

AUTO-DIAGNOSTIC ET AUTO-TRAITEMENT DU PALUDISME DANS LES POPULATIONS ISOLÉES ET MOBILES DE L'AMAZONIE : RÉSULTATS DE MALAKIT, UN PROJET INTERNATIONAL MULTICENTRIQUE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE*

// SELF-DIAGNOSIS AND SELF-TREATMENT OF MALARIA IN HARD-TO-REACH AND MOBILE POPULATIONS OF THE AMAZON: RESULTS OF MALAKIT, AN INTERNATIONAL MULTICENTRIC INTERVENTION RESEARCH PROJECT

Maylis Douine^{1,2} (maylis.douine@ch-cayenne.fr), Yann Lambert¹, Muriel Suzanne Galindo¹, Louise Mutricy¹, Alice Sanna³, Cassio Peterka⁴, Paola Marchesini⁴, Héléne Hiwat⁵, Mathieu Nacher^{1,2}, Antoine Adenis^{1,2}, Magalie Demar^{2,6}, Lise Musset⁷, Yassamine Lazrek⁷, Hedley Cairo⁵, Jane Bordalo Miller⁸, Stephen Vreden⁹, Martha Suarez-Mutis¹⁰

¹ Centre d'investigation clinique Antilles-Guyane, Inserm 1424, centre hospitalier de Cayenne

² Tropical Biome and Immunophysiology (TBIP), Université de Guyane, Cayenne

³ Agence régionale de santé de Guyane, Cayenne

⁴ Malaria Group/Coordination pour la surveillance des zoonoses et des maladies à transmission vectorielle/ministère de la Santé, Brasília, Brésil

⁵ Programme national de lutte contre le paludisme du Suriname, Paramaribo, Suriname

⁶ Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie et de mycologie, centre hospitalier de Cayenne

⁷ Laboratoire de parasitologie, parasitologie, Centre national de référence du paludisme, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne

⁸ DPAC-Fronteira à but non lucratif, Oiapoque, Brésil

⁹ Fondation pour l'avancement de la recherche scientifique au Suriname, Paramaribo, Suriname

¹⁰ Laboratoire des maladies parasitaires, Institut Oswaldo-Cruz, Fondation Oswaldo-Cruz, Rio de Janeiro, Brésil

* Ce texte est une adaptation en français de l'article : Douine M, Lambert Y, Galindo MS, Mutricy L, Sanna A, Peterka C, et al. Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: Results of Malakit, an international multicentric intervention research project. *Lancet Reg Health Am.* 2021;4:100047.

Soumis le 21.03.2022 // Date of submission: 03.21.2022

Résumé // Abstract

Contexte – Les chercheurs d'or clandestins sont actuellement des hôtes majeurs du paludisme en Guyane, avec un risque d'émergence de résistance lié à une mauvaise utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT : *Artemisinin-based combination therapies*). L'éloignement des sites d'orpaillage et les problèmes de réglementation entravent leur accès aux soins, malgré la gratuité des services de santé.

Matériel et méthode – Un projet de recherche quasi expérimental (Malakit), déployé dans des zones stratégiques aux frontières de la Guyane avec le Brésil et le Suriname, a évalué l'efficacité de la distribution de kits d'auto-diagnostic et d'auto-traitement aux orpailleurs clandestins, après une formation. L'évaluation s'est appuyée sur des questionnaires lors de l'intervention (délivrance des kits), et sur des enquêtes pré et post-intervention. L'indicateur principal était la proportion de personnes déclarant avoir utilisé une ACT validée, et après un diagnostic positif de paludisme. Les indicateurs secondaires ont évalué l'observance aux anti-paludiques, la bonne utilisation des kits et l'impact sur l'épidémiologie du paludisme.

Résultats – La proportion de patients déclarant un recours à une ACT validée, et après un diagnostic positif de paludisme, a augmenté après l'intervention, passant de 54,2% à 68,2% (odds ratio : OR : 1,8 ; intervalle de confiance à 95% : IC95%: [1,1-3,0]). D'avril 2018 à mars 2020, 3 733 personnes ont participé à l'intervention. Le kit a été utilisé correctement par 71,7% [65,8-77,7] des 223 personnes ayant déclaré avoir utilisé un kit Malakit lors des visites de suivi. Aucun événement indésirable grave lié à la mauvaise utilisation du kit Malakit n'a été signalé. L'intervention semble avoir accéléré la diminution de l'incidence du paludisme dans la région de 42,9%.

Discussion – Ce projet international innovant a montré que les personnes ayant un faible niveau d'éducation peuvent s'autogérer correctement devant des symptômes du paludisme. Cette stratégie pourrait être intégrée dans les programmes de lutte contre le paludisme des pays concernés, et envisagée dans d'autres régions où le paludisme est résiduel dans les zones reculées. À l'heure où la France s'engage dans l'élimination du paludisme sur son territoire en 2025, poursuivre les efforts de lutte contre le paludisme dans cette population à l'écart du système de soins est essentiel. Des dérogations réglementaires permettraient d'agir plus activement auprès de cette population sur le territoire français, alors que nos voisins surinamais ont intégré cette stratégie dans leur programme national de lutte contre le paludisme.

Background – *Illegal gold miners are currently key hosts for malaria in French Guiana (FG), with a risk of emergence of resistance linked to improper use of artemisinin-based combination therapy (ACT). The remoteness of the mines and regulatory issues hinder their access to health care.*

Methods – A quasi-experimental researched project (Malakit) implemented in FG borders with Brazil and Suriname aimed at determining the effectiveness of distributed kits for self-diagnosis and self-treatment to illegal gold miners, after training, at strategic border staging areas. Evaluation relied on questionnaires during the intervention (kits distribution), and pre/post intervention surveys. The primary outcome was the proportion of persons reporting a use of a validated ACT, and after a positive malaria diagnosis. The secondary outcomes assessed antimalarial adherence, kit use and impact on malaria epidemiology.

Results – The proportion of patients reporting a use of validated ACT, and after a positive diagnosis increased after the intervention from 54.2% to 68.2% (odds ratio: OR: 1.8; a 95% confidence interval: CI95%: [1.1-3.0]). From April 2018 to March 2020, 3,733 persons participated in the intervention. The kit was used correctly by 71.7% [65.8-77.7] of the 223 persons reporting having used a malakit during the follow-up visits. No serious adverse events related to the misuse of malakit have been reported. The intervention appears to have accelerated the decline in malaria incidence in the region by 42.9%.

Discussion – This innovative international project showed that people with low education can correctly self-manage their malaria symptoms. This strategy could be integrated in the malaria control programs of the countries involved and considered in other regions with residual malaria in remote areas. At a time when France is committed to the elimination of malaria on its territory by 2025, it is essential to continue efforts to fight malaria in this population far from the health care system. Regulatory exemptions would allow us to work more actively with this population on French territory while our Surinamese neighbors have integrated the Malakit strategy into their national malaria control program.

Mots-clés : Contrôle du paludisme, Auto-diagnostic, Auto-traitement, Recherche interventionnelle, Amazonie, Population vulnérable

// **Keywords**: Malaria control, Self-diagnosis, Self-treatment, Interventional research, Amazon forest, Vulnerable population

Introduction

Le paludisme est endémique en Guyane, mais son incidence a fortement baissé ces dernières années, passant de plusieurs milliers de cas par an dans les années 2000, à 153 en 2020¹. Si les populations locales du Haut-Maroni et du Bas-Oyapock restent touchées, la pression parasitaire est majeure sur les sites d'orpillage illégaux où vivent une dizaine de milliers d'orpailleurs clandestins (appelés *garimpeiros*), pour la grande majorité originaires du Brésil². Pratiquant une activité illégale, dans un territoire protégé, en situation irrégulière, dans des zones reculées et ciblées par des opérations de police, cette population a difficilement accès aux soins^{3,4}. L'utilisation massive de médicaments issus du marché noir (52% des orpailleurs lors du dernier épisode de paludisme), et contenant souvent des dérivés de l'artémisinine (90% des antipaludiques achetés), suscite des inquiétudes quant au risque d'émergence de souches de *P. falciparum* résistantes à l'artémisinine⁵⁻⁷. En outre, la mobilité des *garimpeiros* augmente le risque de propagation du paludisme dans la région, avec le risque de réintroduction ou la récurrence d'épidémies dans des zones où le paludisme était contrôlé. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) vise à réduire l'incidence et la mortalité du paludisme de 90 % entre 2016 et 2030⁸. Pour y parvenir, toute personne exposée au paludisme devrait avoir accès à un diagnostic et à un traitement dans les 48 heures. Pour les populations mobiles, isolées ou transfrontalières, comme les *garimpeiros*, cela représente un défi de taille car les mines se trouvent jusqu'à cinq jours de marche ou de pirogue des centres de santé. Face à des problèmes réglementaires, géographiques, politiques et sécuritaires, la prise en charge des cas de paludisme directement sur les sites d'orpillage

illégal par des professionnels de la santé, ou des agents de santé communautaire, ne peut être mise en œuvre en Guyane^{9,10}. De nombreuses discussions entre les institutions de santé et les partenaires scientifiques de Guyane, du Brésil et du Suriname ont abouti au projet Malakit. Ce projet est basé sur la distribution de kits d'auto-diagnostic et d'auto-traitement du paludisme, un changement de paradigme par rapport à la détection passive ou active et au traitement des cas par des professionnels de santé. Les orpailleurs étant une population mobile à travers le plateau des Guyanes, des sites de distribution des kits ont été mis en place dans des zones stratégiques de passage aux frontières Brésil-Guyane et Suriname-Guyane. Un partenariat technique et opérationnel a été mis en place avec le Brésil et le Suriname, impliquant des équipes de recherche, des organisations à but non lucratif ainsi que les autorités sanitaires des pays concernés¹¹.

Cette nouvelle stratégie a été mise en œuvre en tant que projet de recherche interventionnelle afin d'évaluer son efficacité, la réceptivité des participants et la sécurité. Cet article détaille les principaux résultats de ce projet de deux ans.

Matériel et méthodes

Schéma de l'étude

Malakit est une étude interventionnelle internationale et multicentrique en partenariat avec le Brésil et le Suriname dont le promoteur est le centre hospitalier de Cayenne. Le schéma quasi expérimental, est basé sur :

- une intervention, la stratégie Malakit, consistant en la distribution, après formation, de kits d'auto-diagnostic et d'auto-traitement du paludisme,

puis en un recueil de données par questionnaires lors des visites d'inclusions et de suivi (d'avril 2018 à mars 2020) ;

- une évaluation indépendante avant et après par des enquêtes transversales, avec échantillonnage indépendant de la population cible, avec recueil de données par questionnaire, prélèvement sanguin et examen médical. L'étude

pré-intervention le long de la frontière avec le Suriname a été réalisée de janvier à juin 2015, et l'étude post-intervention d'octobre à décembre 2019 par le centre hospitalier de Cayenne. À la frontière brésilienne ces études ont été réalisées respectivement en mai-juin et octobre-novembre 2018, et d'octobre à novembre 2019 par la Fondation Oswaldo-Cruz¹² (tableau 1).

Tableau 1

Conception, principaux résultats et critères d'inclusion de l'intervention Malakit et enquêtes pré/post-intervention, Guyane-Brésil-Suriname, 2015-2020

	Enquête pré-intervention	Enquête post-intervention	Intervention Malakit
Objectif	Évaluer l'efficacité de l'intervention Malakit		Évaluer l'utilisation des kits par les participants à l'étude
Sites d'inclusion	Zones de transit* des orpailleurs situés le long des fleuves frontières Maroni (avec le Suriname) et Oyapock (avec le Brésil)		Cinq sites de distribution situés au niveau des zones de transit des orpailleurs le long des deux fleuves frontières et à Paramaribo (Suriname)
Structures investigatrices	<ul style="list-style-type: none"> • Frontière surinamaïse : Centre d'investigation clinique (CIC) Antilles-Guyane, Inserm 1424, CH Cayenne, Guyane • Frontière brésilienne : Fondation Oswaldo-Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brésil 		Promoteur : CIC Inserm 1424, CH Cayenne Investigatrice principale (PI) en Guyane : Dr Douine (CIC) PI au Suriname: Dr Vreden (Fondation pour la recherche scientifique au Suriname (SWOS)) PI au Brésil: Dr Suarez-Mutis (Fiocruz)
Personnes collectant les données	Médecin, infirmier, médiateur		Neuf médiateurs du projet Malakit
Périodes d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Frontière surinamaïse : de janvier à juin 2015 • Frontière brésilienne : mai-juin, octobre-novembre 2018 	Octobre-novembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Frontière surinamaïse : d'avril 2018 à mars 2020 • Frontière brésilienne : d'octobre 2018 à mars 2020
Population de l'étude	Personnes travaillant sur des sites miniers illégaux en Guyane		
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Être âgé de plus de 18 ans • Travailler ou accompagner quelqu'un travaillant sur un site d'orpaillage illégal en Guyane • Être sorti du site minier depuis moins de 7 jours • Donner son consentement écrit 		<ul style="list-style-type: none"> • Être âgé de 15 ans ou plus • Travailler, ou avoir l'intention d'aller travailler ou accompagner quelqu'un travaillant sur un site d'orpaillage illégal en Guyane • Donner son consentement écrit
Mode de collection des données	Données transversales		Données longitudinales
	Données initiales pour estimer les indicateurs pré-intervention	Données finales pour estimer les indicateurs post-intervention	Données collectées lors des visites d'inclusion et de suivi pour le monitoring de l'intervention
	Des questionnaires ont été administrés par les médiateurs pour recueillir des données socioéconomiques et sur le comportement lors du dernier épisode de paludisme. Les données ont été collectées sur papier ou avec tablettes pouvant transférer les données anonymisées vers une base de données en ligne sécurisée, Clinsight®		À chaque visite, les animateurs soumettaient un questionnaire et remplissaient le formulaire électronique avec l'application open-source ODK Collect® sur des tablettes Android. Chaque questionnaire rempli générait un enregistrement qui était immédiatement crypté et envoyé à un serveur sécurisé géré par Ona (https://ona.io/home/) lorsqu'une connexion Internet était disponible. La récupération, le décryptage et l'agrégation des données ont été effectués à l'aide d'un package R spécifiquement développé
	Un échantillon de sang veineux a été prélevé sur chaque participant afin de réaliser une PCR-Plasmodium à l'Institut Pasteur de Guyane. Un TDR a été effectué sur place, et les participants dont le test était positif ont été dirigés vers le service de santé le plus proche pour confirmation par microscopie, notification au système de surveillance du pays où le patient est diagnostiqué, et pour traitement		Les données recueillies par les médiateurs ont été soumises à un processus de validation en temps réel par l'équipe de supervision du commanditaire afin de vérifier leur qualité [12]
Indicateur principal	Différence entre la proportion de participants ayant rapporté un comportement approprié (c'est-à-dire utiliser une ACT validée par l'OMS, et après un test de paludisme positif en utilisant un kit ou en se tournant vers le système de santé) avant/après l'intervention Malakit		



Tableau 1 (Suite)

	Enquête pré-intervention	Enquête post-intervention	Intervention Malakit
Indicateurs secondaires	<p>Couverture de la population de l'étude par l'intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> • proportion de participants dans l'enquête post-intervention qui avaient été inclus dans l'intervention Malakit <p>Différence de l'observance au traitement avant/après l'intervention et en fonction du comportement lors de l'épisode de symptômes de paludisme</p> <ul style="list-style-type: none"> • proportion de personnes déclarant avoir pris le traitement antipaludéen en entier dans les enquêtes pré/post intervention évaluée par le questionnaire <p>Capacité à réaliser soi-même un TDR et connaissance des modalités du traitement antipaludique pour les participants inclus dans l'intervention Malakit</p> <ul style="list-style-type: none"> • réalisation d'un TDR sans aide devant le médiateur • questionnaire sur les modalités de traitement antipaludique <p>Modification de la prévalence de <i>Plasmodium</i> en PCR avant/après l'intervention Malakit</p> <ul style="list-style-type: none"> • évaluée par la PCR en temps réel multiplexe dérivée de Shokoples <i>et al</i> [14] <p>Événements indésirables notifiés</p> <ul style="list-style-type: none"> • modalités de notification détaillées [16] 	<p>Impact sur l'épidémiologie du paludisme dans la région</p> <ul style="list-style-type: none"> • modélisation basée sur les données des systèmes de surveillance passifs du Brésil et du Suriname 	<p>Nombre de kits distribués</p> <p>Proportion de personnes ayant utilisé le kit correctement parmi les participants à l'intervention Malakit ayant déclaré avoir utilisé un kit. En cas d'utilisation multiple de kits était considérée la première utilisation du kit notifiée lors de la dernière visite de suivi</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'utilisation correcte était définie par le fait de prendre la totalité des comprimés d'artémether-luméfantrine en trois jours après un TDR positif ou de ne pas prendre d'ACT après un TDR négatif <p>Proportion de participants à Malakit ayant acquis un kit sans avoir été inclus</p> <ul style="list-style-type: none"> • évalué par le questionnaire
Considérations éthiques et réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> • Brésil : Autorisation du comité d'éthique de la Fiocruz (N° 2.560.415) • Suriname : Autorisation du comité national d'éthique CMWO (Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek) (N° VG10-14) • France : Autorisation du CEI (Inserm) (N°. 14-187 of 09.12.2014) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brésil : Autorisation du comité d'éthique de la Fiocruz (N°2.560.415) • Suriname : Autorisation du CMWO (Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek) (N° DVG-738) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brésil : Autorisation du comité d'éthique de la Fiocruz (N° 2.831.534) • Suriname : Autorisation du CMWO (Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek) (N° VG 25-17)

* Les zones de transit sont des quartiers spécifiques des villes frontalières, sinon de petits villages informels situés sur les rivières frontalières où les orpailleurs viennent se reposer, acheter du matériel ou vendre leur or.

TDR : test de diagnostic rapide ; ACT : *Artemisinin-based combination therapies* ; OMS : Organisation mondiale de la Santé.

L'étude dite « post-intervention » n'a donc pas été réalisée *stricto sensu* après l'intervention, mais en fin d'intervention, afin d'assurer une continuité par les autorités sanitaires en cas de résultats favorables.

Population de l'étude

La population cible de l'étude était constituée des personnes travaillant sur les sites d'orpaillage illégal de Guyane, quelle que soit la nature de leur activité (vendeur, cuisinier, orpailleur...), estimée autour de 10 000 personnes¹³.

L'intervention

Les inclusions dans l'intervention Malakit et les visites de suivi ont été réalisées d'avril 2018 à mars 2020 dans les cinq sites d'inclusion situés au niveau des zones de passage transfrontalier (figure 1). Sur chacun de ces sites, des médiateurs issus de la communauté des orpailleurs ont été embauchés et formés spécifiquement au projet (règles

de la recherche, paludisme, transfert de compétences aux orpailleurs...¹¹) pour la distribution des kits avec formation et le recueil de données. Un kit Malakit contenait trois tests de diagnostic rapide (TDR), à savoir CareStart™ Malaria pLDH (Pan), plus un traitement complet composé d'artémether-luméfantrine 20 mg/120 mg (AL) et d'une dose unique de primaquine (15 mg) pour diminuer la transmission de *P. falciparum*¹⁴. Le kit était remis aux participants après la signature d'un consentement éclairé et une formation d'environ quarante minutes sur l'utilisation du kit, notamment en réalisant un TDR sur eux-mêmes devant le médiateur. Des outils de formation, tels que des vidéos, des dessins et une application smartphone, ont été développés pour améliorer la bonne utilisation des kits par les participants^{11,15}. Un suivi passif a ensuite été proposé, les participants revenant à leur convalescence après avoir utilisé, perdu ou donné le kit pour en obtenir un nouveau¹¹. Lors de ces visites de suivi, des questionnaires évaluaient la bonne utilisation

Figure 1

Sites d'inclusion pour les enquêtes pré/post-intervention et pour la distribution des kits du projet Malakit, aux frontières de la Guyane avec le Brésil et le Suriname, 2015-2020



du kit. Le principe de l'intervention Malakit a été précédemment publié en détail, ainsi que sur le site web du projet ⁽¹⁾ 10,11,16,17.

Objectifs et critères d'évaluation

Le tableau 1 décrit les objectifs, les critères d'inclusion, le recueil des données, et les indicateurs principaux et secondaires du projet Malakit.

L'objectif principal du projet Malakit était d'évaluer si la stratégie avait conduit à l'augmentation de la proportion de comportements appropriés en cas de symptômes de paludisme, défini comme l'utilisation d'une ACT (*Artemisinin-based combination therapies*) validée par l'OMS, et après un test de paludisme positif, soit en utilisant un kit Malakit, soit en se tournant vers le système de santé. Cet objectif a été évalué par les enquêtes pré et post-intervention.

Le dernier épisode de paludisme déclaré était classé avant ou après la mise en place de Malakit ¹⁸. Le comportement lors du dernier épisode de paludisme était évalué par la question « *Qu'avez-vous fait lors de votre dernier épisode de symptômes de paludisme ?* ».

Les objectifs secondaires du projet (détaillés dans le tableau 1) étaient d'évaluer la couverture de l'intervention, les modifications de l'observance aux anti-paludiques, les connaissances et pratiques d'utilisation du kit, l'impact sur l'épidémiologie du paludisme (prévalence et incidence) et la sécurité des participants.

Sécurité de l'intervention

Un processus de collecte des données a été mis en place pour surveiller les événements indésirables potentiels à partir des centres de santé de Guyane et des questionnaires aux participants (processus de collecte des données ¹⁸).

Un comité indépendant de surveillance de la sécurité des participants (DSMB : *Data Safety Monitoring Board*) a été créé pour conseiller le promoteur sur la sécurité de l'intervention pendant le projet. Les quatre experts internationaux du paludisme du comité se sont réunis annuellement pour évaluer les données et les rapports produits par l'équipe de coordination du projet.

Analyse

Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de fréquences et de proportions, et les variables continues sous forme de moyenne et d'écart-type ou

⁽¹⁾ <https://www.malakit-project.org/fr/>

de médiane et d'écart interquartile. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test du Chi2 ou du test de Student, respectivement.

Les données recueillies lors des visites de suivi dans l'intervention Malakit ont été utilisées pour évaluer l'utilisation appropriée du kit. Certains participants ont rapporté plusieurs événements d'utilisation du kit : l'indicateur d'utilisation correcte du kit a donc été calculé par participant et par événement d'utilisation du kit. Pour chaque participant, le premier événement d'utilisation du kit de la visite la plus récente a été sélectionné afin de garantir que le participant avait un kit complet avant utilisation. L'analyse « en conditions réelles d'utilisation » a porté sur les participants pour lesquels il n'y avait pas d'éléments mettant en doute la sincérité des données (commentaires du médiateur, délai très court ou discordances entre deux visites de suivi). Cette analyse a été privilégiée car considérée comme un meilleur reflet des pratiques des participants. Une deuxième analyse « per protocole », plus stricte, a exclu les participants pour lesquels le mésusage du kit trouvait une explication légitime : kit détruit ou incomplet, arrêt du traitement suite à un effet indésirable ou consultation d'un professionnel de santé suite à un test positif.

Pour les données transversales, la comparaison de l'indicateur principal avant et après l'intervention, était basée sur l'odds ratio calculé par régression logistique inconditionnelle univariée.

Une analyse par série temporelle interrompue (ITS) a été réalisée pour évaluer l'impact de l'intervention sur les cas de paludisme importés de Guyane par le Suriname et le Brésil durant cette période¹⁹. L'analyse a porté sur le nombre mensuel de cas de paludisme notifiés aux systèmes de surveillance du Brésil et du Suriname pour la période janvier 2015-mars 2020. La température moyenne mensuelle à Cayenne a été utilisée comme proxy climatique régional pour tenir compte de la saisonnalité. Le modèle ITS a été construit comme une régression linéaire par segments, avant et après l'intervention Malakit, sans effet immédiat de l'intervention. Les erreurs standard ont été ajustées pour tenir compte de l'autocorrélation et l'hétéroscédasticité des données temporelles.

Les données ont été analysées en utilisant Stata13® et R® (v4.0.2) avec RStudio® (v1.3.1056-1). Les valeurs p bilatérales <5% ont défini la signification statistique.

Éthique et réglementation

Chaque participant a donné son consentement écrit après avoir reçu des informations claires et appropriées. Des autorisations des comités d'éthique des pays, où le projet a été mis en œuvre ont été obtenues (tableau 1). Le projet a fait l'objet d'une déclaration Cnil normale le 24 mai 2018 (N° 2188949v0) pour l'analyse des données conformément au Règlement général sur la protection des données. L'étude a été enregistrée sur clinicaltrials.gov sous le numéro NCT03695770.

Résultats

Population de l'étude

Au cours des deux ans d'intervention (2018-2020), 4 766 kits ont été distribués à 3 733 participants. Ce sont 1 098 personnes qui ont été incluses dans les enquêtes pré ou post-intervention¹⁸ (figure 2). Les échantillons étaient similaires : les participants étaient principalement originaires du Brésil (96%), avec un âge médian de 38 ans, travaillant depuis dix ans dans l'orpillage (tableau 2). Dans l'enquête post-intervention, 64,8% (intervalle interquartile (IQQ): [60,6-69,0]) des participants avaient déjà entendu parler du projet Malakit, dont 46,1% [40,6-51,6] d'inclus. Ainsi, nous avons estimé à partir de cet échantillon indépendant de l'intervention que 29,7% (149/499) [25,7-33,7] de la population cible avait été incluse dans l'intervention fin 2019.

Comportements en cas de symptômes de paludisme et utilisation des kits

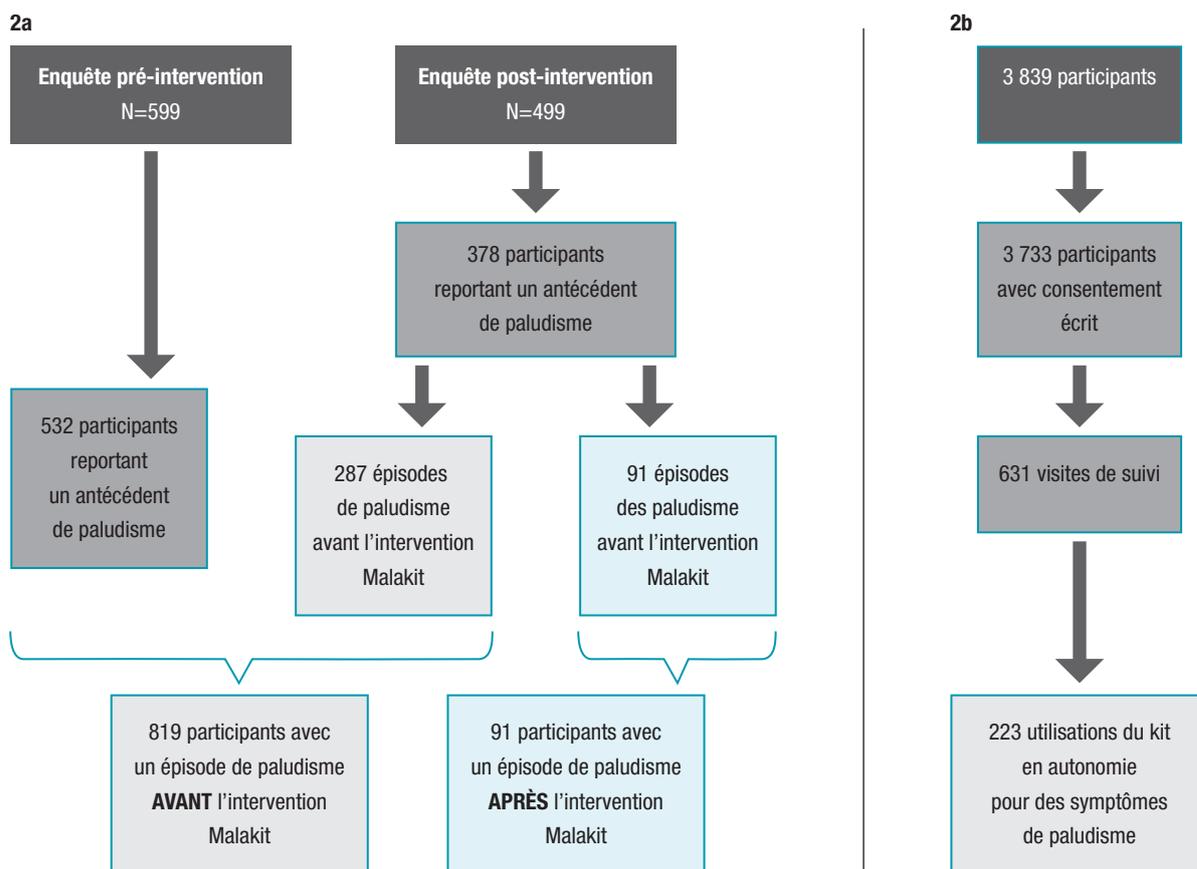
Dans les études avant-après, le comportement approprié rapporté (utilisation d'un kit Malakit ou recours au système de santé) en cas de symptômes de paludisme est passé de 54,2% (444/819) à 68,1% (62/91) : OR=1,8 (IC95%: [1,1-3,0]) (figure 3). L'observance globale au traitement antipaludique ne semblait pas différente avant-après l'intervention (590/745, soit 79,2% contre 67/82, soit 81,7%, avec p=0,593). Cependant, l'observance globale était similaire entre les participants ayant reçu des soins dans un centre de santé (397/434, soit 91,5%), ou ayant utilisé un kit Malakit (27/33, soit 81,8%) (p=0,125), et elle était plus faible lorsque le participant utilisait des médicaments du marché noir (233/360, soit 64,7%, avec p<0,001).

Dans les enquêtes post-intervention, les participants étant précédemment inclus dans l'intervention Malakit ont montré une bonne capacité à refaire et interpréter les résultats des TDR : 85,1% étaient capables de le faire correctement tout seuls (tableau 3). Cependant, leur connaissance du traitement n'était pas aussi bonne : seuls 53,4% de ces participants étaient capables de réexpliquer correctement les modalités de traitement du paludisme.

Au cours de l'intervention Malakit, parmi les 631 participants revus lors des visites de suivi, 223 ont déclaré avoir utilisé un kit pour eux-mêmes au moins une fois (tableau 4, figure 3). Parmi eux, 71,7% [65,8-77,7] ont rapporté une utilisation correcte du kit : 71,1% [64,2-78,0] ont correctement pris le traitement après un TDR positif, et 79,2% [68,3-90,2] des personnes avec un TDR négatif n'ont pas pris le traitement (analyse « en conditions réelles d'utilisation »). L'analyse « per protocole » retrouve des résultats comparables : 72,7 [66,8-78,6] de bonne utilisation du kit. La bonne observance globale était de 69,4% [62,5-76,3]. L'état de santé perçu après l'utilisation d'un kit Malakit était « bien meilleur » selon 89,2% des participants qui avaient déclaré un TDR positif.

Figure 2

Diagramme de flux des participants aux enquêtes pré/post-intervention (2a) et à l'intervention Malakit (2b)



Impact sur l'épidémiologie du paludisme

Les enquêtes pré et post-intervention ont montré que la prévalence de *Plasmodium* sp. en PCR a diminué entre 2015 et 2019 (de 22,3% à 5,3%) chez les *garimpeiros* inclus le long du fleuve Maroni (frontière avec le Suriname) et, de manière moins nette, chez ceux inclus le long du fleuve Oyapock (frontière avec le Brésil) (de 3,9% en 2018 à 2,5% en 2019) (figure 3). Dans le même temps, la proportion de *P. falciparum* a diminué sur les deux frontières au profit d'une large prédominance de *P. vivax*.

Le modèle ITS estime une prévention de 42,9% (IC95% brut: [23,4-54,4], IC95% ajusté: [10,3-58,1]) des cas de paludisme notifiés au Brésil et au Suriname en provenance de Guyane dans la période de mise en place du projet Malakit (figure 4).

Données de sécurité

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé¹⁸. La circulation des kits en dehors de l'étude Malakit était limitée. Parmi les participants de Malakit, 1,1% avaient déjà acquis un kit avant l'inclusion. Le coût déclaré d'une vente sur le marché noir d'un kit Malakit a été stable tout au long du projet (en moyenne 2,6 g d'or (environ 80 euros pour un kit Malakit complet).

Discussion

Cette étude montre que, pour des populations spécifiques vivant dans des zones très isolées et non accessibles aux services de santé, l'auto-diagnostic et l'auto-traitement du paludisme sont une solution envisageable. Associée à une formation adaptée et à la distribution gratuite de tests et de médicaments, cette solution permet d'améliorer la prise en charge du paludisme. L'intervention était sûre et a participé à la réduction de l'incidence du paludisme dans la région.

Limites de l'étude

L'indicateur principal et certains indicateurs secondaires étaient déclaratifs et sujets à des biais : (i) de réponse attendue (potentiellement sous-déclaration de vente ou de mauvaise utilisation des kits) ; (ii) la surreprésentation des personnes soucieuses de leur santé ; et (iii) biais de mémoire concernant le dernier épisode de paludisme. Les événements indésirables peuvent avoir été sous-déclarés par les centres de santé, les médiateurs et les participants. Les biais ayant été considérés comme identiques avant et après la mise en œuvre de la stratégie, il était légitime d'interpréter les différences observées. Une définition stricte de l'utilisation correcte du kit a été décidée afin de contrebalancer le biais de déclaration (tableau 1).

Tableau 2

Caractéristiques sociodémographiques et activité liée à l'orpaillage des participants aux enquêtes pré/post-intervention et à l'intervention Malakit, Guyane-Brésil-Suriname, 2015-2020

		Enquêtes pré/post-intervention N=1 098 et n (%)	Intervention Malakit Tous participants N=3 733 et n (%)	Intervention Malakit Participants revus en visites de suivi N=631 et n (%)
Données sociodémographiques				
Âge (années)	Âge médian [IIQ]	38 [31-47]	38 [30-47]	38 [30-47]
	≤29	241 (22,0)	932 (25,0)	149 (23,6)
	30-44	513 (46,9)	1 651 (44,2)	280 (44,4)
	≥45	340 (31,1)	1 150 (30,8)	202 (32,0)
Sexe	Femme	275 (25,1)	1 255 (33,6)	251 (39,8)
	Homme	823 (74,9)	2 478 (66,4)	380 (60,2)
Niveau d'éducation	Aucun ou primaire	554 (50,6)	2 244 (60,1)	363 (57,5)
	Secondaire ou supérieur	541 (49,4)	1 489 (39,9)	268 (42,5)
Pays de naissance	Brésil	1 055 (96,1)	3 646 (97,7)	617 (97,8)
	Maranhão	575 (54,5)	1 920 (52,7)	313 (50,7)
	Para	237 (22,5)	907 (24,9)	175 (28,4)
	Amapá	92 (8,7)	363 (10,0)	56 (9,1)
	Autre	149 (14,1)	451 (12,4)	73 (11,8)
	Données manquantes	2 (0,2)	5 (0,1)	0 (0,0)
	Autre que le Brésil	43 (3,9)	87 (2,3)	14 (2,2)
Lieu d'inclusion	Frontière surinamaïse	801 (72,9)	2 377 (63,7)	446 (70,7)
	Frontière brésilienne	297 (27,1)	1 356 (36,3)	185 (29,3)
Activité liée à l'orpaillage				
Temps passé dans l'orpaillage	Aucune expérience	<i>Critère d'exclusion</i>	329 (8,8)	25 (4,0)
	≤5 ans	349 (31,9)	1 149 (30,8)	198 (31,4)
	6-10 ans	276 (25,2)	831 (22,3)	150 (23,8)
	11-15 ans	184 (16,8)	497 (13,3)	107 (17,0)
	>15 ans	286 (26,1)	785 (21,0)	132 (20,9)
	Donnée manquante	–	142 (3,8)	19 (3,0)
Temps passé sur le dernier site minier	Temps médian (années) [IIQ]	0,5 [0,25-2]	0,6 [0,25-2]*	1 [0,25-2]
Temps de trajet entre le lieu d'inclusion et le dernier site minier	<2 heures	72 (6,6)	–	–
	De 2 heures à une demi-journée	260 (23,9)	–	–
	1 journée	285 (26,2)	–	–
	>1 journée	432 (39,6)	–	–
	Ne sait pas	41 (3,8)	–	–
Activité principale sur le site	Orpailleur	578 (52,6)	1 860 (49,8)	
	Vendeur	188 (17,1)	706 (18,9)	
	Cuisinière/femme de ménage	153 (13,9)	702 (18,8)	
	Transporteur/piroguier	73 (6,6)	171 (4,6)	
	Propriétaire de machine	45 (4,1)	118 (3,2)	
	Propriétaire de magasin/de bar	17 (1,5)	37 (1,0)	
	Travailleur du sexe	3 (0,3)	44 (1,2)	
	Autre/sans emploi	36 (3,3)	75 (2,0)	
	Donnée manquante	5 (0,5)	20 (0,5)	
Type d'activité*	Activité non mobile**	825 (75,3)	2 836 (76,0)	412 (65,3)
	Activité mobile***	268 (24,5)	877 (23,5)	217 (34,4)
	Ne sait pas	2 (0,2)	20 (0,5)	2 (0,3)
Nb de sorties du site d'orpaillage au cours de la dernière année	Médiane [IIQ]	3 [1-6]	2 [1-3]*	2 [1-4]

* Parmi les participants ayant une expérience préalable dans l'orpaillage.

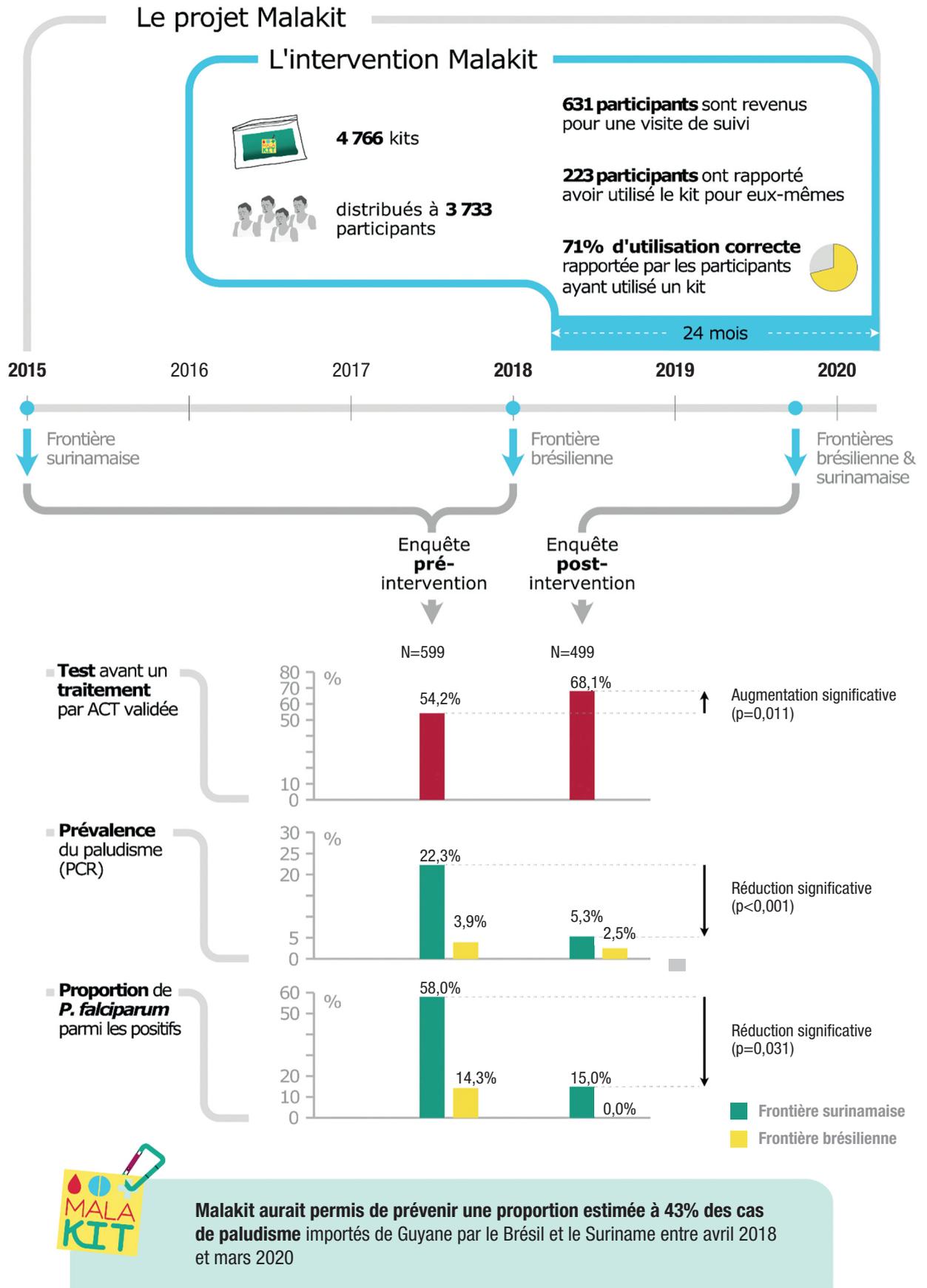
** Activité principale sur le lieu-même de la mine comme orpailleur, cuisinière...

*** Activité principale impliquant de nombreux déplacements comme transporteur ou piroguier.

N = effectif. IIQ : intervalle interquartile ; Nb : nombre.

Figure 3

Résultats principaux du projet Malakit (intervention Malakit et enquêtes pré/post-intervention), Guyane-Bราซิล-Suriname, 2015-2020¹⁶



ACT : Artemisinin-based combination therapies.

Tableau 3

Connaissances sur l'utilisation du kit chez les participants à l'intervention Malakit inclus dans les enquêtes post-intervention

Items	Score	n (%)	Âge médian [IIQ]	% de femmes	
Capacité à réaliser un TDR parmi les personnes ayant participé à l'intervention Malakit et incluses dans l'enquête post-intervention (N=107*)					
• Mettre le sang au bon endroit sur la cassette	score 5/5	45 (42,1)	91 (85,1)	35 [26-42]	36%
• Mettre le réactif au bon endroit	score 4/5	30 (28)			
• Mettre le bon nombre de gouttes de réactif	score 3/5	16 (15)			
• Attendre le temps indiqué avant de lire le résultat	score 2/5	5 (4,7)	16 (14,9)	46 [35-50,5]	25%
• Interpréter correctement le résultat	score 1/5	5 (4,7)			
	score 0/5	6 (5,6)			
	p-value			p=0,003	p=0,382
Capacité à expliquer les modalités de traitement antipaludique des participants à Malakit inclus dans l'enquête post-intervention (N=88**)					
• Prendre le traitement artéméther-luméfanantrine après un test de diagnostic du paludisme positif	score 5/5	26 (29,6)	47 (53,4)	36 [27-47]	45%
• Prendre 2 comprimés de primaquine avec la première dose de artéméther-luméfanantrine	score 4/5	14 (15,9)			
• Prendre 2 comprimés de artéméther-luméfanantrine deux fois par jour	score 3/5	7 (8,0)			
• Prendre 4 comprimés d'artéméther-luméfanantrine deux fois par jour	score 2/5	14 (15,9)	41 (46,6)	36 [31-43]	29%
• Prendre l'artéméther-luméfanantrine pendant 3 jours	score 1/5	19 (21,6)			
• Si le test de diagnostic rapide du paludisme est négatif, prendre uniquement le paracétamol	score 0/5	8 (9,1)			
	p-value			p=0,817	p=0,136

* Évaluation réalisée seulement à la frontière surinamaïse, 10 refus.

** Évaluation réalisée seulement sur la frontière surinamaïse, 29 données manquantes.

N = Effectif. IIQ : intervalle interquartile.

Tableau 4

Utilisation des kits par les participants à l'intervention Malakit, 2018-2020

	TDR positif	TDR négatif	Pas de TDR	Total
Traitement correct*	113	7	1	126
Traitement pris en entier, durée inconnue	9	0	0	9
Traitement inconnu**	37	4	3	44
Pas de traitement***	2	42	0	44
Total	166	53	4	223

* Artéméther-luméfanantrine du kit pris en entier en trois jours.

** Artéméther-luméfanantrine du kit non pris en entier ou sur une durée >3 jours.

*** Absence de prise d'ACT (*Artemisinin-based combination therapies*).

TDR : test de diagnostic rapide.

■	Nombre d'utilisations correctes du kit
■	Nombre d'utilisations incorrectes du kit
■	Inconnu

Une stratégie de promotion de la santé rigoureuse et efficace

La participation de près d'un tiers de la population étudiée à l'intervention Malakit suggère que cette stratégie correspond à un réel besoin et est une solution appropriée. En effet, les orpailleurs sont des personnes vivant dans des conditions précaires et hostiles, mais qui ont un fort désir d'être responsabilisées dans la gestion de leur santé¹³. L'approche de santé communautaire avec des médiateurs appartenant à la même communauté a renforcé la confiance des participants pour la formation et la collecte de données²⁰.

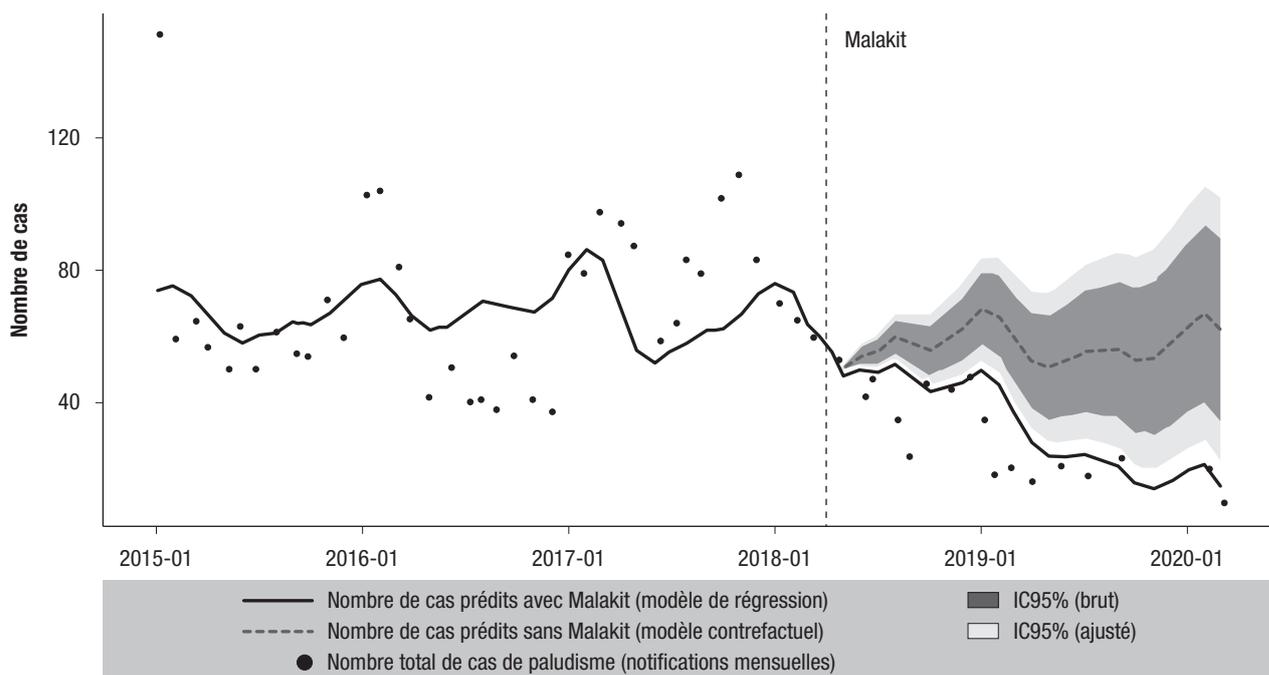
Malgré le faible niveau d'éducation des orpailleurs (50% d'entre eux ne sont jamais allés à l'école ou ont arrêté

au niveau élémentaire²), l'éducation à la santé avec la création d'outils de formation spécifiques utilisant une approche participative et la formation des participants par des médiateurs dans leur propre langue se sont avérées très utiles^{11,15} : la proportion d'utilisation correcte du kit était de 71,7% avec une définition stricte. La proportion de bonne observance semble cohérente avec la littérature, qui montre que l'observance tend à être plus élevée lorsque le consentement éclairé a été recueilli au moment de l'obtention du médicament ou lorsqu'un test de diagnostic a été obtenu – facteurs réunis dans la stratégie Malakit²¹.

Ce projet de promotion de la santé au sens de rendre un environnement favorable à la santé en la rendant possible (gratuité des soins et des médicaments,

Figure 4

Estimation de l'impact de Malakit sur le nombre total de cas de paludisme notifiés mensuellement au Brésil et au Suriname comme importés de Guyane entre janvier 2015 et mars 2020



IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Modèle de série temporelle interrompue : cas prédits avec Malakit (ajustement du modèle, ligne pleine) vs sans Malakit (ligne en pointillé). Ligne en pointillé verticale : mise en place de l'intervention Malakit en avril 2018 [18].

	Estimation des coefficients	p-value (brute)	p-value (ajustée)
Temps (mois)	-0,26	0,28	0,412
Temps depuis le début de Malakit en mois	2,06	0,001	0,021
Température moyenne (pas (intervalle) de 3 mois, ° C)	17,19	0,006	<0,001
Constante	-396,42	0,018	0,003

mise en place de formation adaptée...) a montré son efficacité par une évaluation rigoureuse basée sur un design pragmatique adapté à la réalité complexe du terrain. Un recueil de données *via* des outils de collecte créés spécifiquement avec monitoring en temps réel, la multiplication des sources d'information (médiateurs, centres de santé, participants...), le contrôle externe du DSMB et la cohérence des différents niveaux d'analyse renforce la robustesse des résultats.

Impact de l'intervention sur l'épidémiologie du paludisme

L'incidence et la prévalence du paludisme ont diminué de manière significative pendant l'intervention de Malakit en Guyane et dans les territoires environnants (Suriname, État de l'Amapá au Brésil)²²⁻²⁵. La diminution observée dans l'enquête transversale post-intervention doit être interprétée avec prudence du fait du design quasi-expérimental, des facteurs de confusion (variations climatiques et saisonnières, opérations de police...), et des limites de l'étude. Néanmoins, l'analyse ITS montre une diminution significative du nombre de cas exportés après le début de l'intervention, par rapport à ce qui aurait été prévu sur la base des tendances préexistantes et de la saisonnalité. En outre, l'inversion de

la proportion de *P. falciparum* et de *P. vivax* sont typiques des contextes d'élimination du paludisme lorsque les deux espèces circulent²⁶⁻²⁷.

La stratégie Malakit a été développée afin de limiter le risque d'émergence de résistance. À ce jour, le Centre national de référence du paludisme de l'Institut Pasteur de Cayenne n'a pas mis en évidence de souches de *P. falciparum* résistantes à l'artémisinine et ses dérivés, que ce soit en Guyane, au Suriname ou au Brésil, dans les échantillons du diagnostic passif ni parmi les participants à l'étude post-intervention (échantillon limité du fait de la réduction de la prévalence et de la proportion de *P. falciparum*)⁶.

L'auto-diagnostic et l'auto-traitement du paludisme : une solution pour des contextes particuliers

C'est la première fois qu'une stratégie basée sur l'auto-diagnostic et l'auto-traitement est mise en œuvre à une si grande échelle. Habituellement, les soins médicaux sont fondés sur la relation entre un professionnel de la santé, « sachant », et le patient, « profane », en quête de réponses et d'informations. La stratégie Malakit a modifié ce paradigme en donnant aux participants la possibilité d'être responsables de leur propre santé, c'est-à-dire de gérer eux-mêmes leurs symptômes du paludisme. En fait, dans le contexte des orpailleurs, c'était déjà le cas

à certains égards, avec un fort recours aux médicaments du marché noir. Ainsi, plutôt que d'aller à l'encontre de ce comportement sans pouvoir proposer *de facto* d'autre solution, il semblait préférable de l'accompagner et de le rendre plus approprié en fournissant les connaissances et les moyens de le faire correctement. C'est ainsi que Malakit a été conçu comme une stratégie de réduction des risques au niveau de la population.

La combinaison de (i) la volonté de la population cible d'être la plus autonome possible dans son mode de vie, (ii) le fait que les soins ne peuvent pas être mis en place au plus près de cette population, et (iii) la mobilité de la population cible passant par des points stratégiques où elle peut être atteinte, sont les circonstances dans lesquelles cette approche d'auto-diagnostic et d'auto-traitement peut être utile. D'autres populations dans d'autres endroits du monde présentant des caractéristiques similaires, pourraient bénéficier d'une telle stratégie, bien qu'elle ne puisse pas remplacer une consultation médicale si elle est accessible.

Prochaines étapes

La stratégie est maintenant appliquée au Suriname en dehors du cadre de la recherche, portée par le ministère de la Santé surinamais à destination des personnes se rendant sur le territoire guyanais. Un nouveau projet de recherche porté par le centre hospitalier de Cayenne (projet Curema) associant la distribution des kits de Malakit et le dépistage des porteurs potentiels d'hypnozoïtes (score épidémiologique associé à un test rapide recherchant des anticorps contre *P. vivax* persistant en médiane neuf mois dans le sang, donc reflétant une infection récente), suivi d'un traitement radical de *P. vivax* sera mis en place à partir de fin 2022. Cependant, des obstacles réglementaires persistent pour la mise en œuvre de ces stratégies sur le territoire guyanais, par exemple le fait que les TDR ne disposent pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché) en « auto-test ». Elles sont donc actuellement déployées uniquement sur les rives surinamaise et brésilienne des fleuves-frontières. À l'heure où la France s'engage dans l'élimination du paludisme sur son territoire en 2025 (objectif E2025 de l'OMS), des dérogations réglementaires seraient bienvenues pour permettre une action plus active auprès de cette population sur le territoire français, notamment par la possibilité de distribution de kits directement sur le territoire.

Conclusion

Les TDR et les ACT sont des outils essentiels pour contrôler le paludisme et sont validés au niveau international par l'OMS, mais leur utilisation dans cette stratégie particulière d'auto-diagnostic et d'auto-traitement est sans précédent. Elle remet en question le paradigme professionnel de santé-patient et prouve qu'avec des outils adaptés, des personnes même peu éduquées peuvent se prendre en charge pour des symptômes de paludisme. Au-delà du plateau des Guyanes, Malakit pourrait être un nouvel

outil dans l'arsenal des stratégies de contrôle pour le paludisme résiduel dans des populations spécifiques, et ainsi atteindre l'objectif préconisé par l'OMS de réduire l'incidence et la mortalité de 90% en 2030. ■

Remerciements

Les auteurs remercient sincèrement tous les médiateurs qui ont travaillé avec patience et professionnalisme dans ce projet, le Centre de ressources biologiques d'Amazonie et l'équipe de soutien du Centre d'investigation clinique Antilles-Guyane, Inserm 1424. Ils remercient également P. Massat et L. Schmaltz de Mavromatika.com pour les figures 1 et 2.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Financement

Le CHC, en tant que promoteur, a directement géré la plupart des fonds du projet. La moitié du financement a été assurée par le Fonds européen de développement régional (Féder) via le Programme de coopération Interreg Amazonie (PCIA) 2014-2020 (N° Presage 3949), complété par un auto-financement du CHC, des fonds de l'Agence régionale de santé de Guyane et des contributions en nature du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et du ministère de la Santé du Brésil.

Les organismes de financement n'ont aucun rôle dans la mise en œuvre, dans l'analyse du projet et dans la décision de soumettre l'article pour publication.

Partage des données

Les données anonymisées pourront être partagées après une demande dûment justifiée auprès de l'auteur correspondant (MDo), étant donné le caractère particulièrement sensible de ces données concernant une population exerçant une activité punie par la loi. Le protocole de l'étude, le plan d'analyse statistique et les formulaires de consentement éclairé sont également disponibles auprès de MDo.

Références

- [1] Point épidémiologique régional – Paludisme Guyane, 6 juillet 2021. Santé publique France – Guyane; 2021. 2 p. https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/358300/document_file/Guyane_PE_paludisme_060721.pdf
- [2] Douine M, Mosnier E, Le Hingrat Q, Charpentier C, Corlin F, Hureau L, *et al.* Illegal gold miners in French Guiana: A neglected population with poor health. BMC Public Health. 2017;18(1). <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4557-4>
- [3] Douine M, Musset L, Corlin F, Pelleau S, Pasquier J, Mutricy L, *et al.* Prevalence of *Plasmodium* spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: A hidden but critical malaria reservoir. Malar J. 2016;15:315.
- [4] Pommier de Santi V, Djossou F, Barthes N, Bogreau H, Hyvert G, Nguyen C, *et al.* Malaria hyperendemicity and risk for artemisinin resistance among illegal gold miners, French Guiana. Emerg Infect Dis. 2016;22(5):903-6.
- [5] Douine M, Lazrek Y, Blanchet D, Pelleau S, Chanlin R, Corlin F, *et al.* Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: A pathway towards artemisinin resistance. J Antimicrob Chemother. 2018;73(1):231-9.
- [6] Mathieu L, Singh P, Monteiro WM, Magris M, Cox H, Lazrek Y, *et al.* Kelch13 mutations in *Plasmodium falciparum* and risk for spreading in Amazon basin countries. J Antimicrob Chemother. 2021;76(11):2854-62.

- [7] Douine M, Musset L, Corlin F, Pelleau S, Lazrek Y, Mutricy L, *et al.* Paludisme et orpaillage illégal en Guyane : un enjeu majeur de santé publique. *Bull Épidémiol Hebd.* 2017;(6):102-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/6/2017_6_1.html
- [8] Organisation mondiale de la Santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Genève: OMS; 2015. 32 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564991>
- [9] Guyant P, Corbel V, Guérin PJ, Lautissier A, Nosten F, Boyer S, *et al.* Past and new challenges for malaria control and elimination: The role of operational research for innovation in designing interventions. *Malar J.* 2015;14:279.
- [10] Douine M, Sanna A, Galindo M, Musset L, Pommier de Santi V, Marchesini P, *et al.* Malakit: An innovative pilot project to self-diagnose and self-treat malaria among illegal gold miners in the Guiana Shield. *Malar J.* 2018;17(1):158.
- [11] Galindo MS, Lambert Y, Mutricy L, Garancher L, Bordalo Miller J, Gomes JH, *et al.* Setting-up a cross-border action-research project to control malaria in remote areas of the Amazon: Describing the birth and milestones of a complex international project (Malakit). *Malar J.* 2021;20(1):216.
- [12] Ip S, Paulus JK, Balk EM, Dahabreh IJ, Avendano EE, Lau J. Role of single group studies in agency for healthcare research and quality comparative effectiveness reviews. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. 28 p. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/single-group-studies/white-paper>
- [13] Le Tourneau FM. Chercheurs d'or – L'orpaillage clandestin en Guyane française. Paris: CNRS Éditions; 2020. 426 p.
- [14] World Health Organization. Policy brief on single-dose primaquine as a gametocytocide in *Plasmodium falciparum* malaria. Geneva: WHO; 2015. 8 p. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-GMP-2015.1>
- [15] Mosnier E, Garancher L, Galindo M, Djossou F, Moriceau O, Mutricy L, *et al.* Paludisme en Guyane: des projets de recherche opérationnelle originaux s'appuyant sur la santé communautaire. *Lett infect.* 2020;35(2):50-78.
- [16] Lambert Y, Galindo MS, Suarez-Mutis MC, Mutricy L, Sanna A, Garancher L, *et al.* Tailoring mobile data collection for intervention research in a challenging context: Development and implementation in the Malakit study. *JMIR Preprints.* 22/04/2021:29856. <https://preprints.jmir.org/preprint/29856>
- [17] Galindo MS, Lambert Y, Mutricy L, Garancher L, Miller JB, Gomes JH, *et al.* Implementation of a novel malaria management strategy based on self-testing and self-treatment in remote areas in the Amazon (Malakit): Confronting a-priori assumptions with reality. *BMC Public Health.* 2022;22(1):770.
- [18] Douine M, Lambert Y, Galindo MS, Mutricy L, Sanna A, Peterka C, *et al.* Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: Results of Malakit, an international multicentric intervention research project. *Lancet Reg Health – Am.* 2021;4:100047.
- [19] Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: A tutorial. *Int J Epidemiol.* 2017;46(1):348-55.
- [20] Parent AA, Galindo MS, Lambert Y, Douine M. Maliqua: A study within Malakit, a project on malaria and gold miners in French Guiana. *medRxiv Preprints.* 16/05/2021:21257287. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.16.21257287v1>
- [21] Bruxvoort K, Goodman C, Kachur SP, Schellenberg D. How Patients Take Malaria Treatment: A systematic review of the literature on adherence to antimalarial drugs. *PLoS One.* 2014;9(1):e84555.
- [22] Hiwat H, Martínez-López B, Cairo H, Hardjopawiro L, Boerleider A, Duarte EC, *et al.* Malaria epidemiology in Suriname from 2000 to 2016: Trends, opportunities and challenges for elimination. *Malar J.* 2018;17(1):418.
- [23] National Malaria Programme of Suriname. Cases by transmission area and malaria type, Suriname. 2020.
- [24] Ministério da Saude. Malária nas fronteiras e importada de outros países. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saude SVS; 2019. <https://public.tableau.com/app/profile/mal.ria.brasil#!/https://public.tableau.com/profile/mal.ria.brasil#!/>
- [25] da Cruz Franco V, Peiter PC, Carvajal-Cortés JJ, Dos Santos Pereira R, Mendonça Gomes M, *et al.* Complex malaria epidemiology in an international border area between Brazil and French Guiana: Challenges for elimination. *Trop Med Health.* 2019;47:24.
- [26] Lover AA, Baird JK, Gosling R, Price RN. Malaria elimination: Time to target all species. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 99(1):17-23.
- [27] Chhim S, Piola P, Housen T, Herbreteau V, Tol B. Malaria in Cambodia: A retrospective analysis of a changing epidemiology 2006-2019. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1960.

Citer cet article

Douine M, Lambert Y, Galindo M, Mutricy L, Sanna A, Peterka C, *et al.* Auto-diagnostic et auto-traitement du paludisme dans les populations isolées et mobiles de l'Amazonie : résultats de Malakit, un projet international multicentrique de recherche interventionnelle. *Bull Épidémiol Hebd.* 2022; (15):258-70. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/15/2022_15_1.html