

THE LANCET

Infectious Diseases

Supplementary appendix 1

This translation in French was submitted by the authors and we reproduce it as supplied. It has not been peer reviewed. *The Lancet's* editorial processes have only been applied to the original in English, which should serve as reference for this manuscript.

Supplement to: Uwimana A, Umulisa N, Venkatesan M, et al. Association of *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study. *Lancet Infect Dis* 2021; published online April 14. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00142-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00142-0).

Cette traduction en français a été proposée par les auteurs et nous l'avons reproduite telle quelle. Elle n'a pas été examinée par des pairs. Les processus éditoriaux du *Lancet* n'ont été appliqués qu'à l'original en anglais et c'est cette version qui doit servir de référence pour ce manuscrit.

Une association des génotypes du *kelch13* R561H aux *Plasmodium falciparum* à un retard de la clairance parasitaire partielle au Rwanda : une étude multicentrique non randomisé ouverte pour évaluer une efficacité thérapeutique.

Résumé

Introduction

Une résistance partielle à l'artémisinine est suspectée lorsque la clairance parasitaire est retardée (par exemple : la persistance de la parasitémie au jour 3 après initiation du traitement). Les marqueurs de la résistance partielle aux dérivés d'artémisinine ont été validés en Asie du Sud Est, parmi eux les protéines *Kelch13* du *Plasmodium falciparum* (*pfk13*) R561H et P574L ont été identifiés au Rwanda sans aucune association avec un retard de clairance parasitaire observée. Nos objectifs sont d'établir l'efficacité d'artéméthér-luméfantrine et caractériser les allèles *pfk13* et le lien d'association entre la caractérisation génétique et les résultats du traitement.

Méthodologie Cette étude est une étude d'efficacité thérapeutique multicentrique à bras unique ouverte, conduite dans les trois sites Masaka, Rukara et Bugarama. Les enfants âgés de 6 à 59 mois ayant présenté une fièvre et une infestation monospécifique par *Plasmodium falciparum* étaient éligible et ont été soumis aux traitements de 3 jours de l'artéméthér luméfantrine. La réponse thérapeutique était surveillée hebdomadairement par examen microscopique des échantillons de sang au cours d'un suivi de 28 jours. Les mutations dans les gènes *pfk13* et *P. falciparum multidrug resistance-1* (*Pfmdr1*) étaient caractérisées dans les parasites auprès des participants inscrits. Pour définir l'origine de la mutation R561H l'analyse du *flanking microsatellites* entourant le *pfk13* a été faite. Le critère d'évaluation primaire était le taux de succès à jour 28 corrigé par PCR comme défini dans le protocole de l'OMS.

Résultats

228 patients ont été enrôlés et 224 (98.2%) ont atteint un critère d'évaluation primaire. L'efficacité corrigée par PCR étaient de 97.0% (95% IC 88-100) à Masaka, 93.8% (85-98) à Rukara, et 97.2% (91-100) à Bugarama. La mutation au *pfk13* était présente dans 28 (13%) sur 218 échantillons avant traitement et la mutation au P574L était présente dans deux (1%) échantillons avant traitement. 217 (90%) sur 240 *Pfmdr1* haplotypes observés avant traitement avaient soit la NFD (N86Y, Y184F, D1246Y) ou NYD. Huit (16%) sur 51 patients à Masaka et 12 (15%) sur 82 à Rukara avaient une parasitémie détecté par microscopie persistante à jour 3 après initiation du traitement, ceci étant associé à une présence du *pfk13* aux échantillons avant traitement à Masaka ($p=0.0005$). Les analyses génétiques du mutation *pfk13* suggèrent leurs ancêtres commune et origine locale au Rwanda.

Interprétation

Nous confirmons une émergence d'une résistance partielle aux dérivés d'artémisinine au Rwanda. Malgré que l'artéméthér luméfantrine reste efficace, une vigilance étroite sur l'efficacité décroissante, la caractérisation poussée d'une résistance partielle à l'artémisinine, et une évaluation aux nouvelles molécules d'antipaludéens est à considérer au Rwanda.