

NNT: 2024AIXM0001

## THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à AMU — Aix-Marseille Université le 10 janvier 2024 par

## **Prénom NOM**

Titre de la thèse : sous-titre de la thèse

#### **Discipline**

Liste des disciplines en annexe A

#### **Spécialité**

Liste des spécialités en annexe A

#### École doctorale

Liste des écoles doctorales en annexe A

#### Laboratoire/Partenaires de recherche

Renseigner les partenaires institutionnels et les partenaires privés, un par ligne

Consignes de présentation détaillées des pages liminaires en annexe B

#### Composition du jury

Titre et affiliation

Prénom NOM Rapporteur·e Titre et affiliation

Prénom NOM Rapporteur·e Titre et affiliation

Prénom NOM Examinateur·rice Titre et affiliation

Prénom NOM Président·e du jury Titre et affiliation

Prénom NOM Directeur·rice de thèse Titre et affiliation

Prénom NOM Membre invité·e







## **Affidavit**

Je soussigné·e, [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 AMU 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 et/ou brevets 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 et mots clés

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetuer 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 and keywords**

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetuer 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, consectetuer adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetuer 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

Affidavit	2												
Liste de publications et participation aux conférences													
Résumé et mots clés	4												
Abstract and keywords	5												
Remerciements	6												
Table des matières													
Table des figures													
Liste des tableaux	10												
Liste des acronymes	11												
Glossaire	12												
Nomenclature	13												
Introduction	14												
1. Généralités  1.1. Généralités sur la fusion thermonucléaire													
2. Méthodologie de la recherche 2.1. Matériel et méthodes	17 17 19												
3. Résultats 3.1. Modèles	21												
Conclusion	24												

Bibliographie	25
Index	26
Notes	27
ANNEXES	28
A. Intitulés des doctorats AMU	29
B. Consignes de présentation	33
C. Presentation guidelines	35

## Table des figures

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

## Liste des tableaux

3.1.	Tableau de Butcher	2
3.2.	Valeur movenne et écart type des rapports $\alpha_1/\alpha_{426.7}$	2

## Liste des acronymes

## **ASB**

bande de cisaillement adiabatique –ou *Adiabatic Shear Band*–. 15

## Glossaire

#### rutile

Espèce minérale composée de dioxyde de titane ( ${
m TiO_2}$ ) 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
    α
    Lettre grecque. 19
```

## Introduction

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetuer 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 :

$${}_{1}^{2}D^{+} + {}_{1}^{3}T^{+} \rightarrow {}_{2}^{4}He^{2+} (3,5 \text{MeV}) + n (14,1 \text{MeV})$$
 (1.1)

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 rutile 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.

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 :

$$(2\text{Na}^+, \text{SO}_4^{2-}) + (\text{Ba}^{2+}, 2\text{Cl}^-) \longrightarrow \text{BaSO}_4 \downarrow + 2\text{NaCl}$$

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.

## 2. Méthodologie de la recherche

## **Sommaire**

2.1.	Matériel et méthodes														
	2.1.1.	Modèle animal	17												
	2.1.2. Traitement expérimental														
		<b>2.1.2.1.</b> Hypergravité	17												
		2.1.2.2. La centrifugeuse	8												
2.2.	Deuxième partie du deuxième chapitre														
	2.2.1. Première sous-partie de la deuxième partie														
	2.2.2. Sous-partie 2														
		2.2.2.1. Ce titre de partie ne s'affiche pas dans la TOC (tocdepth=2)													
		mais dans la TOC locale (etocsettocdepth=3) 1	19												

#### 2.1. Matériel et méthodes

#### 2.1.1. Modèle animal

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetuer 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 al. 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  $364 \times 206 \times 131$  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 féquence (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, consectetuer 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 peux 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'éxécution  $\varepsilon_\Omega^\nu$ .

## 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 (GODARD et al. 2012) avec la commande \parencite. Ajout d'une citation simple de ZOHDY et al. 2012 avec la commande \cite. Ajout d'une citation avec année et page entre parenthèses de GODARD et al. (2012, p. 9) avec la commande \textcite. La citation suivante, sur la même page, de GODARD et al. (ibid., p. 12) utilise ibidem avec le style de citation authoryear-ibid et l'utilisation des options biblatex pagetracker et ibidtracker.

#### 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.

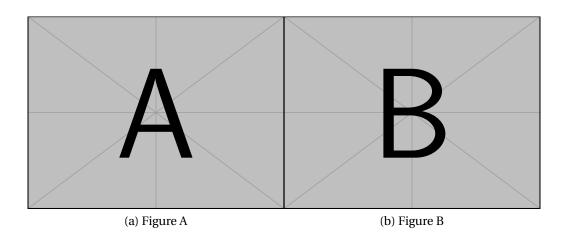


FIGURE 2.2. – Deux figures

#### Paramétrer siunitx avec sisetup

Célérité de la lumière dans le vide :

$$c = 2,99792458 \cdot 10^8 \,\mathrm{m \, s}^{-1}$$

## 3. Résultats

## **Sommaire**

3.1.	Modèles									•		 	 								21
3.2.	Articles																				21

## 3.1. Modèles

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 et al. « Clinical Impact of Ultra Deep versus Sanger Sequencing Detection of Minority Mutations on HIV-1 Drug Resistance Genotype Interpretation

#### 3. Résultats – 3.2. Articles

after Virological Failure ». In : BMC Infectious Diseases 14.2 (2014), O1. ISSN : 1471-2334. DOI: 10.1186/1471-2334-14-S2-01. URL: http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-S2-01 (visité le 24/02/2017)

Mohamed et al. BMC Infectious Diseases 2014, 14(Suppl 2):01 http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/S2/O1



#### 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 $^{\otimes}$ -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 $^{\otimes}$ -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® 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.

 $^{\overline{1}}$ Alphabio Laboratory, Marseille, France Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Mohamed et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Conclusion

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetuer 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. URL: http://cybergeo.revues.org/25285 (cf. p. 20).
- [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. 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. 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. 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, consectetuer adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetuer 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 MATHEMATIQUES 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, LANGAGE, 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

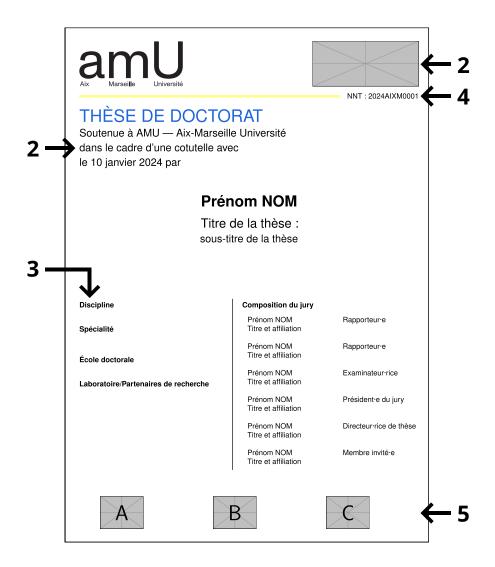
- Sciences de Gestion
- Sciences Economiques

## **ED 463 SCIENCES DU MOUVEMENT HUMAIN**

Sciences du Mouvement Humain

## B. Consignes de présentation

Vous venez de télécharger le modèle LaTeX pour les thèses de doctorat AMU. Certains éléments doivent obligatoirement être utilisés :



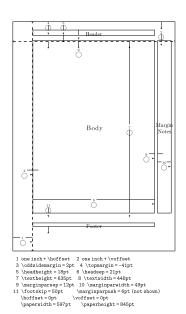
- 1. La page de titre des thèses AMU : elle est rédigée en langue française et respecte la charte graphique AMU.
- 2. En cas de cotutelle internationale, le logo de l'établissement partenaire doit apparaître en haut à droite de la page de titre;

- 3. La composition du jury, l'école doctorale, la discipline et la spécialité (le cas échéant) doivent être conformes au formulaire Adum de demande de soutenance de thèse;
- 4. Le numéro national de thèse (NNT) doit être apposé sur la page de titre;
- 5. Le cas échéant, les logos d'institutions ou d'unité de recherche partenaires peuvent être ajoutés en bas de la page de titre;
- 6. La page Affidavit : selon la langue utilisée pour la rédaction de de votre thèse, opter pour la version en français ou en anglais, puis la compléter, la dater et la signer;
- 7. La page Liste de publications et participation aux conférences réalisées au cours de votre projet de thèse ;
- 8. Les pages Résumé et mots clés en français et Abstract and keywords en anglais : chaque résumé ne doit pas dépasser 4000 caractères;

Selon vos besoins, vous pouvez ajouter les éléments suivants : sommaire et/ou table des matières, liste des figures, liste des tableaux, liste des acronymes, glossaire, index, nomenclature...

Pour le corps de votre thèse, si votre école doctorale ne vous donne pas de consignes plus précises, vous pouvez utiliser les styles établis dans ce modèle ou vos propres styles en suivant ces recommandations :

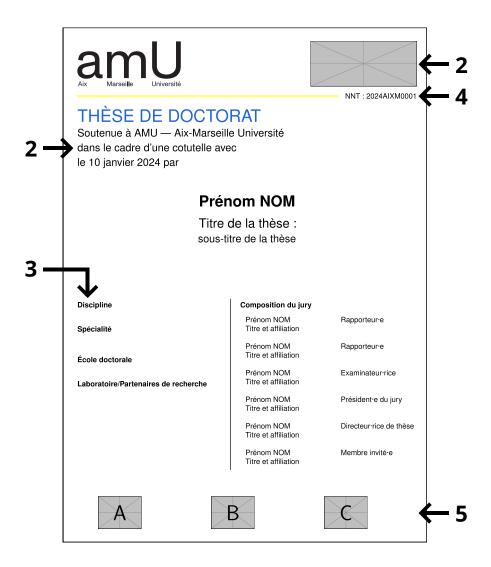
- Police neutre : Il est conseillé d'utiliser une police serif standard pour le texte et une police sans-serif standard pour les titres;
- Géométrie : paper=a4, fontsize=12pt, DIV=12;
- Interligne simple;
- Texte justifié.



Votre thèse devra être déposée en ligne en format PDF version 1.5 minimum sur adum.fr.

## C. Presentation guidelines

You have just downloaded the LaTeX template for AMU doctoral thesis. Some elements must be used:

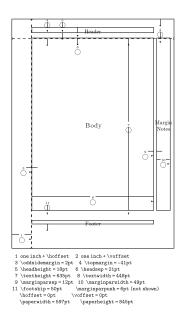


- 1. The title page of AMU thesis: it is written in French and complies with the AMU graphic charter.
- 2. In the case of international cotutelle, the logo of the partner institution must appear at the top right of the title page;

- 3. The composition of the jury, the doctoral school, the discipline and the specialty (if applicable) must be in accordance with the Adum application form for the thesis defense;
- 4. The national thesis number (NNT) must be displayed on the title page;
- 5. Where appropriate, logos of partner institutions or research units can be added to the bottom of the title page;
- 6. The Affidavit page: according to the language used for writing your thesis, choose the French or English version, then complete, date and sign it;
- 7. The Liste de publications et participation aux conférences page made during the course of your thesis project;
- 8. Résumé et mots clés in French and Abstract and keywords in English pages: each summary must not exceed 4,000 characters.

Depending on your needs, you can add the following elements: summary and/or table of contents, list of figures, list of tables, list of acronyms, glossary, index, nomenclature... For the body of your thesis, if your doctoral school does not give you more specific instructions, you can use the styles established in this template or your own styles following these recommendations:

- Neutral font: It is recommended to use a standard serif font for text and a standard sans-serif font for titles;
- Geometry: paper=a4, fontsize=12pt, DIV=12;
- Single-line spacing;
- Justified text.



Your thesis must be submitted online in PDF 1.5 minimum version format on adum.fr.