

Mission à Niamey(NIGER)

3 au 7 décembre 2017

HUPIFO/DGOS

Entraide Santé92 et GERES

Participants :

Emmanuelle Capron, infirmière, Hôpital Raymond Poincaré, APHP, Entraide santé 92
Pierre de Truchis, médecin, PH, Hôpital Raymond Poincaré, AP-HP, Entraide santé 92
Isabelle Lolom, hygiéniste, Hôpital Bichat Claude Bernard, APHP, GERES
Elisabeth Rouveix, médecin, PUPH, Hôpital Ambroise Paré, APHP, Entraide santé 92, GERES

Décembre 2017		AGENDA DE LA MISSION			
Dim 03	Matin	Vol paris niamey	Arrivée 16h30		
	Après midi	Rencontre entre les partenaires Nord/Sud : <ul style="list-style-type: none"> Etat des lieux HNN/CTA. Programme de la mission 			
Lundi 04	Matin	TB : étude CEPHEID : validation des données et récupération des données manquantes (statut VIH) ER IL à l'HNN		Compagnonnage au CTA: <ul style="list-style-type: none"> identification des besoins médicaux, paramédicaux, laboratoire, secrétariat et gestion Récupération des données sur traitements 2^{ème} ligne PDT EC 	
	Après midi	TB : base de données IL EC		TT 2 ^{ème} ligne : étude de la base de données du CTA PDT IL	
Mardi 05	Matin	Staff à l'HNN: prise en charge et traitement VHC ER PDT	Laboratoire de biologie moléculaire TB IL	Plan d'actions face aux pb identifiés : <ul style="list-style-type: none"> Classement des dossiers médicaux ETP : difficultés d'observance et prise en charge des adolescents Soins infirmiers : optimiser les bonnes pratiques en fonction du matériel actuellement disponible EC	
	Après midi	Analyse de données traitements 2 ^{ème} ligne : HDJ de l'HNN + CTA PDT ER	Extraction des données de la base TB IL	Construction séance ETP : répllication virale sous TT EC	
Mercredi 06	Matin	Gestion des bases de données avec Ramatoulaye en charge de la gestion des données. ER PDT IL		CTA : rencontre avec la gestionnaire EC	
	Après midi	Analyse des données de la base TB ER PDT IL		Création affichette à l'intention des PVVIH sur les groupes de parole EC	
Jedi 07	Matin	Programme national TB ER PDT IL EC			
		Suivi de la visite médicale service de maladies infectieuses HNN ER PDT Visite HDJ HNN ER PDT EC		Visite pharmacie HNN EC	AES / Hygiène à l'HNN IL EC
	Après midi	TB : rédaction abstract Rapport de mission PDT ER IL EC Depart à Paris 00h30			

A. Projets DGOS : HUFIPO

Ce projet s'inscrit dans la continuité des 10 ans de partenariat Entraide Santé 92/GERES/Hopital National de Niamey et CTA

ACTION 1 : Prévention de la tuberculose chez les soignants en milieu de soins : Optimisation du diagnostic biologique de la tuberculose pulmonaire grâce aux techniques génomiques et prévention de la transmission de la tuberculose à l'Hôpital National de Niamey (HNN), Niger
Améliorer le diagnostic de la tuberculose grâce à l'utilisation du diagnostic moléculaire selon les recommandations de l'OMS et donc la précocité de la prise en charge des cas de tuberculose hospitalisés et réduire les risques de transmission.

L'objectif des actions « tuberculose » menées à l'HNN par l'intermédiaire du GERES et d'Entraide Santé 92, initialement dans le cadre de projets ESTHER/Expertise France, est la diminution du risque de transmission nosocomiale de la tuberculose. L'amélioration le diagnostic de la tuberculose grâce à l'utilisation du diagnostic moléculaire selon les recommandations de l'OMS et donc la précocité de la prise en charge des cas de tuberculose hospitalisés est un des volets de ce projet. L'évaluation du circuit du patient tuberculeux (volet 1) a permis d'identifier que les facteurs d'exposition du personnel et des patients à la Tuberculose pulmonaire sont donc importants à l'HNN avec un risque de transmission nosocomiale de la tuberculose en milieu de soins (30% de patients avec une TB TPM+ sont hospitalisés dans des services autres que la phtisiologie et les maladies infectieuses, aucune mesure n'est prise par l'hôpital pour l'isolement des patients bacillifères, aucun moyen de protection individuelle n'existe à l'HNN). La mesure de la prévalence de l'infection TB latente (ITL) chez les professionnels de santé de l'HNN à l'aide de test IGRA a été comparée à celle à celle des personnels non soignants(Volet 2) montrant un risque de tuberculose latente plus élevée chez les soignants des services de phtisiologie et maladies infectieuses que dans les autres services ou que chez les administratifs : la prévalence d'ITL au sein des personnels en poste dans les services de phtisiologie et de maladie infectieuse est de 66,7 % soit 2 à 3 fois plus élevé que dans les autres services.

Le volet 3 consistait donc à évaluer, grâce à une technique de diagnostic moléculaire rapide (GenXpert) sur les prélèvements respiratoires, les cas de tuberculose non diagnostiqués à l'examen direct des frottis chez les patients hospitalisés dans les différents services de l'HNN .

L'appareil Expert a été financé par le GERES et mis en marche après formation de la responsable du labo et du technicien en 2014 .

Les résultats de cette étude montrent une doublement du nombre de diagnostics de tuberculose pulmonaire grâce à a technique du Genexpert permettant ainsi de traiter et d'appliquer les mesures de prévention du risque de transmission aérienne deux fois plus qu'avec le simple Examen direct.

Le détail des résultats est présenté ci-dessous et est proposé en communication au congrès AFRAVIH 2018 prévu en avril 2018.

Prévention du risque de transmission de la tuberculose en milieu de soin à l'Hôpital National de Niamey (HNN) : Apport du Genexpert pour le diagnostic de Tuberculose pulmonaire (TP) et la reconnaissance des patients justifiant de mesures d'isolement respiratoire.

Dr Saada¹, XXXXXXXX, B. Madougou^{1,2}, P. De Truchis^{4,6}, I. Lolom^{2,3}, E. Rouveix^{2,4,5}, E. Bouvet^{2,3}.

¹Hôpital National de Niamey - NIGER

²GERES - ³Hôpital Bichat (APHP) - FRANCE

⁴ENTRAIDE SANTE 92 - ⁵Hôpital Ambroise Paré (APHP), ⁶Hôpital Raymond Poincaré (APHP) - FRANCE

Rationnel :

A l'hôpital national de Niamey (HNN) les patients (pts) ayant une tuberculose pulmonaire (TP) à microscopie positive (M+) sont hospitalisés sans isolement respiratoire. Un projet GERES comprenant 3 volets a été mis en place : 1°) analyse du circuit des pts TPM+ 2°) étude de prévalence de la tuberculose (TB) latente chez le personnel soignant par dosage du quantiféron. Ces deux volets ont confirmé le risque de transmission nosocomiale à l'HNN avec un risque de TB latente chez les soignants qui augmentait en fonction du niveau d'exposition dans les services dans lesquels ils travaillaient. Ainsi, la prévalence d'ITL au sein des personnels en poste dans les services de pneumologie et de maladie infectieuse est de 66,7 % soit 2 à 3 fois plus élevée que dans les autres services. 3°) mise en place de la technique Xpert MTB/RIF Cepheid (GenXpert-TB®). Nous décrivons ici le volet 3.

Méthodes

Etude prospective de tous les patients >15 ans hospitalisés à l'HNN pour lesquels une recherche de BAAR sur un prélèvement respiratoire était demandée. Pour chacun des prélèvements un test Xpert MTB/RIF était réalisé en complément de l'examen direct (ED). Les variables recueillies étaient : âge, sexe, antécédent TB, statut VIH, signes cliniques et radiologiques.

Résultats :

Entre le 1/09 et le 31/12/16, 208 pts ont été inclus: 78 femmes et 130 hommes (62,5%) d'âge médian 46 ans [IQR : 30-59,5]; 45% des demandes provenaient de maladies infectieuses, 3,4% de pneumologie ; 10/208 pts (4,8%) avaient un antécédent de TB traitée. Le statut sérologique VIH était connu pour 81pts : 26% VIH+. La date d'apparition des symptômes était > 1 mois chez 48% des pts; 89% avaient des signes respiratoires (toux dans 97%), 94% avaient des signes généraux. 91% avaient une radio pulmonaire (pathologique dans 57% des cas : infiltrats (37%), nodules (14%), cavernes (13%). 266 prélèvements ont été analysés, x patients ont eu un 2^e prélèvement après un premier négatif. 22 patients avaient une recherche de BAAR+ à l'examen direct, dont 5 avaient un test Xpert MTB/RIF négatif pouvant évoquer une mycobactérie atypique. Parmi les 244 prélèvements BAAR-, 19 diagnostics supplémentaires de TB sont apportés par la positivité du test Xpert MTB/RIF, faisant passer les diagnostics de TB de 22 cas par l'ED (10,5% des patients) à 36 cas après réalisation du test Xpert MTB/RIF (17,5% des patients). L'apport du test Xpert MTB/RIF n'était pas différent selon que les patients soient VIH+ ou VIH-, et surtout observé chez les patients ayant des anomalies radiologiques. Parmi les 36 patients test Xpert MTB/RIF+, 1 était résistant à RFP (2,7%), et 2 indéterminés (5,4%).

Conclusion : l'apport du test Xpert MTB/RIF chez les patients suspects de TB dans un pays de forte endémicité permet de doubler le nombre de cas diagnostiqués par l'ED et pouvant être traités rapidement et bénéficier de mesures de prévention de la transmission nosocomiale en milieu de soin.

Prélèvements (208 prélèvements n°1 + prélèvements N°2 si BK nég au 1^{er} prélèvement

	BK direct +	BK direct nég	
Gen Xpert +	17	19	36
GenXpert -/inv	5 (2+3)	172+53	230
	22	244	266

Perspectives :

Appliquer la méthode Genexpert pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire selon les recommandations nationales adaptées de celles de l'OMS (qui recommande de le faire dans tous les cas ...).

Le directeur du Programme de lutte contre la tuberculose du NIGER, rencontré le 7 décembre 2019, Mr NOUHOU GANDA (nouhou.ganda@yahoo.fr, +227 96 29 21 14, +227 92 80 62 87) a confirmé que, bien que l'appareil n'ait pas été acquis dans le cadre du PNLT, les réactifs seront fournis à l'HNN selon les mêmes conditions que celles des sites pourvus d'appareil Genexpert par le PNLT. 1250 tests TB ont été fournis en 2017. La dotation pour 2018 est encore inconnue. Les indications nationales d'utilisation du Genxpert au Niger sont :

- Les échecs sous traitement
- Les rechutes
- Les patients co infectés par le VIH

Actuellement une dizaine d'appareil sont disponibles au NIGER, le Fond Mondial est prêt à soutenir l'achat d'un appareil par district (cad 72).

Par ailleurs le PNLT est favorable à ce que l'utilisation de ces appareils ne soit pas limitée au BK mais puisse être utilisée pour biologie moléculaire VIH, VHB, VHC selon les besoins.

Action 2

Titre : Amélioration de la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique B et C par la mise en place de la mesure de la charge virale des hépatites au laboratoire de l'hôpital National de Niamey

Rationnel : Le partenariat précédent dans le projet Expertise France/Entraide Santé 92 constitué des acteurs du GH Paris Ile de France Ouest, a permis la mise en place de la mesure de la charge virale VIH dans le laboratoire de Biologie moléculaire de l'HNN, activité toujours fonctionnelle et assurant l'évaluation du succès thérapeutiques chez les patients de l'HNN infectés par le VIH ; cette mesure de CV se fait par un séquenceur Abbott après extraction génomique selon une technique manuelle. De plus, le laboratoire est équipé d'un appareil PCR GenXpert (Cepheid) dans le cadre du programme tuberculose. L'objectif du projet actuel est d'étendre les capacités du laboratoire de Biologie moléculaire de l'HNN aux techniques PCR pour les hépatites B et C, et d'établir une procédure concernant le suivi médical et biologique des patients atteints d'hépatite B/C chroniques.

Objectif principal : Améliorer le suivi des patients mono-infectés HBV et HCV ou co-infectés VIH-hépatites par la mise en place de la mesure de la charge virale hépatite grâce au renforcement de capacités du laboratoire de Biologie moléculaire de l'HNN en PCR, déjà mise en place pour le suivi des patients infectés par le VIH

Une enquête sur la prise en charge des patients atteints d'hépatite a été récemment réalisée auprès de différents sites de prise en charge au NIGER. Les résultats montrent que :

- Le diagnostic est correctement fait grâce aux tests diagnostiques disponibles (tests rapides)
- Mais il n'y a pas de bilan de suivi correctement réalisé (charge virale par biologie moléculaire)
- Prise en charge thérapeutique très limitée à quelques centres dont l'HNN

Il s'avère également que les praticiens sont très mobilisés et que il existe des pistes pour rendre les traitements disponibles : par ex pour HBV Viread de chez gilead = 400 000 CFA/mois et tenofovir générique =20 000 CFA/mois. De même pour le VHC : TT actuels = environ 38000 euros en Europe. Génériques= 400 000 CFA /mois soit 1,2M pour 3 mois.

Lors de cette mission nous avons réalisé un « atelier hépatite » d'une demi journée le 5 décembre 2017 selon les termes du projet (3. Formation des agents du laboratoire et des médecins prescripteurs de l'HNN à la prise en charge et à l'évaluation des patients ayant une hépatite virale chronique. Etablissement en partenariat avec les équipes soignantes de l'HNN d'un parcours de soins pour les patients atteints d'hépatite chronique). Assistaient à cet atelier une cinquantaine de personnes, seniors et étudiants de l'HNN principalement.

Des exposés ont rappelés l'épidémiologie, le diagnostic, l'histoire naturelle et le traitement des Hépatites B et C. **Les points principaux de discussion ont été, selon les termes du projet :**

- Insister sur le fait que les nouveaux traitements actifs sur les tous les Genotypes de l'HCV rendent optionnel la réalisation du génotype qui jusqu'à présent était indispensable pour guider le choix d'un Traitement

- Insister sur la nécessité de vacciner les enfants à la naissance (ce qui n'est pas fait à la naissance mais à l'âge de 6 mois en raison de la formulation des vaccins dans le PVE)
- Maintenir un dialogue et une pression sur les autorités sanitaires du pays afin qu'elles poursuivent les négociations avec les généricheurs.

1. Evaluation initiale qualitative et quantitative des patients atteints par une hépatite B ou C chronique, qu'ils soient infectés par le VIH ou non, qui devraient bénéficier d'une mesure de CV dans leur suivi

- Algorithme de décisions :
 - o HBV : agHBS, transa et Si possible PCR puis traiter
 - o HCV serologie VHC et PCR puis Traiter`
- Concernant la prise en charge au NIGER la décision locale est actuellement de privilégier la prise en charge VHB dont l'incidence est beaucoup plus élevée au Niger que l'HCV. La prise en charge de HCV sera modélisée dans un second temps.

2. Déterminer en lien avec le laboratoire de virologie de l'HNN, les modalités de réalisation des PCR-hépatites les plus appropriées : soit PCR Abbott avec utilisation de kits spécifiques, soit technologie GenXpert, en fonction du type de patients, du volume d'examens et des capacités techniques du laboratoire . et 4.Réflexion avec les acteurs de l'HNN sur la mise en place d'une procédure de financement des examens afin de permettre le renouvellement de la dotation initiale en réactifs et kits de PCR. Ce financement pourrait être réalisé par un recouvrement partiel des coûts à chaque examen (sachant que les patients supportent actuellement intégralement le cout des examens réalisés à l'étranger), et un financement partiel par le programme hépatites en cours de constitution au niveau du Ministère de la Santé Publique.

Le PCR VHB est actuellement réalisée à l'HNN sur la machine Abott et est entièrement à charge des patients. Lors de notre mission il a été décidé d'envisager l'acquisition d'une dizaine de cartouches HBV Cepheid afin de pouvoir contrôler certains résultats de PCR invalides ou discordants.

B. Compagnonnage au CTA décembre 2017 :

Depuis notre dernière visite au CTA, l'équipe de prise en charge dirigée par le Dr Yacouba Nohou semble avoir retrouvé un certain dynamisme après avoir passé une période de découragement (incendie, manque de moyens, lenteur des subventions en provenance du ministère...).

Le personnel qui constitue l'équipe est en nombre suffisant mise à part quelques difficultés ponctuelles au niveau de la pharmacie.

3 médecins sont en charge des consultations. La file active des patients suivis reste stable avec quelques nouvelles inclusions lorsqu'un patient sort de la file active. Le nombre de consultations chaque jour est plus équilibré et constant.

La pharmacie est bien approvisionnée en ARV, sans rupture de traitement depuis 1 an. On note une augmentation de passages en 2ème ligne d'ARV, et la mise à disposition de traitement de 3ème ligne

(darunavir+ritonavir, etravirine, raltégravir, quelques échantillons de dolutégravir) en quantité pour l'instant suffisante. Le Dr Yacouba doit assurer la dispensation pendant le congé maternité de la pharmacienne, seul à savoir utiliser le logiciel de gestion des stocks. Une nouvelle arrivante temporairement absente est en cours de formation pour seconder la pharmacienne.

Le laboratoire est en fonctionnement et permet la réalisation de la NFS, biochimie, CD4 et recherche de paludisme par les 3 techniciens. Les mesures de charge virale sont régulièrement effectuées, avec des résultats disponibles en 7 jours.

4 infirmières assurent les soins : l'une d'elle est en cours de formation à la délégation des tâches et assiste aux consultations médicales et une autre, arrivée il y a 2 mois, est en cours de formation par l'équipe de la structure. Les infirmières utilisent toujours le système de prélèvement sous vide, avec approvisionnement obtenu par l'INAARV. Elle disposent encore de 3 boîtes de 20 corps de pompe à éjection d'aiguille fournis par le GERES en octobre 2016. 1 corps de pompe peut être utilisé environ 200 fois d'après les recommandations du laboratoire mais les infirmières estiment qu'ils sont utilisables 400 fois sans risque particulier. Quand la libération de l'aiguille « accroche », elles jettent le corps sans désadapter l'aiguille. A raison de 400 prélèvements/mois maximum, elles consomment 1 corps/mois. Les aiguilles non sécurisées sont commandées au fur et à mesure par la gestionnaire. Boîtes en carton toujours disponibles pour collecter les aiguilles usagées. Cathéters sécurisés (500) et masques de soins sont fournis lors de la mission. La Chlorhexidine à 5% est dorénavant l'antiseptique utilisé. Elle doit être diluée dans 1 volume pour 10 volumes d'eau (pas d'alcool disponible), elle est diluée avec l'eau du robinet non bouillie car il n'y a pas de réchaud à gaz. Nous proposons d'éviter la réutilisation du flacon à pipette usagé. La stabilité de la solution diluée est à renseigner.

L'hôpital de jour est en fonctionnement et les lits sont recouverts de draps lavés chaque jour suite à l'installation de la machine à laver/sécheuse. Les toilettes de l'HDJ sont accessibles et propres, avec lavabo, douche et bassins. Des paravents sont à disposition pour respecter l'intimité des patients.

La salle des archives est fonctionnelle. Les APS et un manœuvre sont chargés de sortir et ranger les dossiers au fur et à mesure des consultants.

Mme Habsatou ADAKAL, nouvelle gestionnaire, auparavant responsable des marchés à l'HNN est présente sur le site 3 fois/semaine. Elle a pu répondre à certains besoins : achats de matériel de ménage, contrôle technique de l'ambulance, achat de carburant, achat et remplacement des réglettes d'éclairage et néons, réparation des tableaux électriques suite à l'incendie, reprise de peinture, entretien des espaces verts, remise en état des bancs de la salle d'attente, achat d'un téléviseur pour la salle d'attente, remise en état d'une imprimante pour l'accueil etc...

Une grande table de réunion récupérée suite au départ de la coordination ESHTER a été installée dans la salle de réunion et des bureaux dans les salles de consultation.

L'assistante sociale est soutenue dans ses activités de counseling et éducation thérapeutique par 3 APS dont l'une était CPS auparavant. Les CPS sont tous devenus APS et sont rémunérés par le fond mondial, encadrés par le RENIP, collectif associatif des PVVIH. Les APS ont bénéficié cette année d'une formation ETP organisée par le RENIP et animée par Hadiza, formée à l'ETP depuis le début de la prise en charge au Niger avec Solthis, chargée actuellement de la dispensation à la pharmacie de l'HNN. Une supervision des APS sur site est en cours d'organisation par le RENIP. Mr Mamane HAROUNA, psychologue, est une personne ressource présente au RENIP.

Suite à discussion avec l'équipe paramédicale, quelques difficultés sont identifiées :

1. Difficultés à trouver les dossiers patients (absence de dossier lors de la consultation médicale). Un problème de classement a été clairement identifié par manque de visibilité du numéro de dossier. De plus, certains dossiers n'ont plus de numéro car étiquette s'est décollée. Le contenu de 2 armoires a été reclassé : chaque numéro de dossier destiné au classement (simple numéro du plus ancien au plus récent, sans les initiales du patient, ni année d'inclusion..) a été marqué au marqueur sur la tranche apparente une fois rangé dans l'armoire. Les APS se sont impliqués dans ce rangement qui leur facilite le travail dorénavant. Ils ont convenu de ranger chaque jour une armoire jusqu'à la totalité des dossiers.
2. Difficultés de prise en charge des adolescents : on envisage la possibilité d'orienter vers des équipes plus habituées à ce type de prise en charge. Le psychologue du service de pédiatrie de l'HNN peut être une ressource mais apparemment il s'occupe surtout de l'annonce aux enfants. Pas d'ados à MVS. Suite à discussion avec Hadiza, chargée de la dispensation à la pharmacie de l'HNN et référente en ETP, le projet JADE du RENIP soutenu par Solthis est en cours pour optimiser la prise en charge des adolescents.
3. Interruption des groupes de parole par absence de financement des collations : le personnel est disponible pour proposer des groupes de parole, mais ils ont des difficultés à recruter les patients sans collations ou frais de transport qui ne sont plus financés depuis le départ d'ESTHER. En attendant de trouver un éventuel financement, pourquoi ne pas tenter de proposer des causeries ou ateliers collectifs d'ETP dans la salle de réunion pour les volontaires qui attendent la consultation médicale ? Afin de sensibiliser les patients à ces échanges en groupe, une affichette en image est en cours de réalisation. Lors de l'accueil ils seront informés en plus oralement, par l'APS ou le secrétaire. Un devis a été réalisé par la gestionnaire pour un éventuel financement des collations, à soumettre à ES92 ou autres associations.
4. Il reste difficile de lutter contre la vétusté des locaux. Lessivage et procédure de dératissage pourraient apporter un tant soit peu une amélioration...

Globalement nous ressentons au CTA la cohésion d'un travail d'équipe où les patients se sentent en confiance et le personnel satisfait d'y travailler. Nous remercions l'ensemble du personnel pour l'accueil qu'ils nous réservent à chaque mission.



Conclusions : à l'issue de cette mission, il a été convenu de :

- Appliquer la méthode Genexpert pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire selon les recommandations nationales adaptées de celles de l'OMS (qui recommande de le faire dans tous les cas ...).

Le directeur du Programme de lutte contre la tuberculose du NIGER a confirmé que, les réactifs seront fournis à l'HNN par le PNLT. Les indications nationales d'utilisation du Genexpert au Niger sont :

- Les échecs sous traitement
- Les rechutes
- Les patients co infectés par le VIH

Actuellement une dizaine d'appareil sont disponibles au NIGER, le Fond Mondial est prêt à soutenir l'achat d'un appareil par district (cad 72).

Par ailleurs le PNLT est favorable à ce que l'utilisation de ces appareils ne soit pas limitée au BK mais puisse être utilisée pour biologie moléculaire VIH, VHB, VHC selon les besoins.

- Insister sur le fait que les nouveaux traitements actifs sur les tous les Genotypes de l'HCV rendent optionnel la réalisation du génotype qui jusqu'à présent était indispensable pour guider le choix d'un Traitement
Insister sur la nécessité de vacciner pour HBV les enfants à la naissance (ce qui n'est pas fait à la naissance mais à l'âge de 6 mois en raison de la formulation des vaccins dans le PVE)
Maintenir un dialogue et une pression sur les autorités sanitaires du pays afin qu'elles poursuivent les négociations avec les génériqueurs.
Le PCR VHB est actuellement réalisée à l'HNN sur la machine Abbott et est entièrement à charge des patients. Lors de notre mission il a été décidé d'envisager l'acquisition d'une dizaine de cartouches HBV Cepheid afin de pouvoir contrôler certains résultats de PCR invalides ou discordants.
- Poursuivre l'analyse des génotypes sur papier buvard des patients en échec