Donec felis erat, congue non, volutpat at, tincidunt tristique, libero. Vivamus viverra fermentum felis. Donec nonummy pellentesque ante. Phasellus adipiscing semper elit. Proin fermentum massa ac quam. Sed diam turpis, molestie vitae, placerat a, molestie nec, leo. Maecenas lacinia. Nam ipsum ligula, eleifend at, accumsan nec, suscipit a, ipsum. Morbi blandit ligula feugiat magna. Nunc eleifend consequat lorem. Sed lacinia nulla vitae enim. Pellentesque tincidunt purus vel magna. Integer non enim. Praesent euismod nunc eu purus. Donec bibendum quam in tellus. Nullam cursus pulvinar lectus. Donec et mi. Nam vulputate metus eu enim. Vestibulum pellentesque felis eu massa.

### 2.2.1. Première sous-partie de la deuxième partie

Quisque ullamcorper placerat ipsum. Cras nibh. Morbi vel justo vitae lacus tincidunt ultrices. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. In hac habitasse platea dictumst. Integer tempus convallis augue. Etiam facilisis. Nunc elementum fermentum wisi. Aenean placerat. Ut imperdiet, enim sed gravida sollicitudin, felis odio placerat quam, ac pulvinar elit purus eget enim. Nunc vitae tortor. Proin tempus nibh sit amet nisl. Vivamus quis tortor vitae risus porta vehicula.

### 2.2.2. Deuxième sous-partie de la deuxième partie

Ajout d'une nouvelle entrée d'index de la centrifugeuse. Les entrées  $+a$   $2a$  :  $a$   $Aa$   $aa$   $\alpha$  sont dans la nomenclature. On peut utiliser les commandes personnelles pour appeler rapidement des formules lors de la rédaction  $\omega^2 = \omega_0^2 + 2\alpha\theta$  et passer des arguments aux commandes pour en modifier l'exécution  $\epsilon_{\Omega}^v$ .

#### 2.2.2.1. Ce titre de partie ne s'affiche pas dans la TOC (tocdepth=2) mais dans la TOC locale (etocsettocdepth=3)

Voir (Tableaux 3.2 et 3.1).

### Ce titre de partie n'est pas numéroté (secnumdepth=3)

Ajout d'une citation entre parenthèses et tous les auteurs (ZOHDY, KEMP, DURDEN et al. [2012](#)).

### Plusieurs figures côte à côte

Nunc sed pede. Praesent vitae lectus. Praesent neque justo, vehicula eget, interdum id, facilisis et, nibh. Phasellus at purus et libero lacinia dictum. Fusce aliquet. Nulla eu ante placerat leo semper dictum. Mauris metus. Curabitur lobortis. Curabitur sollicitudin hendrerit nunc. Donec ultrices lacus id ipsum.

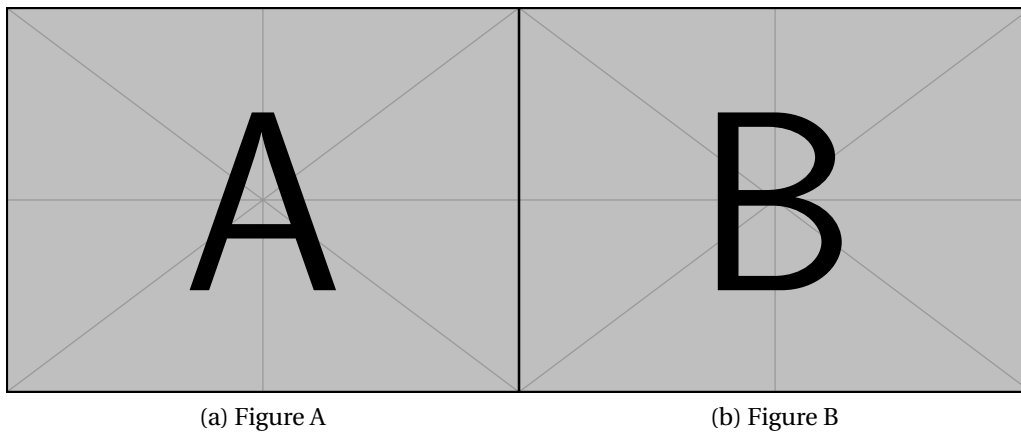


FIGURE 2.2. – Deux figures

### Paramétrer siunitx avec sisetup

Célérité de la lumière dans le vide:

$$c = 2,997\,924\,58 \cdot 10^8 \text{ m s}^{-1}$$

# 3. Résultats

## Sommaire

3.1. Modèles	21
3.2. Articles	21

## 3.1. Modèles

0					
$c_2$	$a_{21}$				
$c_3$	$a_{31}$	$a_{32}$			
$\vdots$	$\vdots$		$\ddots$		
$c_s$	$a_{s1}$	$a_{s2}$	$\cdots$	$a_{s,s-1}$	
	$b_1$	$b_2$	$\cdots$	$b_{s-1}$	$b_s$

TABLEAU 3.1. – Tableau de Butcher

$\lambda$ (nm)	$(\alpha_\lambda / \alpha_{426,7})_{moy}$	écart type
391,9 & 392,1	0,12	0,01
588,9 & 589,2	0,45	0,07
657,8 & 658,3	6,70	0,06
711,3	0,16	0,01
711,6	0,15	0,01
712	0,31	0,02

TABLEAU 3.2. – Valeur moyenne et écart type des rapports  $\alpha_\lambda / \alpha_{426,7}$  mesurés pour les chocs plasma de la deuxième série.

## 3.2. Articles

Sofiane MOHAMED, Guillaume PENARANDA, Dimitri GONZALEZ et al. « Clinical Impact of Ultra Deep versus Sanger Sequencing Detection of Minority Mutations on

HIV-1 Drug Resistance Genotype Interpretation after Virological Failure». In : *BMC Infectious Diseases* 14.2 (2014), O1. ISSN : 1471-2334. DOI : [10.1186/1471-2334-14-S2-01](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-S2-01). URL : <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-S2-01> (visité le 24/02/2017)

## ORAL PRESENTATION

## Open Access

# Clinical impact of ultra deep versus Sanger sequencing detection of minority mutations on HIV-1 drug resistance genotype interpretation after virological failure

Sofiane Mohamed<sup>1,4\*</sup>, Guillaume Penaranda<sup>1</sup>, Dimitri Gonzalez<sup>2</sup>, Claire Camus<sup>1</sup>, Hacène Khiri<sup>1</sup>, Ronan Boulmé<sup>2</sup>, Chalom Sayada<sup>2</sup>, Patrick Philibert<sup>3</sup>, Daniel Olive<sup>4</sup>, Philippe Halfon<sup>1</sup>

From International Symposium HIV and Emerging Infectious Diseases 2014  
Marseille, France. 21-23 May 2013

## Aim

Drug resistance mutations are routinely detected using standard Sanger sequencing, which does not detect minor variants with a frequency below 20%. The impact of detecting minor variants generated by ultra-deep sequencing (UDS) on HIV drug-resistance (DR) interpretations has not yet been studied.

## Methods

Fifty HIV-1 patients who experienced virological failure were included in this retrospective study. The HIV-1 UDS protocol was performed using the GS Junior (Roche 454 Life Sciences Branford, CT). This UDS protocol allowed the detection and quantification of minor and major HIV-1 protease and reverse transcriptase variants related to genotypes A, B, C, E, F and G. DeepChek<sup>®</sup>-HIV (ABL, SA and TherapyEdgeTM, USA) simplified drug resistance (DR) interpretation software was used to compare Sanger sequencing and UDS at two different thresholds ( $\geq 1\%$  and  $\geq 20\%$ ). DeepChek<sup>®</sup>-HIV utilizes the ANRS, HIVdb and Rega algorithms.

## Results

The total time required for the UDS protocol was found to be approximately three times longer than Sanger sequencing with equivalent reagent costs. UDS detected all of the mutations found by population sequencing and identified additional resistance variants in all patients, primarily by using 1% sensitivity. An analysis of

DR revealed a total of 643 and 224 clinically relevant mutations by UDS and Sanger sequencing, respectively. Three resistance mutations with  $>20\%$  prevalence were detected solely by UDS: A98S (23%), E138A (21%) and V179I (25%). A significant difference in the DR interpretations for 19 antiretroviral drugs was observed between the UDS and Sanger sequencing methods. Y181C and T215Y were the most frequent mutations associated with interpretation differences. The major discrepancies between Sanger and UDS were primarily found at the 1% threshold in the three algorithms.

## Conclusion

UDS was more sensitive than the standard Sanger sequencing. A combination of UDS and DeepChek<sup>®</sup> software for the interpretation of DR results saved a considerable amount of time and would help clinicians provide suitable treatments. A cut-off of 1% allowed a better characterization of the viral population by identifying additional resistance mutations and improving the DR interpretation.

## Authors' details

<sup>1</sup>Alphabio Laboratory, Marseille, France. <sup>2</sup>Advanced Biological Laboratories (ABL), Luxembourg, Luxembourg. <sup>3</sup>European Hospital, Marseille, France. <sup>4</sup>Paoli Calmettes Institute, Tumor Immunology Laboratory and INSERM Center of Cancer Research, Marseille, France.

Published: 23 May 2014

doi:10.1186/1471-2334-14-S2-O1

**Cite this article as:** Mohamed et al.: Clinical impact of ultra deep versus Sanger sequencing detection of minority mutations on HIV-1 drug resistance genotype interpretation after virological failure. *BMC Infectious Diseases* 2014 **14**(Suppl 2):O1.

<sup>1</sup>Alphabio Laboratory, Marseille, France  
Full list of author information is available at the end of the article

# Conclusion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.



# Bibliographie

- [God+12] Vincent GODARD, Christelle MÉHA, Bernard MOULIN et al. « La Borréliose de Lyme : Un Risque Sanitaire Émergent Dans Les Forêts Franciliennes ? » In : *Cybergeo : European Journal of Geography* (avr. 2012). ISSN : 1278-3366. DOI : [10.4000/cybergeo.25285](https://doi.org/10.4000/cybergeo.25285). URL : <http://cybergeo.revues.org/25285> (cf. p. 16).
- [JS08] Marc JAMON et Najet SERRADJ. « Ground-Based Researches on the Effects of Altered Gravity on Mice Development ». In : *Microgravity Science and Technology* 21.4 (nov. 2008), p. 327-337. ISSN : 0938-0108, 1875-0494. DOI : [10.1007/s12217-008-9098-0](https://doi.org/10.1007/s12217-008-9098-0). URL : <http://www.springerlink.com/content/f2109u635k57707u/> (cf. p. 18).
- [Moh+14] Sofiane MOHAMED, Guillaume PENARANDA, Dimitri GONZALEZ et al. « Clinical Impact of Ultra Deep versus Sanger Sequencing Detection of Minority Mutations on HIV-1 Drug Resistance Genotype Interpretation after Virological Failure ». In : *BMC Infectious Diseases* 14.2 (2014), O1. ISSN : 1471-2334. DOI : [10.1186/1471-2334-14-S2-01](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-S2-01). URL : <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-S2-01> (visité le 24/02/2017) (cf. p. 21).
- [Zoh+12] Sarah ZOHDY, Addison D. KEMP, Lance A. DURDEN et al. « Mapping the Social Network: Tracking Lice in a Wild Primate (*Microcebus Rufus*) Population to Infer Social Contacts and Vector Potential ». In : *BMC Ecology* 12.1 (mars 2012), p. 4. ISSN : 1472-6785. DOI : [10.1186/1472-6785-12-4](https://doi.org/10.1186/1472-6785-12-4). URL : <http://www.biomedcentral.com/1472-6785/12/4/abstract> (cf. p. 20).

# Index

## C

centrifugeuse, [18](#), [19](#)

## L

Lorem ipsum, [4](#), [5](#), [17](#)

## N

Nam dui ligula, [6](#), [15](#), [19](#)

Nulla malesuada, [19](#)

## Q

Quisque ullamcorper, [19](#)

# Notes

1. Première note de fin de document.
2. Deuxième note de fin de document.
3. ... note de fin de document.
4. ... note de fin de document.
5. ... note de fin de document.
6. ... note de fin de document.
7. ... note de fin de document.
8. ... note de fin de document.
9. ... note de fin de document.
10. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

# **ANNEXES**

## **A. Intitulés des doctorats AMU**

- Discipline
- Spécialité

### **ED 62 SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

- Biologie santé
  - Biochimie structurale
  - Génomique et Bioinformatique
  - Biologie du développement
  - Immunologie
  - Génétique
  - Microbiologie
  - Biologie végétale
  - Neurosciences
  - Oncologie
  - Maladies infectieuses
  - Pathologie vasculaire et nutrition
  - Ethique
  - Recherche clinique et Santé Publique
  - Biotechnologie

### **ED 67 SCIENCES JURIDIQUES ET POLITIQUES**

- Droit
  - Droit Privé
  - Droit Public
  - Histoire du Droit
- Science Politique

### **ED 184 MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE**

- Mathématiques
- Informatique
- Automatique

### **ED 250 SCIENCES CHIMIQUES DE MARSEILLE**

- Sciences Chimiques

### **ED 251 SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT**

- Sciences de l'Environnement

- Anthropologie biologique
- Ecologie
- Géosciences
- Génie des procédés
- Océanographie
- Chimie
- Environnement et santé

## **ED 352 PHYSIQUE ET SCIENCES DE LA MATIERE**

- Physique et Sciences de la Matière
  - Astrophysique et Cosmologie
  - Biophysique
  - Energie, Rayonnement et Plasma
  - Instrumentation
  - Optique, Photonique et Traitement d'Image
  - Physique des Particules et Astroparticules
  - Physique Théorique et Mathématique
  - Matière Condensée et Nanosciences

## **ED 353 SCIENCES POUR L'INGENIEUR: MECANIQUE, PHYSIQUE, MICRO ET NANOELECTRONIQUE**

- Sciences pour l'Ingénieur
  - Energétique
  - Mécanique et physique des fluides
  - Acoustique
  - Mécanique des solides
  - Micro et Nanoélectronique
  - Génie civil et architecture
  - Nucléaire de fission
  - Fusion magnétique

## **ED 354 LANGUES, LETTRES ET ARTS**

- Etudes anglophones
- Etudes germaniques
- Etudes slaves
- Langues et littératures d'Asie
  - Chinois
  - Vietnamien
  - Coréen
- Arts
  - Arts plastiques

- Sciences de l'art
- Musique et musicologie
- Etudes cinématographiques et audiovisuelles
- Arts de la scène
- Médiation culturelle des arts
- Pratique et théorie de la création artistique et littéraire
- Langue et Littératures françaises
- Littérature générale et comparée
- Langues, littératures et civilisations romanes
  - Etudes hispaniques et latino-américaines
  - Etudes italiennes
  - Etudes roumaines

## **ED 355 ESPACES, CULTURES, SOCIETES**

- Géographie
- Démographie
- Urbanisme et Aménagement du territoire
- Préhistoire
- Archéologie
- Histoire de l'Art
- Histoire
- Sciences de l'Antiquité
- Mondes arabe, musulman et sémitique
- Etudes romanes
- Sociologie
- Anthropologie
- Architecture
- Cultures et Sociétés d'Asie

## **ED 356 COGNITION, LANGUAGE, EDUCATION**

- Philosophie
- Psychologie
- Sciences du Langage
- Sciences de l'Information et de la Communication
- Sciences de l'Education
- Sciences Cognitives

## **ED 372 SCIENCES ECONOMIQUES ET DE GESTION**

- Sciences de Gestion
- Sciences Economiques

**ED 463 SCIENCES DU MOUVEMENT HUMAIN**

— Sciences du Mouvement Humain



## B. Données brutes

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.

Nulla malesuada porttitor diam. Donec felis erat, congue non, volutpat at, tincidunt tristique, libero. Vivamus viverra fermentum felis. Donec nonummy pellentesque ante. Phasellus adipiscing semper elit. Proin fermentum massa ac quam. Sed diam turpis, molestie vitae, placerat a, molestie nec, leo. Maecenas lacinia. Nam ipsum ligula, eleifend at, accumsan nec, suscipit a, ipsum. Morbi blandit ligula feugiat magna. Nunc eleifend consequat lorem. Sed lacinia nulla vitae enim. Pellentesque tincidunt purus vel magna. Integer non enim. Praesent euismod nunc eu purus. Donec bibendum quam in tellus. Nullam cursus pulvinar lectus. Donec et mi. Nam vulputate metus eu enim. Vestibulum pellentesque felis eu massa.

Quisque ullamcorper placerat ipsum. Cras nibh. Morbi vel justo vitae lacus tincidunt ultrices. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. In hac habitasse platea dictumst. Integer tempus convallis augue. Etiam facilisis. Nunc elementum fermentum wisi. Aenean placerat. Ut imperdiet, enim sed gravida sollicitudin, felis odio placerat quam, ac pulvinar elit purus eget enim. Nunc vitae tortor. Proin tempus nibh sit amet nisl. Vivamus quis tortor vitae risus porta vehicula.