



HAL
open science

Epidémiologie du paludisme chez les personnes travaillant sur des sites d'orpaillage illégal en Guyane : Quels enjeux pour la santé publique ?

Maylis Douine

► **To cite this version:**

Maylis Douine. Epidémiologie du paludisme chez les personnes travaillant sur des sites d'orpaillage illégal en Guyane : Quels enjeux pour la santé publique ?. Autre [q-bio.OT]. Université de Guyane, 2017. Français. NNT : 2017YANE0006 . tel-01570446

HAL Id: tel-01570446

<https://theses.hal.science/tel-01570446>

Submitted on 30 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Ecole Doctorale pluridisciplinaire

Thèse pour obtenir le grade de Docteur
Spécialité : Sciences de la Vie, option Santé Publique

**Epidémiologie du paludisme chez les personnes travaillant sur
des sites d'orpaillage illégal en Guyane :
Quels enjeux pour la santé publique ?**

**Présentée par Maylis Douine
Le 9 juin 2017 à Cayenne**

Devant le jury suivant :

Professeur François NOSTEN, Directeur Unité de recherche sur le paludisme Shoklo, Thaïlande,
Professeur à l'Université d'Oxford, UK, Rapporteur

Professeur Philippe GUERIN, Directeur Réseau WWARN, UK, Professeur à l'Université d'Oxford, UK,
Rapporteur

Professeur Magalie DEMAR, Responsable Laboratoire Hospitalo-universitaire du CH Cayenne,
Professeur à l'Université de Guyane, Examineur

Docteur Claude FLAMAND, Responsable Unité Epidémiologie, Institut Pasteur de la Guyane,
Examineur

Professeur Mathieu NACHER, Responsable Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane, CH
Cayenne, Professeur à l'Université de Guyane, Directeur de thèse

Remerciements

Mes sincères remerciements à François Nosten et Philippe Guérin de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail.

Un grand merci à Magalie Demar et Claude Flamand d'avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse.

Mes profonds remerciements à Mathieu Nacher pour avoir dirigé ce travail, pour tes conseils et ton soutien. Travailler dans ton équipe est très enrichissant et épanouissant, tout est possible !

Tous mes remerciements aux membres du comité de pilotage du projet Orpal, en particulier Lise Musset, Félix Djossou et Paul Brousse pour vos précieux conseils, ainsi qu'à nos partenaires surinamais, Stephen Vreden, Helen Hiwat et Hedley Cairo, sans qui ce projet n'aurait pu voir le jour.

Et également un très grand merci :

A toute l'équipe du projet Orpal, Louise, Florine et Alan en particulier, mais également Paul, Rémi, Tibo, pour tous les bons moments partagés sur le terrain. Je ne mettrai pas par écrit ces souvenirs, « ce qui est sur le terrain reste sur le terrain », mais grâce à vous ce projet fût un grand plaisir !

A tous ceux qui ont contribué à cette aventure, en particulier toutes les personnes qui ont accepté de participer à l'étude et qui nous ont fait confiance, les piroguiers, Mareck, Olivier, Vincent, le personnel des centres de santé...

A toute l'équipe du CIC pour m'avoir aidée sur ce projet, avec une mention particulière pour Stéphanie pour son appui dans toute cette complexité règlementaire.

Et surtout Antoine un immense merci pour ton soutien pratique et moral, parce que « si personne ne l'a fait avant, c'est que ce n'est pas facile » !



A Emilie et Loïc, mes co-thésards, pour vos mille et une idées à la seconde, pour nos discussions enflammées et idéalistes.

A tous les copains du mastère, Virginie, Tristan, Seb, Florence, Estelle, Karène, Sarah et les autres, le début de l'aventure épidémiologique.

A tous les amis qui ont été présents au cours de ces trois années, avec une spéciale dédicace à Gaëlle.

Un très grand merci à Laure, grâce à qui ce projet a une suite.

A toute ma famille, loin géographiquement mais toujours présents pour moi : mais si, un jour je n'aurai plus de carte étudiante !

Avec une pensée particulière pour mes grands-mères : vous n'avez pas eu la chance de faire des études, mais votre intelligence, votre ouverture d'esprit et votre force ont fait changer la donne pour les générations de vos filles et petites-filles... un grand merci !

A Guillaume, pour tout ce que nous pouvons partager ensemble...



*«La possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue
l'un des droits fondamentaux de tout être humain»
(Constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé)*



Résumé

Introduction : Bien que les données officielles fassent état d'une diminution globale du nombre de cas de paludisme en Guyane, les orpailleurs travaillant sur les sites illégaux au cœur de la forêt amazonienne semblent très touchés par cette pathologie. L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence du paludisme dans cette population. Les objectifs secondaires évaluaient la proportion des différentes espèces plasmodiales et leur distribution géographique, le niveau de résistance des parasites aux dérivés de l'artémisinine, les connaissances attitudes et pratiques vis à vis de cette pathologie, et des données de santé de cette population.

Matériel et méthodes : Les inclusions ont eu lieu sur les sites de repli des orpailleurs le long du fleuve Maroni. Après recueil du consentement éclairé, un test de diagnostic rapide du paludisme était effectué, ainsi qu'un questionnaire, un examen clinique, et un prélèvement de sang pour microscopie, PCR et tests de résistance (RSA et génotypage du gène *pfk13* pour les PCR positives à *Plasmodium falciparum*).

Résultats : De janvier à juin 2015, 421 orpailleurs ont été inclus, majoritairement des hommes (70,6%) brésiliens (93,8%), de médiane d'âge de 37 ans. La prévalence du portage de plasmodies déterminée par PCR était de 22,3% (IC95% : 18,3-26,3) à 84% asymptomatiques. Les espèces identifiées étaient principalement *P. falciparum* (47,9%) puis *P. vivax* (37,2%) avec 10,6% de coinfections. Lors du dernier accès palustre, 52,4% des orpailleurs avaient eu recours à l'automédication, majoritairement avec des dérivés de l'artémisinine (93,8%) avec une mauvaise observance (37,8%). Le fait d'être en Guyane était fortement associé à l'automédication (AOR=22,1). Le test RSA montrait un taux de survie supérieur à 1% pour un échantillon mais l'analyse du gène *pfk13* ne mettait pas en évidence de mutations associées à la résistance à *P. falciparum*

Discussion: La prévalence élevée de porteurs asymptomatiques de paludisme constitue un réservoir important pour la transmission du paludisme dans la région. L'utilisation massive de dérivés de l'artémisinine associée à une mauvaise observance sont des facteurs de risque d'émergence de résistance, ce qui entraînerait des conséquences sanitaires et économiques importantes. Avec une volonté politique, des actions sont possibles pour



limiter ce risque, comme la distribution de kits d'autodiagnostic et d'auto-traitement avec une formation au niveau des sites de repli.



Summary

Introduction: Although official data show a global decrease of malaria in French Guiana, this disease often affects illegal gold miners working in the deep Amazonian forest. The main objective of this study was to evaluate the malaria prevalence in this population. The secondary objectives were to evaluate and map the proportion of *Plasmodium* species, to assess behavior, attitudes and practices regarding malaria in this population, to measure the artemisinin resistance level in parasites and to evaluate their general health.

Material and methods: Inclusions took place at the gold miners' resting sites, spread along the Maroni river. After recording their informed consent, a malaria rapid test was performed, as well as a questionnaire, a clinical exam and a blood sample for microscopy, PCR and resistance test (RSA and *PfK13* genotyping for *P. falciparum* positive samples).

Results: From January to June 2015, 421 gold miners were included, mainly men (sex ratio 2.4), Brazilian nationals (93.8%), with a median age of 37 years. *Plasmodium* prevalence using PCR was 22.3% (CI95%: 18.3-26.3), of whom 84% were asymptomatic. During the last malaria attack, 52.4% selfmedicated with artemisinin derivatives (93.8%) and a poor treatment adherence (37.8%). Being in French Guiana when the malaria attack occurred was strongly associated with selfmedication (AOR=22.1). One sample showed a survival rate higher than 1% in RSA test but *PfK13* genotyping did not reveal any mutation in *P. falciparum*.

Discussion: This high prevalence of asymptomatic carriers constitutes a huge reservoir for malaria transmission in the region. Massive use of artemisinin derivatives associated with poor treatment adherence are factors that may contribute to the emergence of artemisinin resistance. That would have huge sanitary and economical consequences. With political will, actions are possible to limit this risk, as the distribution of kits for self-diagnosis and self-treatment with training on resting sites.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	16
INTRODUCTION.....	18
I. GENERALITES SUR LE PALUDISME	18
1. Le paludisme aujourd’hui dans le monde.....	18
2. Parasites et cycle parasitaire	20
3. Physiopathologie du paludisme.....	21
4. Outils pour le diagnostic du paludisme	22
a. Tests de diagnostic rapide du paludisme	22
b. Microscopie optique	23
c. QBC™ Malaria test.....	23
d. Biologie moléculaire.....	23
e. Sérologie.....	24
5. Vecteurs.....	24
II. LES ANTIPALUDEENS	25
1. Histoire des antipaludiques : de guerres en découvertes	26
a. La quinine : des savoirs amérindiens à la première guerre mondiale.....	26
b. De la mise au point de la chloroquine à l’espoir d’éradication mondiale du paludisme	27
c. De nouvelles découvertes rapidement suivies de résistances	28
d. Guerre froide, projets secrets et artémisinine	28
2. Antimalariques et résistance	30
a. Classes pharmacologiques et mécanismes d’action	30
b. Focus sur les dérivés de l’artémisinine.....	32
c. Facteurs favorisant l’émergence de résistance aux antimalariques	32
3. Résistance à l’artémisinine	33
a. Définition.....	33
b. Méthodes de diagnostic in vivo de résistance à l’artémisinine.....	34
c. Méthodes de diagnostic in vitro de résistance à l’artémisinine.....	35
d. Répartition géographique de la résistance à l’artémisinine.....	36
e. Enjeux de la résistance à l’artémisinine	38
4. Schémas thérapeutiques actuels	40
a. Recommandations de l’OMS.....	40
b. Recommandations nationales françaises.....	41
c. Les antipaludiques en prophylaxie	41
III. LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME : LES GRANDES STRATEGIES.....	42
5. Au niveau mondial	42

6.	Les différentes stratégies de lutte contre le paludisme	44
a.	Contrôle.....	44
b.	Elimination	45
c.	Certification de « pays exempt du paludisme »	46
d.	La vaccination	46
7.	La lutte contre le paludisme en Amérique	46
IV.	ORPAILLAGE ET PALUDISME : UNE PROBLEMATIQUE COMPLEXE DANS LE CONTEXTE GUYANAIS	48
1.	Contexte géographique de la Guyane	48
2.	L'orpaillage en Guyane	50
a.	L'or et la Guyane : une histoire intime	50
b.	Les enjeux de l'orpaillage illégal.....	52
c.	Une problématique transfrontalière.....	56
3.	Epidémiologie du paludisme en Guyane	57
4.	Paludisme et orpaillage : une liaison dangereuse	59
V.	QUESTION ET OBJECTIFS DE LA THESE	61
PARTIE 1 : CADRE METHODOLOGIQUE.....		63
I.	CONCEPTION DE L'ETUDE	63
1.	Elaboration du projet.....	63
2.	Comité de pilotage scientifique.....	63
3.	Partenariats	64
4.	Financement	64
5.	Calendrier de l'étude	64
II.	POPULATION DE L'ETUDE	65
1.	Type d'étude.....	65
2.	Choix des lieux de recrutement.....	65
3.	Population cible et critères d'inclusion	67
4.	Taille d'échantillon.....	67
5.	Méthode d'échantillonnage	68
6.	Critères de jugement	68
III.	ETUDE DE FAISABILITE	69
IV.	DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE	70
1.	Recrutement et formation du personnel	70
2.	Inclusions	71
3.	Circuit des échantillons.....	72
4.	Circuit des données	73
5.	Procédures.....	73

6. Monitoring	74
V. ETHIQUE ET REGLEMENTAIRE.....	74
1. Autorisations règlementaires en France	74
2. Autorisation du Ministère de la Santé surinamais.....	75
VI. ANALYSE STATISTIQUE	75
PARTIE 2 : PRESENTATION DES RESULTATS	77
I. Paludisme, l'autre fièvre de l'or	77
II. Prevalence of <i>Plasmodium spp.</i> in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir	86
III. Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: a highway towards artemisinin resistance	96
IV. Paludisme et orpillage illégal en Guyane: un enjeu majeur de santé publique	118
V. Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health	127
PARTIE 3 : DISCUSSION : ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE ET PERSPECTIVES	153
I. Limites de l'étude.....	153
1. Représentativité de l'échantillonnage	153
2. Biais de sélection	154
3. Biais de classement.....	155
4. Durée de l'enquête	155
5. Questionnaire CAP : les limites du déclaratif	155
6. Limites d'interprétation des objectifs secondaires	156
II. Principaux résultats.....	156
1. Portage asymptomatique	156
a. La question de l'immunité.....	156
b. Implications en terme de santé publique	157
2. Une répartition des espèces plasmodiales différente chez les orpailleurs clandestins	158
a. Données épidémiologiques.....	158
b. Hypothèses.....	159
c. Un portage de <i>P. malariae</i> non négligeable	160
3. Risque d'émergence de résistance à l'artémisinine	161
4. Etudes complémentaires	162
III. Perspectives.....	164

1. Contexte de la lutte antipaludique en Guyane.....	164
2. Pistes pour l'élaboration d'une stratégie adaptée	165
3. Le projet Malakit.....	166
a. Objectifs du projet Malakit	167
b. Distribution des kits.....	167
c. Etude de faisabilité.....	169
d. Coordination.....	169
e. Critères de jugement.....	169
f. Limites et risques de cette stratégie	170
4. Dans l'avenir : développer des stratégies combinées?	172
 CONCLUSION	 174
 CONCLUSION PERSONNELLE	 175
 BIBLIOGRAPHIE	 177
 ANNEXE : CAHIER D'OBSERVATION ORPAL.....	 191

Liste des figures

Figure 1: Répartition du paludisme dans le monde entre 1900 et 2002(11)	19
Figure 2 : Incidence du paludisme en Amérique en 2014	20
Figure 3: Cycle du <i>Plasmodium</i> spp. (source : CDC)	21
Figure 4 : Distribution spatiale des principales anophèles vectrices de paludisme dans le monde (source : CDC)	25
Figure 5 : carte postale de propagande du traitement prophylactique par quinine (source : www.infectiologie.com)	27
Figure 6 : Histoire de la découverte des antimalariques et de l'émergence des résistances (44)	30
Figure 7 : Cartographie des études de mutations du gène Pfk13 en Asie du Sud-Est au 08/03/2017 (http://www.wwarn.org)	38
Figure 8 : Evolution de l'incidence du paludisme par région, 2000-2015 (12)	43
Figure 9 : Les différentes étapes pour l'élimination du paludisme (source : OMS)	44
Figure 10 : Evolution de l'incidence du paludisme en Amérique entre 2000 et 2014 (source OMS)	47
Figure 11 : Répartition des zones à potentiel aurifère sur le plateau des Guyanes (source : BRGM)	48
Figure 12 : Carte des structures de soins et réseau routier de Guyane	49
Figure 13 : Cours de l'or en dollars US et production officielle d'or en Guyane de 1950 à 2010 (source : Comité national des conseillers du commerce extérieur, www.cnccef.org)	51
Figure 14 : Nombre de cas de paludisme notifiés en Guyane entre 2000 et 2012 (127)	58
Figure 15 : Zones de recrutement de l'étude Orpal	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Antimalariques : classes pharmacologiques, modes d'action, demi-vie et gènes associés à la résistance (source : Collège National de Pharmacologie Médicale)	31
---	----

Liste des illustrations

Illustration 1 : Etendues d'eaux stagnantes sur des sites d'orpaillage clandestins	60
Illustration 2 : Zone de repli Antonio do Brinco, en face de Maripasoula	66

Abréviations

ACM	Analyse en correspondance multiple
ACT	Artemisinin-based Combination Therapy
AES	Accident d'exposition au sang
AFD	Agence Française du Développement
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agences Régionales de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
BRGM	Bureau de Recherches Géologiques et Minières
CAH	Classification hiérarchique ascendante
CAP	Connaissances, attitudes et pratiques
CCTIRS	Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CDPS	Centres Délocalisés de Prévention et de Soins
CEEI	Comité d'Evaluation Ethique de l'Inserm
CHAR	Centre Hospitalier Andrée Rosemon
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CIRE	Cellule de Veille Sanitaire en Région
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CNR	Centre National de Référence
CPP	Comité de Protection des Personnes
DASRI	Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
DDT	Dichloro-diphényl-trichloroéthane
DEAL	Direction de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement
DGS	Direction Générale de la Santé
DHA	Dihydroartémisinine
eCRF	Cahier électronique
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FAG	Forces armées en Guyane

FDA	Food and Drug Administration
FEDER	Fonds Européens pour le Développement en Région
FEDOMG	Fédération des opérateurs miniers de Guyane
FSaT	Focal Screening and Treatment
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
HCSP	Haut Comité de la Santé Publique
HRP2	Histidine-rich proteine 2
IFI	Immunofluorescence indirecte
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
LAMP	Loop-mediated isothermal amplification
LDH	Lactate deshydrogénase
MDA	Mass Drug Administration
MSaT	Mass Screening and Treatment
OMD	Objectifs Millénaires pour le Développement
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONF	Office National de Forêts
ONU	Organisation des Nations Unies
OPS	Organisation Panaméricaine de la Santé
PAG	Parc Amazonien de Guyane
PCR	Polymerase Chain Reaction
QT-NASBA	Nucleic acid sequence based amplification
RAVREDA	Amazon Network for the Surveillance of Antimalarial Drug Resistance
RSA	Ring stage survival assay
SPH	Splénomégalie palustre hyperimmune
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostic
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WWAR	World Wide Antimalarial Resistance
WWF	Fond mondial pour la nature

INTRODUCTION GENERALE

Le paludisme est une des plus vieilles maladies de l'humanité. L'agent responsable, le *Plasmodium*, existait bien avant les êtres humains (1). Son évolution dans le temps et l'espace suit l'histoire des hommes. Le *Plasmodium falciparum* a émergé en tant que pathogène humain avec les débuts de l'agriculture vers 10 000 ans avant JC, lorsque les humains ont commencé à s'établir comme communautés, favorisant la transmission des infections (1,2). Il s'est répandu progressivement à travers le globe au gré des migrations et mouvements de population. Il a ainsi conquis l'Amérique lors de la traite des esclaves au 17^{ème} siècle (3). Responsable de millions de morts, de Toutânkhamon au 13^{ème} siècle avant JC à l'hécatombe lors de la construction du canal de Panama au 19^{ème} siècle, il a également déterminé l'issue de maintes campagnes militaires en décimant les armées (4,5). Décrit comme le plus puissant agent de pression de sélection dans l'histoire récente, le *Plasmodium* a façonné le génome humain, sélectionnant notamment les molécules de l'hémoglobine et notre système immunitaire (1). Aujourd'hui, la répartition géographique des hémoglobinopathies se superpose à celles des différents *Plasmodium*. Présent également chez les primates et se transmettant par les moustiques du genre *Anopheles*, le paludisme est étroitement lié aux relations de l'homme avec son environnement (6). C'est également dans la flore que l'homme a recherché un remède à cette maladie, de la poudre des Jésuites contenant de la quinine au 16^{ème} siècle aux dérivés de l'artémisinine utilisés actuellement dans le monde entier (7). Ainsi la paludologie se situe aux confins de l'entomologie, de l'écologie, de l'anthropologie, de la médecine, de l'épidémiologie et de bien d'autres disciplines encore. Elle questionne la relation de l'homme avec son environnement, de la chasse alimentaire à la déforestation, les migrations de population, voulues ou forcées comme la traite des esclaves, les inégalités d'accès aux soins...

Aujourd'hui encore le paludisme tue près de 430 000 personnes par an (8). Et pourtant la recherche scientifique reste relativement peu importante : 51 009 entrées pour « malaria » dans Pubmed, contre 306 499 pour « hiv », virus connu depuis 40 ans seulement (au 05/09/2016). Et ce n'est qu'en 2000 que l'Organisation Mondiale de la

Santé (OMS) reconnu le paludisme comme un « grave problème de santé publique qui ralentit le développement mondial, en particulier des pays les plus pauvres » (9).

Cette thèse a pour objet une population spécifique : les orpailleurs clandestins, brésiliens venus à la recherche de l'or dans des conditions de vie extrêmes, à l'écart du système de soins ; un lieu : l'Amazonie, sa richesse écologique, son intransigeance vis à vis de l'homme, et ses moustiques; un territoire, la Guyane, département français à 7500 km de l'Europe, lieu de lancements de fusées et de brassage de populations; et un pathogène, le *Plasmodium*, serial killer expérimenté.

La problématique du paludisme chez les orpailleurs clandestins en Guyane peut sembler locale. Mais à l'heure de la mondialisation et des déplacements croissants de population, ces enjeux de santé publique concernent tous les pays de la Région voire du continent sud-américain. Comprendre le présent pour proposer des stratégies futures en retenant les leçons du passé: tel est l'objet de ce travail.

INTRODUCTION

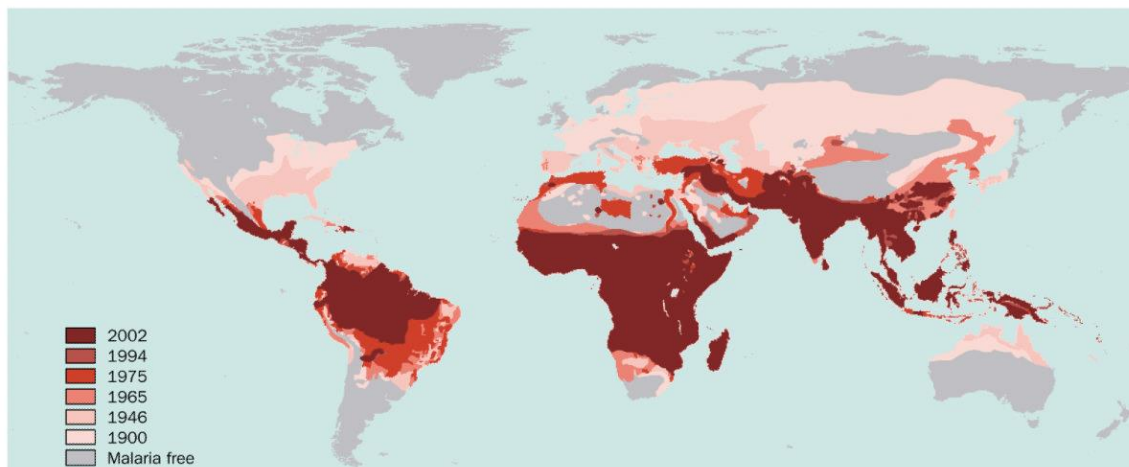
I. GENERALITES SUR LE PALUDISME

1. Le paludisme aujourd'hui dans le monde

Avant la découverte en 1882 du *Plasmodium*, parasite responsable du paludisme, par Alphonse Laveran, les termes « malaria » (« mauvais air ») introduit en 1717 par le Dr Lancisi, et « paludisme » (de « palud » signifiant « marais » en vieux français) apparus vers 1840, réfèrent à des fièvres survenant dans des contextes environnementaux insalubres et/ou humides (5). La périodicité de la fièvre (tierce ou quarte) et les symptômes cliniques évoquent dans les écrits une infection à *Plasmodium spp.* en l'absence de diagnostic parasitologique. Le rôle du moustique *Anopheles* femelle comme vecteur du paludisme a lui été mis en évidence par le Dr Ross, médecin militaire britannique à la toute fin du 19^{ème} siècle. L'épidémiologie du paludisme en tant qu'infection à *Plasmodium* est donc relativement récente.

A l'heure actuelle, le paludisme sévit essentiellement dans la zone intertropicale. En 2015, 3,2 milliards de personnes, soit presque la moitié de la population mondiale, vivent dans 97 pays ou territoires exposés à la maladie (10). Bien que la lutte contre le paludisme ait permis de diminuer les zones de transmission, le nombre de personnes à risque augmente, dû à l'accroissement de la population : en 2000, 2,4 milliards de personnes étaient exposées dans 106 pays. Le changement climatique, l'urbanisation et la déforestation modifient également les dynamiques de transmission avec la dissémination de vecteurs dans des zones non à risque actuellement, comme les hauts plateaux tropicaux (10).

Figure 1: Répartition du paludisme dans le monde entre 1900 et 2002(11)

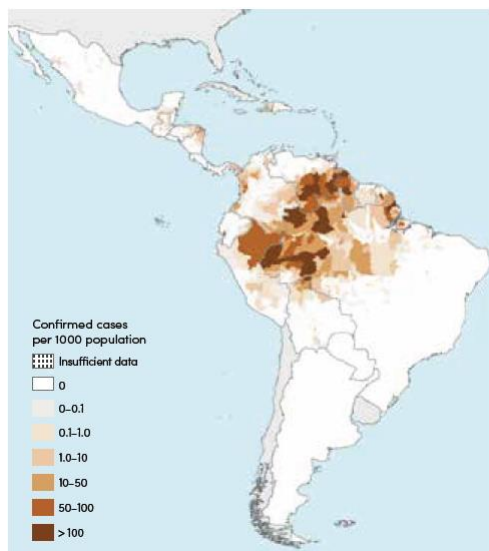


Chaque année, deux cent millions de personnes sont atteintes de paludisme, dont environ 600 000 en meurent. Les populations les plus pauvres et les plus vulnérables sont particulièrement touchées, notamment les enfants de moins de 5 ans en Afrique sub-saharienne. Quarante pour cent des cas de paludisme surviennent en Afrique, 5% en Asie, et 5% en Amérique du Sud (12).

Le continent africain est majoritairement touché par *Plasmodium falciparum*, la population étant largement porteuse de l'antigène Duffy rendant résistant au *P. vivax*. L'Asie et l'Amérique du Sud ont *a contrario* une prédominance de *P. vivax*.

En Amérique, 112 millions de personnes dans 21 pays ou territoires vivent dans des zones à risque de paludisme, principalement dans la région amazonienne. En 2015, 660 000 cas ont été répertoriés dont 500 décès (12). Dans l'ensemble de région, *P. vivax* est responsable de 70% des cas, tandis que sur le plateau des Guyanes la proportion d'infections à *P. falciparum* est d'environ 50% (7).

Figure 2 : Incidence du paludisme en Amérique en 2014



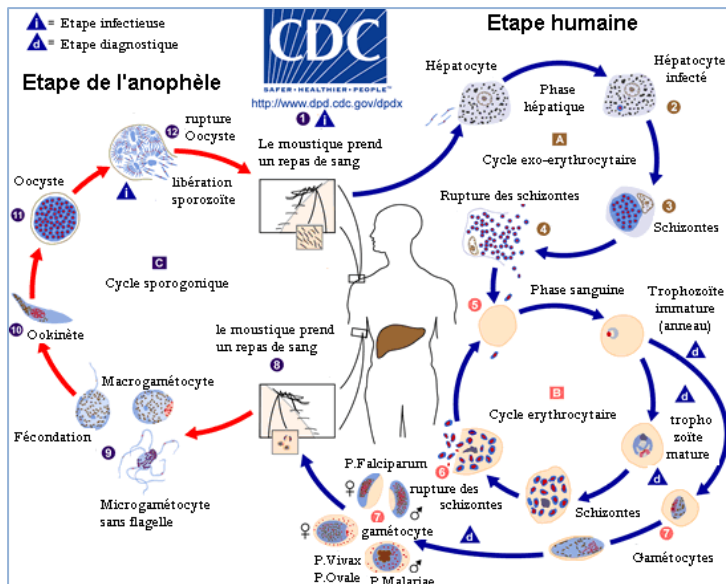
2. Parasites et cycle parasitaire

Le paludisme est causé par des parasites du genre *Plasmodium* et transmis par des moustiques femelles appartenant au genre *Anopheles*. Cinq espèces différentes causent le paludisme chez l'homme (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*) (13). Parmi elles, *P. falciparum* et *P. vivax* ont la plus forte prévalence. La mortalité est majoritairement liée à *P. falciparum*.

Le cycle du parasite comporte une phase humaine, avec un cycle hépatique et un cycle érythrocytaire, et une phase chez l'anophèle. Seuls les gamétocytes permettent la poursuite du cycle parasitaire chez le moustique. Lors d'infections à *P. vivax* ou *P. ovale*, une forme particulière, les hypnozoïtes, peut persister dans le foie plusieurs mois voire plusieurs années et se réactiver à l'occasion de certains signaux.

Dans la cellule du parasite, une vacuole digestive délimitée par une membrane sert à digérer. Après pénétration dans l'érythrocyte, le parasite détourne le matériel du globule rouge, dégradant l'hémoglobine en globine, dont il va utiliser les acides aminés, et en hème, toxique pour lui, qu'il va alors détoxifier en la polymérisant en hémozoïne (14). Cette étape de détoxification est la cible de nombreux médicaments antipaludiques.

Figure 3: Cycle du *Plasmodium* spp. (source : CDC)



3. Physiopathologie du paludisme

Seul un bref résumé de ce vaste sujet est présenté ici.

Les symptômes d'une infection aiguë par *Plasmodium* sont non spécifiques et comportent généralement céphalées, asthénie, douleurs musculaires, troubles digestifs, fièvre périodique. Cliniquement, l'examen peut retrouver de façon inconstante une pâleur cutanéomuqueuse, un ictère ou une hépatosplénomégalie. Le bilan biologique peut révéler une anémie hémolytique, une atteinte hépatique et/ou rénale.

Les complications, majoritairement dues à *P. falciparum* mais existant aussi avec *P. vivax* (15), sont des anémies sévères, hypoglycémies (en particulier chez les enfants), œdèmes aigus du poumon, insuffisance rénale, acidose, ou atteinte neurologique (neuropaludisme). Chez les femmes enceintes, l'infection par *Plasmodium* peut entraîner une fausse-couche ou un retard de croissance *in utero*. La sévérité de l'infection est liée au phénomène de cytoadhérence des érythrocytes infectés, induisant leur séquestration dans la microcirculation et perturbant le fonctionnement de l'organe avec hypoxie tissulaire et acidose métabolique (13).

P. vivax et *P. ovale* peuvent provoquer des récives à distance de la première crise en l'absence de traitement contre les hypnozoïtes. Forme chronique, la splénomégalie hyperimmune palustre (SPH), caractérisée par une réaction immune excessive, survient après des infections plasmodiales répétées et associe, entre autres, splénomégalie et taux élevé d'IgM antipalustres (16).

4. Outils pour le diagnostic du paludisme

Le *gold standard* pour le diagnostic du paludisme est l'examen microscopique, qui nécessite du matériel médical, des réactifs et du personnel formé. Les tests de diagnostic rapide (TDR) ont facilité l'accès au diagnostic, renversant le paradigme de « tout patient fébrile est considéré comme ayant un paludisme » dans les zones où la microscopie n'était pas disponible (17).

a. Tests de diagnostic rapide du paludisme

Les TDR reposent sur la détection d'antigènes du *Plasmodium*. L'*histidine-rich proteine-2* (HRP2) est spécifique du *P. falciparum*. La lactate déshydrogénase plasmodiale (pan-pLDH) peut, elle, être commune aux différentes espèces de *Plasmodium* spp. comme l'aldolase, ou spécifique de *P. falciparum* (Pf-pLDH) ou de *P. vivax* (Pv-pLDH). La pLDH a une clairance rapide après un traitement du paludisme tandis que la HRP2 peut persister 14 jours dans le sang, pouvant induire des faux-positifs. La délétion de tout ou partie du gène codant pour la protéine HRP2 de *P. falciparum* peut conduire à de faux négatifs (18,19), de même que le « prozone effect », par saturation des anticorps lors de parasitémies très élevées (20).

Les sensibilités et spécificités des TDR varient selon la parasitémie. De l'ordre de 80-90% de sensibilité à un seuil de 200 parasites/ μ l, elle augmente à 95-100% à 2000 parasites/ μ l (21). Les TDR sont ainsi pertinents pour le diagnostic de personnes symptomatiques.

L'OMS a développé des guides pour la mise en place de stratégies de diagnostic du paludisme basées sur les TDR et pour le choix du type de TDR à utiliser (17).

b. Microscopie optique

La microscopie optique recherche le *Plasmodium* dans un frottis sanguin ou une goutte épaisse après coloration au Giemsa. La lecture des lames est codifiée en termes de nombre de champs à lire et de cheminement sur la lame. Elle permet l'identification de l'espèce de *Plasmodium*, du stade parasite et la quantification de la parasitémie. Plus sensible que les TDR, le frottis sanguin a une sensibilité de 200 hématies parasitées/ μ l tandis que la goutte épaisse peut détecter les parasites à un seuil de 5 à 10 hématies parasitées/ μ l (22).

c. QBC™ Malaria test

Ce test repose sur la coloration des parasites par l'acridine orange, la centrifugation, puis leur détection en microscopie en lumière violette. Elle nécessite un matériel coûteux rendant son utilisation peu pratique mais est plus sensible que la microscopie classique, détectant jusqu'à 1 à 5 hématies parasitées/ μ l (23).

d. Biologie moléculaire

La grande sensibilité des techniques de biologie moléculaire permet la mise en évidence de faibles parasitémies chez des patients parfois asymptomatiques. Elle permet également la distinction d'espèces morphologiquement proches (comme *P. malariae* et *P. knowlesi*), ou la différenciation entre une rechute et une réinfection.

Elle n'est généralement pas utilisée en routine comme outil diagnostique de paludisme mais plutôt dans des études de prévalence d'infection submicroscopique, ou dans des stratégies de dépistage actif et traitement des personnes asymptomatiques (24,25).

Plusieurs méthodes basées sur la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) existent: la PCR nichée (nested-PCR) permet la détection sans quantification de parasites à un seuil de 2 à 6 parasites/ μ l ; la PCR multiplex a une sensibilité supérieure, détectant jusqu'à 0,2 parasite/ μ l et la QT-NASBA (*nucleic acid sequence based amplification*) jusqu'à 0,01 parasite/ μ l. La PCR quantitative permet de mesurer la parasitémie et la RT-PCR différencie les formes adultes des formes gamétocytaires. De sensibilité similaire à la PCR nichée, la LAMP (*loop-*

mediated isothermal amplification) est un outil de biologie moléculaire utilisable en milieu isolé (26,27). La sensibilité des méthodes PCR dépend principalement du volume analysé.

e. Sérologie

Exception faite de la splénomégalie hyperimmune, la sérologie n'est pas utile dans le diagnostic de paludisme. Elle sert essentiellement aux enquêtes épidémiologiques, en particulier pour mesurer l'intensité de la transmission du paludisme(28). Elle repose sur des méthodes d'immunofluorescence indirecte (IFI) ou ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay), celle-ci étant plus spécifique mais moins sensible que l'IFI (23).

5. Vecteurs

Parmi les 400 espèces d'anophèles dans le monde, 25 à 30 sont de bonnes vectrices de paludisme (13,29). *An. gambiae* prédomine en Afrique, *An. dirus*, *An. maculatus* et *An. minimus* en Asie du Sud-Est, tandis que *An. darlingi* est le principal vecteur en Amérique du Sud. Hématophages, les femelles recherchent des vertébrés pour leurs repas de sang nécessaires à la maturation des œufs. Les anthropophiles participent à la transmission du paludisme, qu'elles soient exo ou endophages. La dispersion par le vol des moustiques est de l'ordre de quelques centaines de mètres, voire quelques kilomètres, à laquelle s'ajoute la dispersion passive par le vent et les moyens de transports (bateaux, avions...). Leur espérance de vie est courte, de 1 à 2 mois (29). Le type de gîte larvaire varie suivant les espèces, généralement constitué d'eau non polluée et non agitée. Ainsi *An. gambiae* aime les eaux propres, pauvres en matières organiques, *An. darlingi* préfère les étendues d'eau calme avec des débris végétaux, tandis que *An. aquasalis* pond préférentiellement dans les eaux côtières un peu salées (30).

La compétence vectorielle varie d'une espèce à l'autre selon des caractéristiques génétiques. Elle est l'un des facteurs de la capacité vectorielle avec le contexte climatique (température, humidité) ou la densité de vecteurs.

Figure 4 : Distribution spatiale des principales anophèles vectrices de paludisme dans le monde (source : CDC)



II. LES ANTIPALUDEENS

Quel que soit le pathogène, l'utilisation prolongée d'agents antimicrobiens entraîne l'émergence de résistances. Ainsi après 6 ans d'utilisation du premier antibiotique, la pénicilline, en 1943, 60% des *Staphylococcus aureus* isolés dans les hôpitaux de Grande-Bretagne étaient résistants à la pénicilline (31). Il en est de même avec le *Plasmodium*. Comprendre l'histoire des découvertes des molécules antipaludiques et des émergences de *Plasmodium* résistants est essentiel pour ne pas reproduire les erreurs passées et repenser les stratégies de santé publique. Le *P. falciparum* est responsable majoritairement de la morbi-mortalité liée au paludisme dans le monde et représente donc l'enjeu principal de santé publique. Les données de résistances évoquées dans ce chapitre concernent ainsi essentiellement ce pathogène.

1. Histoire des antipaludiques : de guerres en découvertes

a. La quinine : des savoirs amérindiens à la première guerre mondiale

A la suite de la conquête de l'Amérique du Sud par les Espagnols, les Jésuites remarquent au 17^{ème} siècle que les Amérindiens du contrefort des Andes utilisent l'écorce de *Cinchona succirubra*, aussi connue sous le nom de quinquina rouge, comme remède à des fièvres (14). Ils popularisent cette poudre d'écorce, appelée alors « la poudre des Jésuites » et la diffusent en Europe. Le traitement avec succès du fils de Louis XIV en 1649 fait tomber les appréhensions et démocratise son utilisation (32). En 1820, deux pharmaciens français, Pelletier et Caventou, isolent le principe actif de cette poudre d'écorce, un alcaloïde qui sera appelé quinine, permettant ainsi un dosage précis d'administration aux patients.

A cette époque, le paludisme est présent en Europe, et la colonisation de zones impaludées augmente les besoins en quinine : l'écorce de quinquina rouge en provenance d'Amérique du Sud ne suffit plus. Le botaniste Hugh Algernon Weddell rapporte en 1837 des graines de quinquina rouge au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris, les fait germer, puis les distribue dans des institutions botaniques européennes (32). Les Anglais tentent la plantation de quinquina rouge dans leurs colonies, en Inde et à Ceylan, sans grand succès. Les Hollandais gagnent le marché en cultivant dans leur colonie de Java *Cinchona calisaya*, le quinquina jaune, dont l'écorce est plus riche encore en quinine (12% contre 5% environ). En effet, le quinquina correspond à de nombreuses espèces botaniques plus ou moins riches en quinine. Au début du 20^{ème} siècle éclate la première guerre mondiale. Afin de protéger les soldats sur les fronts de zones d'endémies, un traitement prophylactique quotidien par quinine est mis en place par les Services de Santé des Armées en France et en Angleterre. Les soldats allemands, ayant des difficultés d'approvisionnement en quinine - son commerce étant contrôlé par l'Angleterre -, souffrent alors beaucoup du paludisme notamment sur le front turc et des Balkans. Dans le même temps, au Brésil, un chemin de fer se construit de Madeira à Mamoré, au cœur de la forêt amazonienne, au tout début du 20^{ème} siècle. Et c'est l'hécatombe. La moitié des 700 européens impliqués dans la construction décèdent. Ceux qui atteignent l'hôpital ont une forme de paludisme ne répondant pas à la quinine, d'après le constat des médecins (33).

Ce sont les premiers signes de résistance à la quinine.

Figure 5 : carte postale de propagande du traitement prophylactique par quinine (source : www.infectiologie.com)



b. De la mise au point de la chloroquine à l'espoir d'éradication mondiale du paludisme

Après la guerre et les problèmes liés au paludisme sur le front, les chimistes allemands recherchent d'autres molécules antipaludiques et synthétisent la mépacrine, structurellement proche de la quinine (14). Les Américains font de même, initialement à partir d'intermédiaires chimiques envoyés d'Allemagne puis selon un processus autonome lorsqu'éclate la seconde guerre mondiale. Les Japonais envahissent alors l'île de Java, coupant l'approvisionnement occidental en *Cinchona*. Ayant compris que le paludisme pouvait être une arme de guerre, ils font courir le bruit d'effets secondaires graves de la mépacrine, tels que jaunisse et stérilité, parmi les soldats américains qui refusent alors la prophylaxie : nombre d'entre eux s'infectent par le paludisme sur le front asiatique. Les chimistes américains, académiques et industriels, sont alors de nouveau mobilisés et mettent au point la chloroquine. Cette molécule bien acceptée et tolérée par les soldats américains serait un des facteurs ayant permis la victoire américaine (5).

Après la seconde guerre mondiale, l'OMS se lance dans un grand projet d'éradication du paludisme grâce, outre la lutte antivectorielle, à la chloroquine, molécule accessible et bien tolérée. Elle est utilisée massivement en traitement curatif, mais également en prophylaxie, notamment par adjonction au sel de table. Cette utilisation, appelée « méthode Pinotti » du nom de son promoteur, fut un des facteurs d'émergence de *P. falciparum*

résistants (34). Celle-ci apparut dès les années 1960, d'abord en Colombie et au Venezuela, et à la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande; puis en Afrique de l'Est dans les années 1970, diffusant rapidement vers l'ouest (35,36).

C'est alors la course à la découverte de nouveaux antimalariques.

c. De nouvelles découvertes rapidement suivies de résistances

Découverts en 1935, les sulfamides sont les premières molécules à avoir été utilisées comme agent anti-infectieux. Dans les années 1970, l'une d'elles, la sulfadoxine, combinée avec la pyriméthamine, montre son efficacité comme antipaludique (37). Avec la propagation de la résistance à la chloroquine, elle est utilisée dans les années 1990 comme traitement de première ligne dans de nombreux pays. Mais rapidement, moins de 5 ans après son utilisation dans certains pays, des parasites résistants émergent, en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud d'abord, puis en Afrique (38,39).

Dans les années 1980, deux nouvelles molécules sont découvertes, l'halofantrine et la méfloquine, dérivées de la quinine, mais l'apparition de résistances suit de nouveau de près leur utilisation. Le même schéma se répète avec l'atovaquone et le proguanil, mis au point un peu plus tard.

d. Guerre froide, projets secrets et artémisinine

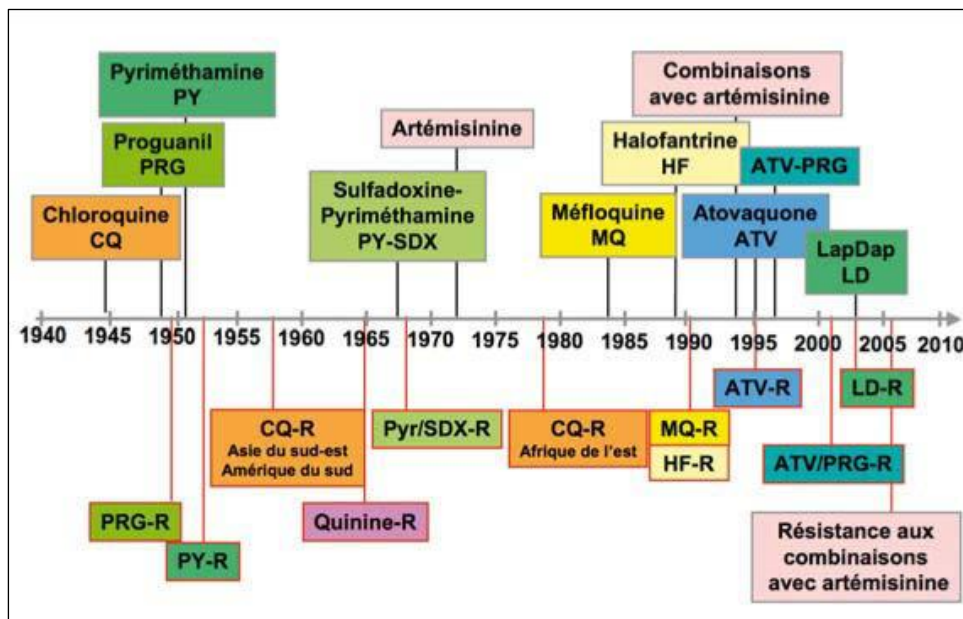
Au début des années 1960, une nouvelle guerre éclate, au Vietnam cette fois : le Nord, soutenu par la Chine, se bat contre le Sud, soutenu par les Américains. Sur les hauts plateaux, où les armées se rencontrent, le paludisme fait rage, et *P. falciparum* montre déjà des signes de résistance à la chloroquine. En 1967, le gouvernement chinois lance en secret le « projet 523 », réunissant plus de 500 scientifiques de plus de 60 institutions de recherche, avec pour objectif de trouver de nouvelles molécules efficaces contre le paludisme. C'est l'époque de Mao Zedong et de la « révolution culturelle » lancée en 1966. Les scientifiques du « projet 523 » sont dispensés de travaux des champs une journée par semaine pour se consacrer à la recherche. Ils explorent toutes les plantes

médicinales utilisées traditionnellement mais aussi la chimie pharmaceutique moderne (40). La première molécule découverte est la fébrifugine de *Dichroa febrifuga*, très efficace contre *Plasmodium* mais son action émétisante empêche son utilisation en clinique (14). Une autre plante, *Artemisia annua*, fréquemment utilisée en médecine traditionnelle, est mentionnée dès le 3^{ème} siècle dans le livre « Manuel de prescription pour les traitements d'urgence » par le chimiste et physicien Ge Hong (40). Au début des années 1970, les scientifiques découvrent la substance active de cette plante, appelée artémisinine, et son action antipaludique (14). Des essais humains ont rapidement suivi, avec un large essai clinique en 1974 montrant son efficacité en traitement curatif du paludisme (41). La structure chimique et les résultats des essais ont d'abord été publiés en chinois dans une revue chinoise peu lue à l'ouest. En 1979, les propriétés de l'artémisinine comme antimalarique sont publiées dans le *Chinese Medical Journal*, qui avait une édition anglaise. Mais à l'époque la suspicion règne à l'Ouest concernant les découvertes chinoises. Deux malariologistes anglais, Nick White et David Warell, qui travaillaient pour le Malaria Wellcome Trust à Bangkok lisent l'article. En 1981, ils voyagent tous deux à Guangzhou et reviennent avec un flacon d'artémisinine. Ils refont les tests et confirment les découvertes chinoises. Les Chinois développent rapidement des entreprises pour cultiver *Artemisia annua* et extraire l'artémisinine, qui est ensuite utilisée en Chine mais également dans quelques pays d'Asie du Sud-Est. Mais à l'Ouest, la procédure concernant toute nouvelle molécule doit être appliquée : tests de toxicité, contrôles qualité... Le premier grand essai clinique dans l'Ouest a lieu en 1991 et montre l'efficacité et la bonne tolérance de la molécule. Mais son prix élevé et la peur du développement de résistance comme avec la chloroquine retardent son utilisation en Occident. L'administration en bithérapie permettant des traitements plus courts et diminuant le risque d'émergence de résistances vaincra les dernières réticences. Ce n'est donc qu'en 2006 que les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (Artemisinin-based Combination Therapy, ACT) deviennent les traitements de référence du paludisme définis par l'OMS, révolutionnant les programmes de lutte contre le paludisme (42). Quarante ans plus tard, en 2015, Tu Youyou reçut le prix Nobel de Médecine pour ses travaux menant à la découverte de l'artémisinine (43).

Cependant dès 2004 les premiers signes de parasites résistants à l'artémisinine apparaissent en Asie du Sud-Est...

(42)

Figure 6 : Histoire de la découverte des antimalariques et de l'émergence des résistances (44)



2. Antimalariques et résistance

a. Classes pharmacologiques et mécanismes d'action

Aujourd'hui, plus d'une quinzaine de molécules sont utilisées contre le paludisme. Leurs modes d'action sont présentés dans le tableau ci-dessous, ainsi que leur demi-vie (sans prise en compte des métabolites) et les gènes impliqués dans la résistance à *P. falciparum*.

Tableau 1 : Antimalariques : classes pharmacologiques, modes d'action, demi-vie et gènes associés à la résistance (source : Collège National de Pharmacologie Médicale)

Classe chimique	Molécule	Classe pharmacologique	mode d'action	durée demi-vie*	gènes résistance**
antibiotiques naturels ou d'hémisynthèse					
amino-alcool					
	quinine	schizonticide érythrocytaire	inhibition de la détoxification de l'hème dans la vacuole digestive	5 à 18h	Pfnhe1 Pfmrp
sesquiterpène lactone					
	artémisinine et dérivés	schizonticide érythrocytaire + action gamétocydyque	alkylation des métabolites de l'hémoglobine, production de radicaux libres	1 à 4h selon dérivés	Pfk13
antipaludiques de synthèse					
amino-4-quinoléine					
	amodiaquine			1 à 6h	Pfmdr1 Pfmrp
	chloroquine	schizonticide érythrocytaire	inhibition de la détoxification de l'hème dans la vacuole digestive	2 à 3 jours	Pfcrt Pfmrt
	pipéraquine			22 jours	
amino-8-quinoléine					
	primaquine	schizonticide érythrocytaire + intrahépatique + gamétocydyque	interférence avec le fonctionnement de l'ADN plasmodial	3 à 6h	
	tafénoquine		<i>indéterminé</i>	14 jours	
amino-alcool					
	halofantrine			2 à 3 jours	
	luméfantrine	schizonticide érythrocytaire	inhibition de la détoxification de l'hème dans la vacuole digestive	3 à 6 jours	Pfmdr1
	méfloquine			15-22 jours	Pfmdr1
antifoliques et antifoliniques					
	sulfadoxine			7 à 9 jours	Pfdhfr
	pyriméthamine	schizonticides érythrocytaires	inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques	2 à 4 jours	Pfdhps Pfmrp
	proguanil			8 à 24h	Pfdhfr
hydroxynaphtoquinone					
	atovaquone	schizonticides érythrocytaires et intrahépatiques	inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie donc la synthèse d'ATP	2 à 3 jours	Pfctb
antibiotiques					
cyclines					
	doxycycline	schizonticides érythrocytaires et intrahépatiques	fixation à la sous-unité 30S du ribosome	18 à 22h	PftetQ

* sans tenir compte des métabolites actifs

** gènes associés à la résistance de *Plasmodium falciparum*

b. Focus sur les dérivés de l'artémisinine

Les dérivés de l'artémisinine comprennent l'artésunate, l'artémether, ou la dihydroartémisinine (DHA). L'artésunate oral et l'artémether ont une action antipaludique propre mais c'est surtout leur dégradation en DHA qui devient le principal produit actif (42). Contrairement à la plupart des antipaludiques conventionnels, les dérivés de l'artémisinine ont une action sur presque tous les parasites intraérythrocytaires : trophozoites immatures (stade en anneau), trophozoites matures, schizontes et gamétocytes. Son action parasiticide est rapide et puissante, diminuant la parasitémie d'un facteur 10 000 à chaque cycle parasitaire. Ces molécules inhibent également les phénomènes de *rosetting* et de cytoadhérence associés aux formes graves de paludisme (45). Enfin, les dérivés de l'artémisinine amplifient le phénomène d'« épépinage » de la rate, consistant en l'élimination du résidu parasitaire mort au sein de globule rouge tout en préservant ce dernier, limitant ainsi la survenue d'anémie aigue (46). Cependant ces molécules sont rapidement absorbées et leur demi-vie de quelques heures nécessite leur utilisation en association avec une molécule de durée de demi-vie plus longue : l'artémisinine a une action massive et rapide, la deuxième molécule élimine les parasites dans un deuxième temps ayant survécu. Les associations les plus utilisées sont artémether-luméfantrine, DHA-pipéraquline, artésunate-amodiaquine et artésunate-méfloquine (42). L'action sur les formes sexuées immatures (gamétocytes) des ACT permet une diminution de la transmission du paludisme, variable selon le type d'ACT (47,48). Ces associations sont devenues le traitement de référence au niveau mondial depuis 2006.

c. Facteurs favorisant l'émergence de résistance aux antimalariques

La sélection de parasites résistants survient lorsque la quantité de principe actif plasmatique est insuffisante pour inhiber la reproduction du parasite. Plusieurs facteurs conduisent à ceci (42,44,49):

- des médicaments de mauvaise qualité, falsifiés, avec une concentration de molécule(s) non optimale ;
- une mauvaise observance au traitement ;
- une pression médicamenteuse élevée et inappropriée, comme l'ajout de chloroquine dans le sel de table au Brésil (34);

- une mauvaise utilisation des molécules, ou leur utilisation en monothérapie comme ce fut le cas de l'artémisinine en Asie du Sud-Est dans les années 1990 (41);

D'autres facteurs pourraient également contribuer à l'émergence de résistances tels que la variabilité génétique, le statut nutritionnel, la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et de la concentration plasmatique des traitements, la parasitémie initiale...

Ces aspects pharmaco-biologiques sont étroitement liés à des facteurs socio-comportementaux. Les populations négligées, avec un accès limité aux soins, ont fréquemment recours à l'automédication avec des produits de mauvaise qualité ou contrefaits, avec une observance imparfaite, et contribuent ainsi de façon importante à la sélection de parasites résistants. Les zones transfrontalières, avec des mouvements légaux et illégaux de populations, constituent des zones particulièrement à risque (42,50). La résistance à la chloroquine s'est ainsi développée chez des mineurs travaillant sur des mines de pierres précieuses à la frontière entre la Birmanie et la Thaïlande (51).

3. Résistance à l'artémisinine

a. Définition

En 1967, l'OMS a défini la résistance comme « la capacité d'une souche de *Plasmodium* de survivre ou de se multiplier malgré l'administration d'un traitement administré à doses égales ou supérieures aux doses habituellement recommandées, dans la limite de la tolérance du sujet » (52). Concernant l'artémisinine, bien que s'agissant plus exactement d'une diminution de l'efficacité, l'impossibilité de la compenser par une augmentation de la dose (inefficacité et mauvaise tolérance clinique notamment hématologique), le terme de *résistance* est communément admis dans la communauté internationale (42).

La résistance à l'artémisinine est à distinguer :

- Des échecs associés à une mauvaise administration ou d'un défaut de qualité du traitement (contrefaçon)

- De la résistance à la molécule partenaire : de demi-vie plus longue, celle-ci reste en monothérapie après élimination de l'artémisinine, pouvant sélectionner les parasites résistants (53).
- Des parasites quiescents : en effet, sous l'effet de l'artémisinine, une partie des parasites entrent en phase de quiescence. Le parasite peut se réveiller quelques semaines voire mois plus tard et se révéler parfaitement sensible à l'artémisinine. Ce mécanisme pourrait expliquer environ 10% des échecs des traitements par artémisinine en monothérapie (42).

b. Méthodes de diagnostic in vivo de résistance à l'artémisinine

❖ Efficacité thérapeutique

Le traitement et le suivi *in vivo* à J28 ou J42 des patients infectés par le paludisme permettent d'évaluer la survenue d'échecs thérapeutiques. Ce type d'étude nécessite un suivi prolongé donc une logistique importante pour éviter les perdus de vue (44). De plus seule la biologie moléculaire permet de différencier les rechutes des réinfections (42).

❖ Parasitémie à 72h

La proportion de patients ayant une parasitémie positive au troisième jour de traitement, idéalement précisément 72h, est fréquemment utilisée dans les études cliniques évaluant la résistance. S'il est facile à mesurer, cet indicateur dépend toutefois de la parasitémie initiale, de la sensibilité à la molécule partenaire et de l'évaluation précise à 72h. Ce critère est plus pertinent pour exclure la résistance que pour la définir (54). Si moins de 3% des patients d'une région restent parasitémiques à J3, la résistance peut être exclue dans cette région. Si ce taux est supérieur à 3%, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la perte de sensibilité au traitement. En pratique le seuil utilisé pour mettre en place des études complémentaires est de 10% en Asie du Sud-Est et 5% en Afrique (42,55).

❖ *Clairance parasitaire*

La clairance parasitaire est la durée d'élimination des parasites de 50% des parasites (demi-vie). Celle-ci dépend de la parasitémie initiale et nécessite de mesurer la parasitémie toutes les 6 à 8h donc en pratique une hospitalisation (53). De plus une phase de latence précède souvent la diminution de la charge parasitaire, ce qui complique l'interprétation de la clairance. Un estimateur de clairance parasitaire a été mis en place pour évaluer la clairance parasitaire ajustée sur la phase de latence précédant la décroissance exponentielle de la parasitémie (54). Ce dernier est le plus robuste indicateur *in vivo* de diminution de la sensibilité *in vivo* à l'artémisinine.

c. Méthodes de diagnostic in vitro de résistance à l'artémisinine

❖ *Ring stage Survival Assay (RSA)*

Les méthodes classiques d'inhibition de la croissance des parasites en culture par des concentrations déterminées de dérivés d'artémisinine n'ont pas montré de corrélation avec une diminution de la clairance parasitaire ou l'augmentation des échecs thérapeutiques *in vivo* (42). Ceci pourrait être lié au fait que la résistance à l'artémisinine concerne principalement les trophozoïtes en anneau. Une nouvelle méthode a été mise au point, synchronisant dans un premier temps les parasites avant de les soumettre à la molécule testée. Les parasites sont alors exposés tous au même stade à 700 nM de DHA pendant 6 heures et leur taux de survie est mesuré à 72h (56). Si ce taux est supérieur à 1%, alors le parasite est considéré comme résistant à la DHA. Cette technique nécessite l'accès à un laboratoire équipé pour cultiver les parasites et du personnel formé.

❖ *Mutation sur le gène Pfk13*

A la suite de nombreuses études recherchant une association entre génotype et phénotype de sensibilité diminuée à l'artémisinine, des mutations sur le gène K13 de *P. falciparum* ont été mises en évidence (57). Ce gène code pour une protéine en hélice impliquée dans les interactions protéine-protéine. Le rôle exact de cette mutation dans la diminution de la sensibilité du parasite à l'artémisinine est encore mal connu (42). Plusieurs

mutations ont été identifiées dont C580Y, R539T, Y493H, I543T (57). La première est la plus fréquente en Asie du Sud-Est et semble la plus efficace pour se fixer (42). Cependant toutes les mutations sur le gène K13 ne sont pas associées à une résistance *in vivo* à l'artémisinine. Ainsi la mutation A578S commune en Afrique n'est pas associée à une diminution de la clairance parasitaire (58). De plus, si elle est bien établie en Asie du Sud-Est, cette association nécessite des explorations complémentaires dans d'autres régions du monde (42). A l'échelle régionale, la résistance à l'artémisinine est considérée lorsque plus de 5% des patients sont porteurs de *P. falciparum* avec une mutation associée à la résistance sur le gène K13 (42,55). La recherche de cette mutation nécessite l'accès au séquençage génomique et donc à un laboratoire spécialisé.

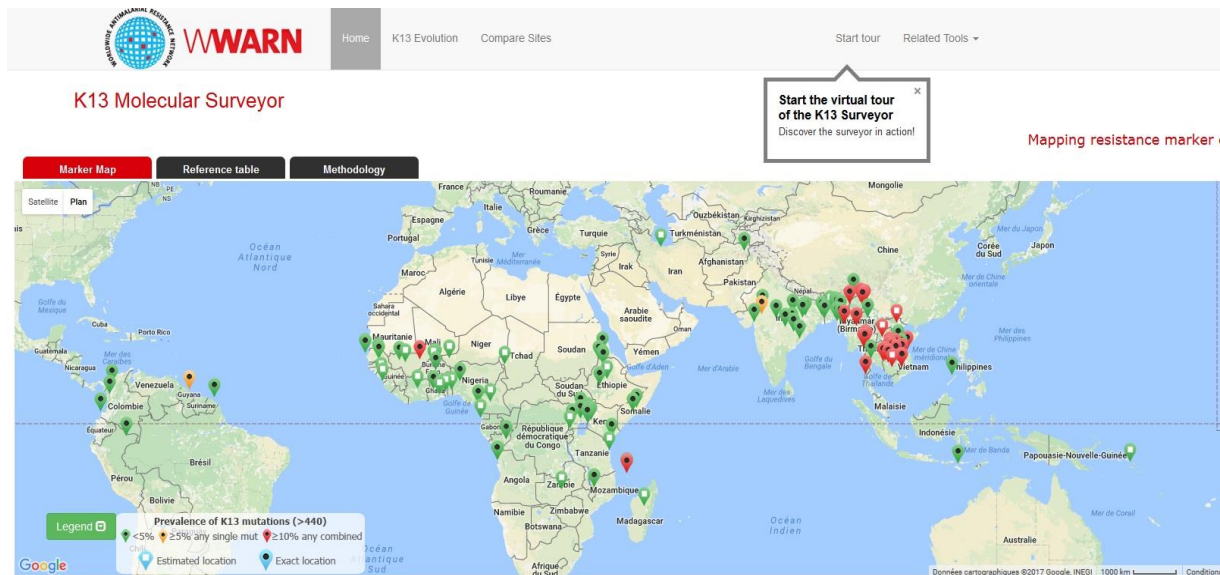
d. Répartition géographique de la résistance à l'artémisinine

Les dérivés de l'artémisinine sont utilisés au Cambodge et au Vietnam depuis plus de 20 ans, d'abord en monothérapie, puis en association : les ACT ont été introduits par le ministère de la santé au Cambodge en 2001 (42). Cependant les dérivés de l'artémisinine restent largement utilisés en monothérapie dans le secteur privé (45). Les premières preuves de diminution de la sensibilité de *P. falciparum* aux ACT ont été mises en évidence à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge en 2002, puis dans d'autres régions d'Asie du Sud-Est (42,45). Malgré les efforts internationaux déployés depuis 2007, la résistance à l'artémisinine n'a pu être contenue et s'étend maintenant à cinq pays de la Région du Mékong : Cambodge, Thaïlande, Birmanie, Vietnam et Laos (45,59,60). L'émergence de résistances est apparue indépendamment à différents endroits dans cette région. Or les facteurs de risque de sélection de parasites résistants sont répandus dans le monde, donc le risque d'apparition de nouvelle mutation est grand. Il est à craindre que les mutations résistantes prendront le contrôle sur les moins résistantes, comme c'est le cas avec la mutation CY580 en Asie du Sud-Est (42). Et l'apparition de résistance aux molécules partenaires est rapide.

En Amérique du Sud, il n'y a pas de preuve actuellement de résistance à l'artémisinine. Mais des études, notamment sur le plateau des Guyanes où sont localisées la plupart des infections à *P. falciparum*, montrent des signes d'alerte. Au Suriname, une étude montrait en 2011 que 31% des personnes traitées par ACT avaient une parasitémie toujours positive à J3 (61). La méthodologie comportait des biais, et une nouvelle étude en 2014 ne montrait que 7,9% de parasitémies positives à J3(62). Au Guyana, le génotypage de souches de 2010 montre 5% de mutations sur l'allèle C580Y du gène Pfk13, mais la corrélation avec une résistance *in vivo* n'a pu être établie (63). Cependant aucune mutation sur le gène K13 de 72 souches de *P. falciparum* de 2014 n'a été retrouvée et aucun patient à cette même date n'avait de parasitémie positive à J3 (62). Au Pérou et en Colombie, aucune mutation n'a été retrouvée. A Manaus, au Brésil, trois mutations inconnues jusqu'à présent ont été repérées en 2014-2015 mais l'association avec une résistance *in vivo* n'a pas été démontrée (62). En Guyane française, sur la période 2009-2012, 5,7% des patients avaient une parasitémie positive à J3 mais aucune mutation sur le gène K13 n'a été observée (62).

La surveillance de la résistance à l'artémisinine reste primordiale. Etant donné le rôle central de la mutation Pfk13 dans la résistance à l'artémisinine, celle-ci peut servir de marqueur moléculaire standard de surveillance (58). Mais les études *in vivo* restent essentielles. Il est en outre possible que d'autres mécanismes de résistance apparaissent indépendamment du gène K13. Un réseau international a été mis en place pour répertorier toutes les études en lien avec la résistance aux antimalariques : le « World Wide Antimalarial Resistance Network (WWARN) ». Ceci permet une surveillance de la diffusion de la résistance à l'échelle mondiale, à disposition de la communauté internationale de lutte contre le paludisme. A l'échelle de l'Amérique du Sud, un réseau appelé « Amazon Network for the Surveillance of Antimalarial Drug Resistance (RAVREDA) » a été mis en place en 2001 avec l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) avec pour objectifs la surveillance de la résistance aux antimalariques et la promotion de politiques de santé pour le meilleur usage de ces traitements sur le continent.

Figure 7 : Cartographie des études de mutations du gène Pfk13 en Asie du Sud-Est au 08/03/2017 (<http://www.wwarn.org>)



e. Enjeux de la résistance à l'artémisinine

L'histoire du paludisme a montré que les précédentes résistances acquises par *P. falciparum* à la chloroquine, puis à la sulfadoxine-pyriméthamine, se sont accompagnées d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité liée au paludisme avec des millions de morts (45). Une analyse du coût socio-économique de la résistance à l'artémisinine estime à 116 000 le nombre de morts du paludisme supplémentaire par an ; à 32 millions de US\$ par an le coût des traitements médicamenteux liés au re-traitement des échecs thérapeutiques; et à 385 millions de US\$ par an la perte de productivité (64). Toutes les actions mises en œuvre jusqu'à présent dans l'objectif d'éliminer le paludisme seraient compromises. L'inégalité d'accès aux soins réduirait le développement économique local et augmenterait la pauvreté et l'inégalité des populations.

Face à cette menace, peu d'alternatives sont satisfaisantes à l'heure actuelle.

Sur le plan thérapeutique, les ACT de première ligne peuvent être utilisés en alternance. Cependant au bout d'un certain temps, les parasites deviendront résistants à l'ensemble des molécules partenaires. Utiliser plusieurs

traitements de première ligne simultanément pourrait ralentir la sélection et la diffusion de parasites résistants à l'échelle communautaire (65). Une troisième molécule pourrait être rajoutée dans le traitement de première intention, à l'instar des traitements pour le VIH ou la tuberculose. Des essais cliniques sont en cours pour tester l'efficacité et la tolérance de 2 combinaisons d'antipaludiques: artémether-luméfantrine-amodiaquine et DHA-pipéraquline-méfloquine (42).

Dans un scénario optimiste, l'acquisition de résistance par les *Plasmodium* modifierait la compétence vectorielle et ralentirait ainsi la propagation de ces souches mutantes (42). Mais une expérience a montré que les souches résistants du Cambodge peuvent infecter *Anopheles gambiae*, le principal vecteur africain (42).

Enfin sur le plan pharmacologique, des molécules sont en cours d'études, notamment de la famille des spiroindolones, imidazolopipérazines, trioxalanes et ozonides. Mais certaines ont un potentiel de résistance *in vitro* encore plus important que les dérivés d'artémisinine *in vitro* (66), et d'autres ont une balance efficacité-toxicité peu satisfaisante (42,66). Même si le développement de nouveaux traitements utilisables cliniquement est encore long, des procédures ont été mises en place pour obtenir des autorisations d'utilisation plus rapides dans les pays en voie de développement par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en lien avec l'OMS (67,68). Ainsi l'article 58 introduit en 2004 permet à l'EMA de donner un avis scientifique sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de nouveaux médicaments dont l'usage est exclusivement en dehors de l'Union Européenne (69). Sept médicaments ont reçu un avis positif dont un traitement antipaludéen, le Pyramax® (pyronaridine+artésunate) du laboratoire Shin Poong en Asie du Sud utilisé pour le traitement de *P. falciparum* résistant à l'artémisinine. D'autres molécules antipaludiques vont entamer la procédure de l'article 58. Mais ces médicaments ne seront accessibles après validation que pour les pays en voie de développement : si l'émergence de l'artémisinine apparaissait en Guyane, ces nouveaux médicaments ne seraient pas utilisables sur le territoire.

Le seul moyen d'éliminer la résistance à l'artémisinine reste d'éliminer le *P. falciparum*.

4. Schémas thérapeutiques actuels

a. Recommandations de l'OMS

Cas non compliqués (70):

L'OMS recommande l'utilisation des ACT en traitement de l'accès à *P. falciparum*, principalement artémether-luméfantrine (Coartem®) pendant 3 jours. Une monodose de primaquine est recommandée en début de traitement afin d'accélérer la clairance des gamétocytes, recommandation étayée par une littérature abondante concernant l'innocuité et l'efficacité de ce traitement sur la réduction de la transmission (71–75). Au premier trimestre de grossesse, le Coartem® est remplacé par 7 jours de quinine associée à la clindamycine. D'autres schémas thérapeutiques sont proposés pour des cas particuliers comme les enfants de moins de 5 kg ou les personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (interactions médicamenteuses).

Pour les accès aigus à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, et *P. knowlesi*, le traitement de référence fait appel à la chloroquine dans les zones où le parasite reste sensible, ou aux ACT. Après un accès à *P. vivax* et *P. ovale*, un traitement par primaquine est recommandé dans un deuxième temps pour éliminer les hypnozoïtes et prévenir ainsi les récidives, après avoir écarté un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). En effet, un déficit de cette enzyme érythrocytaire entraîne un risque d'hémolyse aiguë en cas de prise de certains produits ou médicaments dont la primaquine. La posologie de la primaquine doit alors être diminuée et administrée sous surveillance médicale rapprochée.

Cas sévères :

En cas d'infection sévère (quel que soit l'espèce de *Plasmodium*), un traitement par artésunate, un dérivé de l'artémisinine, est administré en intraveineux (ou intra-rectal si enfant de moins de 6 ans), relayé dès que possible par des ACT en per os. La quinine intraveineuse est une autre option si l'artésunate est non disponible ou contre-indiqué.

b. Recommandations nationales françaises

Les recommandations françaises pour le traitement du paludisme (Conférence de consensus, Guyane, 2002 (76) et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), 2008) reposent sur les mêmes thérapeutiques : artémether-luméfantrine (Riamet® en nom commercial français) en première ligne pour les infections à *P. falciparum* non compliqués, artésunate IV si infection sévère, relayée par ACT, ou quinine IV + doxycycline si contre-indication.

Quelques différences existent cependant entre ces protocoles, notamment chez les femmes enceintes. De plus, la monodose de primaquine recommandée par l'OMS n'est pas administrée en France, d'une part car cette molécule ne dispose pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, et d'autre part parce que diminuer la transmission en France métropolitaine où le paludisme est uniquement d'importation présente peu d'intérêt. Cependant un recours a été déposé auprès du Haut Comité de la Santé Publique (HCSP) pour obtenir son utilisation en Guyane. Dans l'indication du traitement curatif de *P. vivax* et *P. ovale*, la primaquine est toujours en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), la demande d'AMM n'ayant pas été faite malgré la recommandation du HCSP (77). Sa prescription nécessite également un dosage préalable de la G6PD, qui doit être réalisé à distance de l'infection aiguë. Cette lourdeur administrative et réglementaire fait que dans des zones isolées de Guyane, comme la commune de Camopi, moins de 5% des enfants infectés par *P. vivax* bénéficient d'un traitement curatif par primaquine (78).

c. Les antipaludiques en prophylaxie

Les traitements antipaludiques sont aussi utilisés en prophylaxie par les personnes séjournant dans des zones de transmission du paludisme. Trois zones sont définies en fonction de la résistance de *P. falciparum* aux antimalariques : en zone 1, l'utilisation de la chloroquine est recommandée ; en zone 2, l'association chloroquine-proguanil ; et en zone 3, l'association atovaquone-proguanil, la méfloquine ou la doxycycline (79).

En Afrique, l'OMS recommande également une chimioprévention saisonnière aux enfants âgés de 3 à 59 mois vivant dans les régions où la transmission du paludisme est saisonnière (80) et un traitement préventif

intermittent pour les nourrissons dans les zones où la transmission est modérée à forte (traitement par sulfadoxine-pyriméthamine lors des trois premiers vaccins obligatoires) (81).

Un traitement préventif intermittent est également recommandé pour les femmes enceintes vivant dans les zones de transmission modérée à intense en Afrique, par administration de sulfadoxine-pyriméthamine à chaque visite prénatale (82).

III. LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME : LES GRANDES STRATEGIES

5. Au niveau mondial

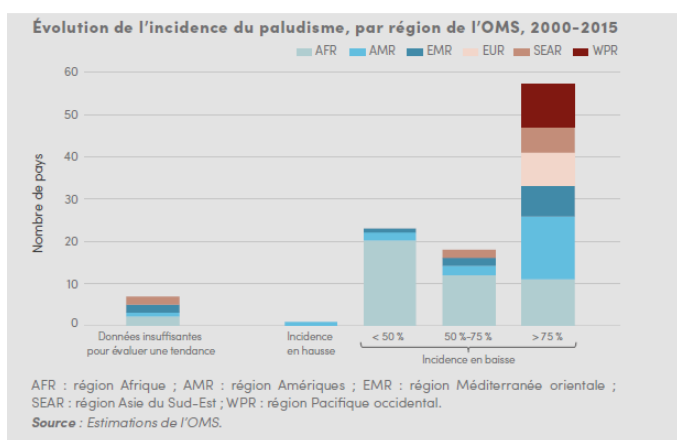
Le premier grand programme mondial de lutte contre le paludisme est lancé par l'OMS dans l'euphorie post-seconde guerre mondiale et est basé sur trois piliers : la chloroquine, en traitement curatif et prophylactique ; le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) pour la lutte antivectorielle ; et des politiques d'assèchement des marais lancées dans de nombreuses régions du monde (52). Le succès initial de ce projet est fulgurant: au Sri Lanka, le nombre de cas a chuté de 91 990 cas en 1953 à 17 en 1963 (83,84) ! Mais rapidement, ce succès montre ses limites : drainer tous les marais s'avère impossible ; le DDT en pulvérisation intradomiciliaire montre sa toxicité (accumulation dans la chaîne alimentaire) et des résistances commencent à apparaître chez les Anophèles ; et *P. falciparum* résistants à la chloroquine émergent. La crise économique suivant les chocs pétroliers des années 70 finit d'enterrer les espoirs d'éradication du paludisme à cette époque. Le nombre de cas de paludisme repart à la hausse dans la plupart des pays du monde.

Il a fallu attendre l'an 2000 pour que le paludisme soit déclaré par l'OMS comme un problème de santé publique. A partir de là, les actions s'enchaînent. Le programme « *Roll Back Malaria* » voit le jour. Les Objectifs Millénaires pour le Développement (OMD) décrétés en grande pompe par l'Organisation des Nations Unies (ONU) en septembre 2000 lors du Sommet pour le Millénaire préconisent d'« avoir maîtrisé, d'ici 2015, le paludisme et d'autres grandes maladies, et commencé à inverser la tendance actuelle » (cible 6C) (85). Enfin en 2002 le Fond

Mondial de lutte contre le VIH, la tuberculose et le paludisme, dont la France est le deuxième bailleur de fond, finance de grands programmes de santé publique dans les pays en voie de développement.

Ces programmes sont suivis d'une certaine efficacité : la mortalité liée au paludisme chute de 60% et l'incidence de 37% entre 2000 et 2015, malgré une disparité entre les régions (9), évitant ainsi 4,3 millions de décès. Sur les 106 pays où il y avait de la transmission en 2000, 55 sont en passe d'atteindre l'objectif de réduction de l'incidence du paludisme de 75% (10).

Figure 8 : Evolution de l'incidence du paludisme par région, 2000-2015 (12)



En 2015, un nouveau plan est élaboré par l'OMS pour les quinze prochaines années, le plus ambitieux depuis le début des premières actions en vue de l'élimination du paludisme : la « stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 » (10). Les objectifs sont : éliminer le paludisme dans 35 pays ; diminuer l'incidence et la mortalité de 90% ; et empêcher la réapparition du paludisme dans les pays exempts. Pour cela, quatre axes sont développés :

- garantir l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement
- accélérer les efforts vers l'élimination et la certification des pays exempts du paludisme
- faire de la surveillance du paludisme une intervention de base

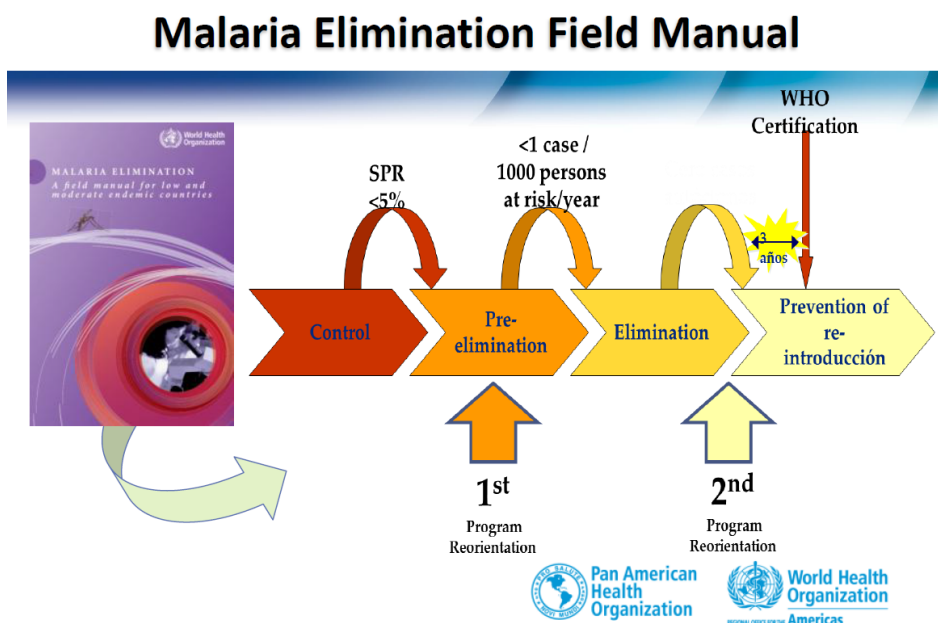
- prendre en compte le vaste réservoir de parasites infectieux que constituent les porteurs asymptomatiques.

Les efforts financiers devront être pérennisés et la couverture des actions étendue à tous les pays impaludés. Le contrôle de la résistance aux antipaludiques ainsi qu'aux insecticides est un challenge majeur dans cet objectif d'élimination.

6. Les différentes stratégies de lutte contre le paludisme

Différentes stratégies conduisent successivement à l'élimination du paludisme. D'abord, il s'agit de contrôler, c'est à dire diminuer au maximum l'incidence du paludisme, pour pouvoir mettre en place ensuite les stratégies d'élimination, avant d'arriver au processus de certification de « pays exempt de paludisme ».

Figure 9 : Les différentes étapes pour l'élimination du paludisme (source : OMS)



a. Contrôle

Les stratégies de contrôle du paludisme ont pour objectif de réduire de façon permanente la morbidité et la mortalité liée au paludisme. Elles reposent sur la stratégie des « 3T » : « *test, treat and track* ». L'accès au

diagnostic du paludisme doit être universel, avec les TDR ou la microscopie, ainsi que l'accès au traitement de référence. Elles s'accompagnent de mesures antivectorielles notamment la pulvérisation intradomiciliaire d'insecticides et la distribution de moustiquaires imprégnées. Le renforcement du système de soins, la surveillance épidémiologique, et l'évaluation des interventions sont nécessaires (86).

b. Elimination

Après la phase de contrôle avec la diminution drastique du nombre de cas, les stratégies d'élimination visent à réduire à zéro l'incidence de l'infection à une espèce de *Plasmodium* dans une région géographique donnée, associée à des mesures prévenant la réintroduction (87). Ces stratégies sont basées sur des méthodes de stratification des zones selon la prévalence du paludisme, les espèces de vecteurs, les espèces de *Plasmodium* circulants, et l'identification de *foci* de transmission. Le système de surveillance doit être performant et les cas de paludisme investigués. Pour stopper la transmission, les porteurs asymptomatiques doivent être dépistés. Pour cela, peuvent être utilisées des méthodes de dépistage actif et traitement des cas massivement (*Mass Screening and Treatment* (MSaT)) ou dans des zones localisées (*Focal Screening and Treatment* (FSaT)). Ces méthodes sont sujettes à de nombreuses limites, notamment logistiques (88). L'administration massive de traitement antipaludéen (*Mass Drug Administration* (MDA)) consiste en un traitement présomptif d'une population donnée sur une période de temps, avec une périodicité définie. Cette stratégie a surtout montré son efficacité dans les contextes insulaires avec faible transmission de paludisme (89). Devant la crainte d'entraîner des résistances avec la forte pression médicamenteuse des MDA, l'OMS a édité des recommandations précises sur les contextes dans lesquels peuvent être utilisées ces stratégies (88).

Comme dans la phase de contrôle, ces actions doivent être associées à des mesures antivectorielles et de surveillance des résistances.

c. Certification de « pays exempt du paludisme »

La certification d'élimination du paludisme est accordée par l'OMS à un pays prouvant qu'il n'a pas eu de cas autochtone de paludisme au cours des trois dernières années. Depuis 1960, 33 pays ont été déclarés exempt de paludisme (« *malaria free* »), les derniers en date étant l'Arménie (2011), les Maldives (2015) le Sri Lanka (2016) et le Kirghizistan (2016) (90).

d. La vaccination

Bien que n'étant pas à l'heure actuelle une stratégie opérationnelle, la vaccination contre le paludisme devrait bientôt devenir un outil complémentaire dans la lutte contre le paludisme. Plusieurs vaccins candidats aux modes d'action distincts sont actuellement à différents stades de développement dans le but de prévenir les infections à *P. falciparum* et à *P. vivax*. Parmi eux, le RTS,S est en passe d'être homologué et de faire l'objet d'un examen en vue de l'élaboration de recommandations (10).

7. La lutte contre le paludisme en Amérique

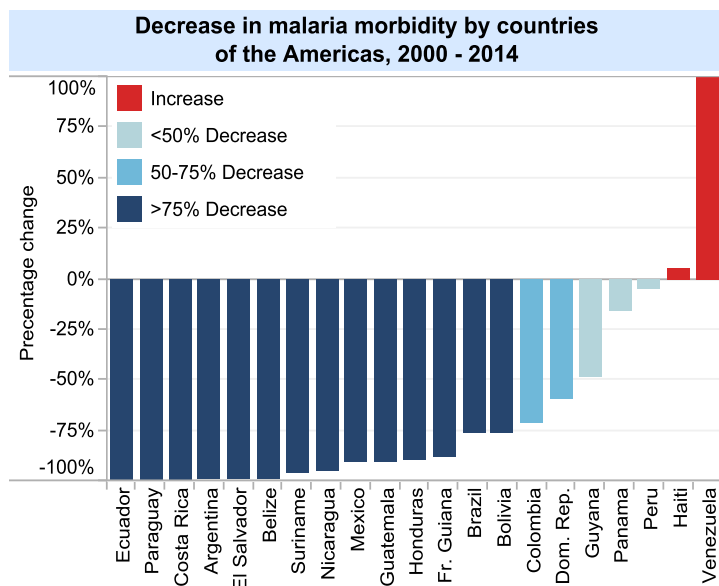
En Amérique, la lutte contre le paludisme a deux objectifs principaux : éliminer le paludisme et contrôler l'émergence de la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine. Ainsi, l'élimination de *P. falciparum* est une priorité. En Amérique du Sud, 31% des infections palustres sont liées à *P. falciparum*, principalement sur le Plateau des Guyanes (8). Un guide publié par l'OMS en 2016 propose des stratégies complémentaires à mettre en place, dont l'élimination des médicaments antimalariques vendus au marché noir ou encore l'implication des mineurs dans les activités de contrôle du paludisme (91).

La plupart des pays d'Amérique ont réduit drastiquement l'incidence du paludisme entre 2000 et 2014, en moyenne de 67%, à l'exception du Venezuela et d'Haïti en lien avec des crises économiques et politiques profondes (8). L'Argentine a entamé le processus de certification d'élimination du paludisme, le Paraguay suivra prochainement. Leur enjeu sera d'éviter la réintroduction liée aux mouvements de population sur le continent,

principalement pour des raisons économiques, notamment l'activité minière. En effet, comme énoncé ci-dessus les zones frontières sont des zones sensibles en terme de propagation d'épidémies : les passages sont souvent non contrôlés, les zones peu accessibles, isolées des systèmes de soins. Exemple en est de la frontière Equateur/Colombie avec l'importation de paludisme provenant de Colombie ; ou la frontière Pérou/Brésil, représentant un focus de transmission ; ou encore l'importation au Guyana de paludisme du Venezuela (92).

Le Suriname a mis en place dès 2005 un programme national de lutte contre le paludisme financé par le Global Fund, renforcé en 2009 par le programme « *Looking for Gold, Finding Malaria* ». Ce dernier vise spécifiquement les sites d'orpaillage en formant des « *Malaria Service Deliverers* », c'est à dire des personnes stables sur les sites d'orpaillage, à la réalisation de TDR et à la délivrance du traitement. Cet accès au traitement est associé à la distribution de moustiquaires imprégnées, des campagnes de détection active de cas et de distribution de messages de prévention adaptés. Ce programme a permis une chute spectaculaire du nombre de cas de paludisme au Suriname, passant de plusieurs milliers de cas par an à moins de 100 en 2015 (93).

Figure 10 : Evolution de l'incidence du paludisme en Amérique entre 2000 et 2014 (source OMS)



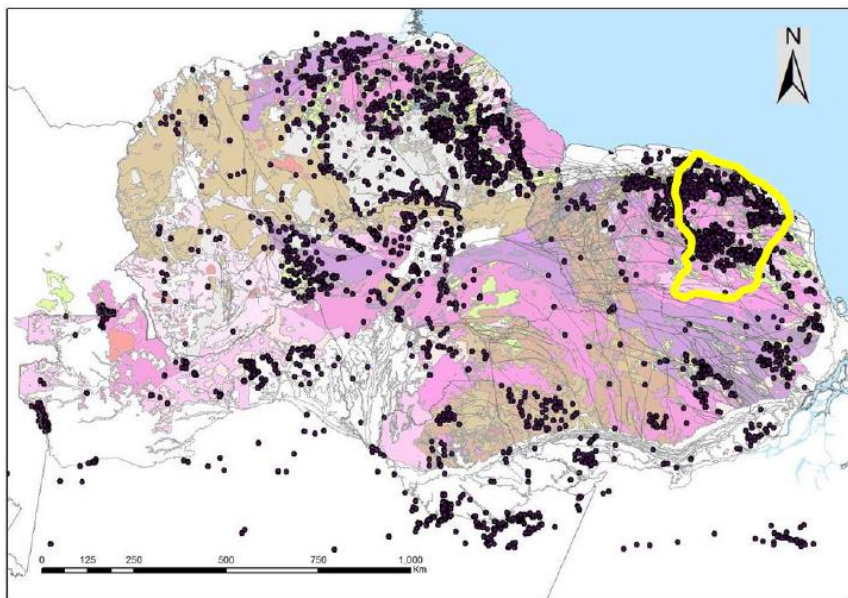
* Fr. Guiana - French Guiana, ** Dom. Rep. - Dominican Republic

IV. ORPAILLAGE ET PALUDISME : UNE PROBLEMATIQUE COMPLEXE DANS LE CONTEXTE GUYANAIS

1. Contexte géographique de la Guyane

Département français situé entre le Suriname et le Brésil au nord de l'Amérique du Sud, la Guyane appartient à la région du Plateau des Guyanes, s'étendant de l'Orénoque au Venezuela à l'Amazone au Brésil. Il s'agit d'une formation géologique datée du précambrien (-2.5 à -1.9 milliards d'années), caractérisée par un écosystème particulier : un vaste réseau hydrographique ; une forêt primaire tropicale abondante, réservoir d'une biodiversité très riche ; mais également, pour le meilleur et pour le pire, un potentiel minier très important : fer, bauxite, diamant... et de l'or (94,95).

Figure 11 : Répartition des zones à potentiel aurifère sur le plateau des Guyanes (source : BRGM)

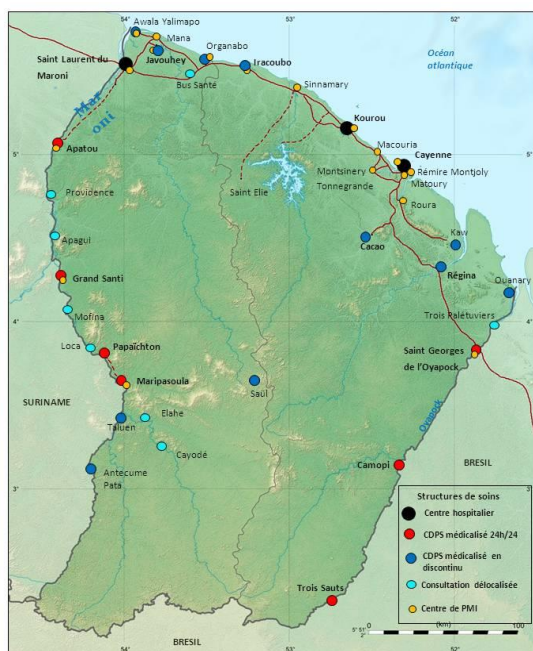


Les 240 000 habitants de la Guyane constituent un groupe hétérogène, comprenant (de façon non exhaustive) des Créoles, des Noirs-Marrons, des « métropolitains » (Français venant de métropole), des Amérindiens, des

Hmongs et des migrants de toutes générations venant d'Amérique du Sud, des Caraïbes et d'Asie. La plupart vivent sur le littoral, d'autres sur les fleuves frontières Maroni et Oyapock. Une seule route longe tout le littoral d'est en ouest, de Saint Georges de l'Oyapock à Apatou. Le reste du territoire est accessible en pirogue, avion ou hélicoptère. La moitié nord de la forêt tropicale recouvrant le département est gérée par l'Office National de Forêts (ONF), la partie sud représente le plus grand parc national de France: le Parc Amazonien de Guyane (PAG).

Le système de soins comprend 3 hôpitaux généraux situés dans chacune des 3 villes : Cayenne, Kourou, et Saint Laurent du Maroni. Le reste du territoire est maillé de Centres Délocalisés de Prévention et de Soins (CDPS) et de postes de santé, rattachés au Centre Hospitalier de Cayenne, excepté deux CDPS rattachés à l'hôpital de Saint Laurent. La couverture sanitaire est inégale sur le territoire et l'ensemble du système sanitaire souffre d'une pénurie de professionnels de santé (Insee 2014).

Figure 12 : Carte des structures de soins et réseau routier de Guyane



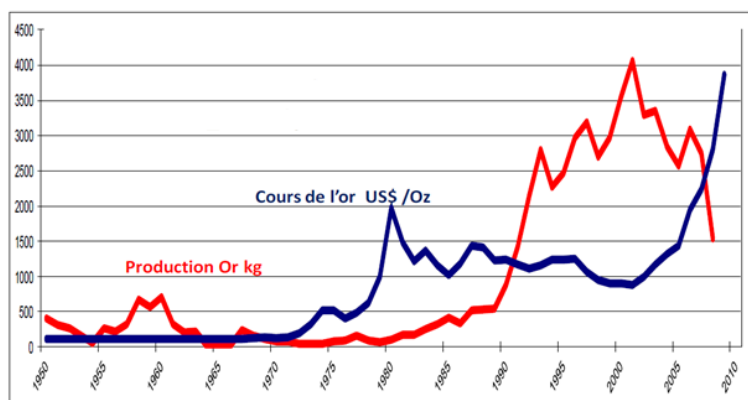
2. L'orpaillage en Guyane

Dans l'histoire des civilisations, l'or est le deuxième métal à avoir été exploité. D'abord utilisé pour la réalisation d'objets d'art, il devient une monnaie d'échange vers le VI^{ème} siècle avant JC. Malgré des propriétés physiques peu utiles dans l'industrie, exceptée dans quelques domaines comme la dentisterie ou l'électronique de pointe, il conserve aujourd'hui une aura majeure, synonyme de richesse et de beauté. Egalement utilisé comme valeur refuge, il soutient les systèmes monétaires étatiques et privés. Aujourd'hui, la demande en or mondiale concerne principalement la joaillerie (57%), les investissements (21%), les banques centrales (14%) et enfin la technologie (8%), représentant 8 242 tonnes en 2015 (96).

a. L'or et la Guyane : une histoire intime

La première découverte d'or en Guyane eu lieu dans un affluent du fleuve Approuague en 1854 (97). Depuis, l'orpaillage a constitué l'un des principaux moteurs de l'occupation postcoloniale de la Guyane, avec l'arrivée de nombreux orpailleurs en provenance des Antilles dont Sainte-Lucie (98). En parallèle de l'administration pénitentiaire de Guyane, l'orpaillage était au cœur d'une grande partie de la vie économique de la Guyane (99). En 1944, les accords de Bretton Woods indexent le cours de l'or sur le dollar américain (35 US\$ l'once) suite au dérèglement du système financier international lié à la « Grande Dépression » des années 1930 et la deuxième guerre mondiale. Le cours de l'or est ainsi maintenu bas, rendant l'activité d'orpaillage peu lucrative. La convertibilité du dollar en or sera suspendue en 1971. Le cours de l'or devient alors flottant, fixé par l'offre et la demande, et s'envole, provoquant une nouvelle ruée vers l'or dans les années 1980 en Guyane, mais aussi au Venezuela, au Brésil et au Guyana (95). Les grandes compagnies minières relancent des programmes d'explorations au début des années 1990, facilitées par l'arrivée de nouvelles technologies, comme les jets d'eau à forte pression. Cet essor de l'orpaillage dans les années 1990 pourrait également être lié à la publication de l'inventaire des ressources minières du Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM) (100).

Figure 13 : Cours de l'or en dollars US et production officielle d'or en Guyane de 1950 à 2010 (source : Comité national des conseillers du commerce extérieur, www.cnccef.org)



L'or est présent dans le sol guyanais essentiellement sous deux formes. Sous forme primaire, l'or enfermé dans la roche dure est extrait dans des mines à ciel ouvert ou souterraines (puits). Celles-ci sont de plus en plus privilégiées par les orpailleurs en situation irrégulière car elles sont moins visibles lors des repérages en avion ou hélicoptère par les forces de l'ordre. Suite à l'érosion et aux mouvements de l'eau, l'or s'est progressivement déposé au fond des cours d'eau formant les gisements alluvionnaires, dans lesquels l'or est dit secondaire. Son extraction nécessite une modification importante de l'environnement, avec déforestation de la zone et déviation du cours d'eau. Cet or peut également être extrait par des barges qui sont des radeaux sur l'eau avec une pompe pour aspirer les sédiments mais ce procédé est interdit en Guyane (97,101).

Aujourd'hui, l'exploitation aurifère est la seconde activité industrielle de la Guyane, après le Centre Spatial Guyanais, avec un chiffre d'affaire de 33 millions d'euros en 2007, soit 1,54 tonnes (101). Les opérateurs miniers sont réunis au sein de la Fédération des opérateurs miniers de Guyane (FEDOMG) et représentent environ 500 personnes. Mais à côté de cette activité légale, plus de 10 tonnes d'or seraient extraites chaque année illégalement par 8 à 10 000 orpailleurs clandestins. Ces *garimpeiros*, majoritairement brésiliens travaillent sur plus de 700 sites d'orpaillage illégaux sur les territoires du PAG et de l'ONF (102). La distinction entre extraction légale

et illégale ne semble pas toujours très évidente, et la complaisance de nationaux pourrait faciliter l'activité clandestine (100).

b. Les enjeux de l'orpaillage illégal

Les enjeux de l'orpaillage illégal sont multiples, en particulier écologique, sanitaire, sécuritaire, et économique. La lutte contre ce problème mobilise de nombreux acteurs au sein de quatre volets : diplomatique, militaire, judiciaire et économique (102).

❖ *La législation française*

Soumise au code minier créé en 1956, l'activité aurifère est gérée par la Direction de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement (DEAL) (103). L'ordonnance 2011-91, actuellement en vigueur, légifère sur l'octroi des concessions et les permis d'exploitation. Un régime spécifique a été adopté pour les départements d'Outre-mer, permettant « une instruction plus rapide et répondant à la nature artisanale d'une partie des exploitations » (104). En Guyane, l'exploitation minière est autorisée dans les zones gérées par l'ONF et dans la zone de libre adhésion (1,3 millions d'hectares) du PAG. La zone de cœur du PAG de 2 millions d'hectares est intégralement protégée, autorisant uniquement les activités de subsistance (chasse, pêche, cueillette) pour les populations résidentes.

❖ *Impact écologique de l'orpaillage*

Au niveau forestier, le déboisement pour l'exploitation du sol ou la réalisation de pistes d'accès aux sites entraîne la fuite des animaux, impactant directement l'activité de chasse des communautés locales. De plus les déchets restant en forêt polluent les sols. 12 000 hectares de forêt seraient ainsi touchés (105). Le système aquatique est également impacté par le détournement des cours d'eau, la destruction du lit des rivières et de leur écosystème. L'érosion des sols mis à nus par la déforestation augmente la turbidité de l'eau des rivières, provoquant une asphyxie du milieu avec altération de la faune et de la flore aquatique. Les particules en suspension dans les

rivières facilitent le transport des bactéries qui s'y adsorbent, tout en les protégeant de l'action des agents désinfectants tels que le chlore. Ceci favorise les maladies hydriques comme les gastro-entérites. On estime à 1 333 km de cours d'eau impactés (105).

L'environnement est pollué par le mercure utilisé pour amalgamer l'or par les orpailleurs clandestins. Mais toute activité d'orpaillage rejette du mercure présent naturellement dans le sol ou accumulé au cours des 150 années d'orpaillage en Guyane (106). Cinq tonnes seraient ainsi rejetées chaque année (105). S'accumulant tout au long de la chaîne alimentaire aquatique, le mercure atteint des concentrations très élevées dans les poissons carnivores puis chez l'homme (107). L'aïmara concentrerait dans ses muscles jusqu'à 1000 fois plus de méthylmercure que les poissons herbivores (108). Au bout de la chaîne alimentaire se trouve l'homme, en particulier les populations vivant sur les fleuves au cœur de la forêt amazonienne. Les taux de concentration de mercure dans les populations des villages du Haut-Maroni sont supérieurs aux seuils critiques définis par l'OMS (109,110). Bien que non prouvé dans le contexte guyanais (petits échantillons), l'intoxication au mercure provoque une neurotoxicité et des retards de développement, notamment en cas d'exposition in utero (111).

Bien que les deux types d'extractions aient un impact écologique, celui de l'orpaillage légal est moindre que celui de l'orpaillage illégal du fait de certaines dispositions réglementaires : interdiction de l'usage du mercure depuis 2006 ; gestion de l'eau en circuit fermé ; obligation de revégétalisation, etc.

❖ *Impact culturel, social et sécuritaire*

L'orpaillage illégal induit des conflits avec les communautés locales, notamment Amérindiennes, en particulier par la destruction de leur zone de vie, le vol de matériel (moteurs, essence..) et les agressions (112). Les orpailleurs illégaux sont perçus comme des personnes dangereuses et indésirables sur le territoire, vivant dans un contexte de drogue, prostitution et violence. Plusieurs associations s'élèvent contre cette activité illégale dont « les Hurleurs » et le Fond mondial pour la nature (WWF).

❖ *Enjeux économiques*

Les orpailleurs légaux souhaitent l'élimination de l'orpaillage clandestin qui « ternit à l'image de la Guyane et porte préjudice à toutes les filières » (113). La FEDOMG promeut le développement de l'exploitation aurifère légale en Guyane, notamment à un niveau industriel, pour créer des emplois et de la richesse. Après l'échec du projet Camp Caiman de l'entreprise canadienne lamgold en 2006 en raison de pressions politiques et écologiques, un nouveau projet d'implantation d'une méga-mine à ciel ouvert dans le secteur du Maroni est porté par l'entreprise NordGold, à majorité russe. Pour les orpailleurs légaux, ce projet est synonyme de promesses d'emploi et de développement économique et entre dans le « plan de développement durable de l'activité minière en Guyane » proposé par la FEDOMG, basé sur 3 axes : production économique, environnement et promotion sociale (113). L'argument de la création d'emploi est largement avancé alors que 23% des jeunes entre 16 et 29 ans sont inactifs en Guyane, soit le taux le plus élevé de France. Les retombées financières semblent pourtant faibles. La taxe sur l'or représente 0.5% du chiffre d'affaire, soit 175 200 euros en 2003. Deux-tiers sont au profit des communes et un tiers au département. L'activité aurifère est aussi taxée de manière indirecte (taxes sur le gasoil, octroi de mer...). Mais les opérateurs miniers ont obtenu en 2005 une détaxe du gasoil pour les moteurs fixes.

L'orpaillage illégal représentant 5 fois la quantité d'or extraite et près de 20 fois le nombre de travailleurs, le manque à gagner pour la collectivité en terme socio-économique est élevé. Et la lutte contre l'exploitation clandestine est couteuse : mobilisation de personnel, d'hélicoptères ; coûts judiciaires liés aux interpellations, procès, reconduites aux frontières; coûts liés à la réhabilitation de l'environnement...

Cependant, selon WWF, « d'après les chiffres que l'on connaît, les bénéfices de l'activité sont loin d'équilibrer les coûts engendrés par l'ensemble de la filière (légale et illégale) » (108).

❖ *Les acteurs de la lutte contre l'orpaillage illégal*

La lutte contre l'orpaillage illégal est une opération interministérielle sous l'autorité du préfet de la Guyane qui fait intervenir la préfecture, l'armée, la gendarmerie, la police, les douanes, la justice, la police aux frontières, les services de l'immigration, l'ONF, la DRIRE... (114).

Sur le plan sécuritaire, la principale opération menée contre l'orpaillage illégal est l'opération « Harpie », lancée officiellement par le Président de la République en février 2008. Elle est menée conjointement par les forces de gendarmerie et les forces armées en Guyane (FAG). Elle succède aux opérations « Anaconda » de 2002 à 2004 et aux opérations mixtes « Toucan » de 2004 à 2008 (114). L'opération Harpie vise à asphyxier les zones d'orpaillage clandestin et à déstabiliser durablement l'économie souterraine. L'objectif est la perte de rentabilité de cette activité. Les sites d'orpaillage clandestins sont identifiés grâce à l'appui de l'ONF et du PAG. En 2015 ce dispositif comptait 320 personnels des FAG et 110 gendarmes (115). Le montant des prises était estimé en 2010 à près de 10 millions d'euros, ce qui porte des atteintes sévères à l'activité d'orpaillage clandestine. Le bilan de ces opérations présenté en 2016 par la Préfecture faisait état d'une baisse de 60% des sites d'orpaillage illégaux par rapport à 2014 sur l'ensemble de la Guyane (115). Cependant le PAG estime que ceux-ci augmenté de 23% sur son territoire entre 2015 et 2016 (105).

Au niveau politique, en 2000, Mme Christiane Taubira, alors députée de la Guyane, tire la sonnette d'alarme sur l'orpaillage illégal en Guyane et présente un rapport au Sénat contenant 28 propositions (116). En 2013, la ministre déléguée aux PME, à l'innovation et à l'Economie numérique déclare que « la lutte contre l'orpaillage illégal est une nécessité absolue pour protéger le territoire guyanais. C'est tout à la fois un enjeu de souveraineté nationale, de sécurité publique, de protection de l'environnement et de sécurité sanitaire » (117). Une table ronde sur l'extraction illégale de l'or en février 2016 propose d'améliorer la coopération avec le Brésil et le Suriname, de renforcer les mesures judiciaires et de développer la traçabilité de l'or (118). Ce dernier point a fait l'objet d'une étude de faisabilité du WWF et du BRGM (119).

c. Une problématique transfrontalière

La coopération avec les pays voisins est en effet primordiale. La majorité des orpailleurs travaillant clandestinement en Guyane sont brésiliens, et traversent directement le fleuve frontière Oyapock ou transitent par le Suriname puis le fleuve Maroni. Le concept de « fleuve frontière » peut sembler aberrant pour les populations locales, pour qui le fleuve est un lieu de vie et de déplacement. Les orpailleurs illégaux n'ignorent pas le concept de frontière mais exploitent la différence de répression de l'orpaillage dans les différents pays (120). En effet, au Brésil, de nombreux sites d'extraction légale de l'or sont installés en Amazonie mais l'orpaillage illégal y est réprimé sans concession. Une bonne partie de l'or extrait illégalement en Guyane rejoint le circuit légal brésilien (119). Un accord bilatéral franco-brésilien de coopération dans la lutte contre l'orpaillage illégal a été signé en 2008, ratifié par la France en 2010 puis par le Brésil en décembre 2013. Il institue « un dispositif de contrôle juridique et financier ainsi qu'un système de prévention et de répression de toute la filière, éléments que les deux parties s'engagent à mettre en place. Il prévoit également la mise en œuvre d'une coopération judiciaire dédiée » (105). Cet accord s'applique dans une bande de 150 km de part et d'autre de la frontière. La première opération conjointe entre les forces armées brésiliennes et françaises a eu lieu en 2015. Il est à noter que le Brésil est le premier partenaire économique français en Amérique latine : les échanges entre les deux pays se montaient à 7.2 milliards d'euros en 2015 (121). A l'échelle de ces deux pays, la problématique de l'orpaillage illégal concernant la Guyane, à 7000 km de Paris, et l'Amapa, un des Etats les plus défavorisés du Brésil, reste mineure. Le pont sur l'Oyapock, construit en 2011 et toujours pas ouvert à l'heure actuelle, est un exemple de l'ambiguïté des relations franco-brésiliennes dans la région.

Au Suriname, l'extraction aurifère tient une place très importante dans l'économie locale de ce petit pays de 540 000 habitants. Lors de la guerre civile au Suriname de 1986 à 1992, le pays était divisé et les rebelles vivant dans la partie sud du pays ont utilisé les ressources en or pour acheter du matériel et des armes. Les orpailleurs brésiliens ont été incités à venir au Suriname pour exploiter les mines d'or (122). En 2009, près de 20 000 orpailleurs brésiliens travaillaient au Suriname (122). Les conflits avec les populations locales sont fréquents et la

corruption généralisée donne lieu à un rançonnement par les forces de l'ordre d'une partie de l'or extrait. Il est souvent plus intéressant pour eux de venir travailler sur le territoire guyanais. D'autres transitent par facilité pour le Suriname, les Brésiliens n'ayant pas besoin de visa pour les séjours de moins de 90 jours. Le profil des passagers du vol Paramaribo-Belém est éloquent. L'accord de coopération policière transfrontalière signé en juin 2006 avec le Suriname n'est actuellement pas entré en vigueur en l'absence de ratification de la partie surinamaïse (pour des raisons de politique intérieure). Toutefois, des opérations sont menées sur le terrain. Un accord intergouvernemental, datant de septembre 2003, rend notamment possibles des patrouilles militaires fluviales conjointes (102).

3. Epidémiologie du paludisme en Guyane

Le paludisme est endémique en Guyane, comme dans toute la région du Plateau des Guyane. Dans les années 40, plus d'un tiers des 230 décès annuels étaient liés au paludisme, sur une population d'environ 26 000 habitants (123). Après une diminution du nombre de cas entre 1950 et 1979, liée à l'utilisation massive du DDT et au traitement par chloroquine et quinine, le nombre de cas a augmenté à partir des années 1990, en lien, entre autres, avec l'afflux de personnes fuyant la guerre civile au Suriname et au début de l'orpaillage illégal par les *garimpeiros* brésiliens (124). Le nombre de cas a atteint son apogée en 2005 avec 4479 cas de paludisme rapportés (125). La généralisation de l'utilisation des ACT, la distribution massive de moustiquaires imprégnées, l'opération militaire Harpie de lutte contre l'orpaillage illégal, ainsi que les répercussions positives en Guyane des actions de lutte antipaludique au Surinam et au Brésil, ont permis une nouvelle baisse du nombre de cas jusqu'en 2014, année lors de laquelle 445 cas ont été rapportés(126). L'incidence globale est estimée en 2013 à 3.59 ‰ (125).

Le système de surveillance du paludisme repose sur la notification des cas par les laboratoires privés, les hôpitaux, les CDPS, et les FAG, à la Cellule de Veille Sanitaire en Région (CIRE), rattachée à l'organisme Santé Publique France, ex Institut National de Veille Sanitaire (InVS).

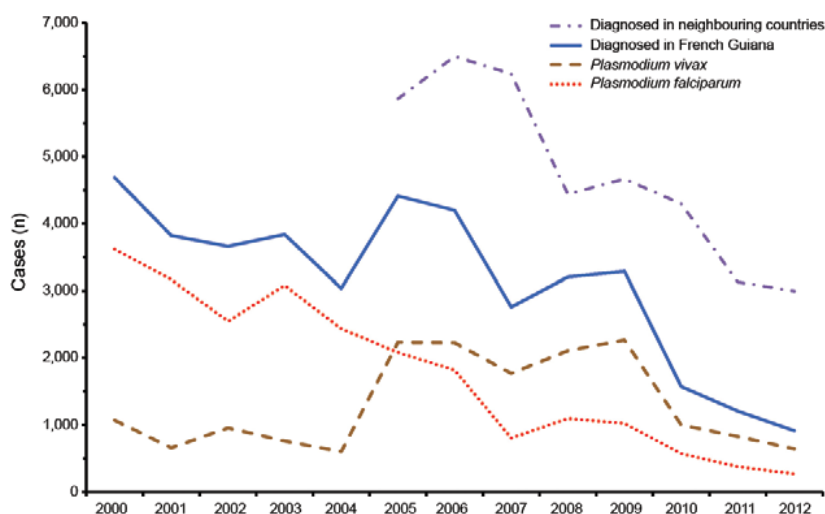
P. falciparum, *P. vivax* et quelques *P. malariae* circulent en Guyane. La proportion des différentes espèces plasmodiales s'est modifiée au cours des vingt dernières années en Guyane. Majoritaire en 1997, *P. falciparum* s'est équilibré avec *P. vivax* vers 2005 avant de devenir minoritaire : en 2015, 80% des cas de paludisme notifiés concernaient *P. vivax* et 20% *P. falciparum* (126,127).

A l'heure actuelle, les foyers de transmission en populations autochtones concernent principalement Saint Georges, Trois-Sauts, et les villages du Haut Maroni. Cependant, plusieurs signes montrent que le paludisme semble toucher largement les personnes travaillant sur les sites d'orpaillage clandestins:

- Les militaires contractent fréquemment le paludisme après intervention sur les sites d'orpaillage illégaux lors des opérations harpie (128–131);
- Des épidémies en population locale surviennent à proximité de sites d'orpaillage (132);
- Des orpailleurs travaillant en Guyane sont diagnostiqués au Brésil et au Suriname (133,134).
- Les trois derniers décès liés au paludisme notifiés en Guyane concernaient des orpailleurs en situation irrégulière.

En l'absence de diagnostic dans le système de soin guyanais, les cas de paludisme dans cette population ne sont pas comptabilisés dans les données recueillies par la CIRE.

Figure 14 : Nombre de cas de paludisme notifiés en Guyane entre 2000 et 2012 (127)



4. Paludisme et orpillage : une liaison dangereuse

Les conditions de vie sur les mines avec une mauvaise hygiène, un travail éreintant, des carences nutritionnelles et des traumatismes fréquents conduisent à de nombreux problèmes de santé, dont le paludisme (135,136). Celui-ci est lié à la prolifération des moustiques vecteurs, à l'absence d'accès au diagnostic et au traitement, et aux mouvements de population, notamment la migration de personnes infectées entre des zones de forte transmission et des zones de faible transmission (137).

Ce lien entre paludisme et orpillage est décrit dans de nombreux pays. En Colombie, 31.6% des cas de paludisme viennent du secteur minier et le taux d'inoculation parasitologique (nombre de nouveaux cas par an dans une population) est corrélé à la production d'or : il augmente de 0.54 pour 1000 habitants à chaque 100 kg d'or produit (138). Jusqu'à récemment, ces mines servaient souvent de sources de financement pour les groupes armés illégaux. De ce fait, les autorités de santé n'exerçaient aucun contrôle ni prise en charge sanitaire sur ces zones (139). Au Suriname, depuis 2010, tous les cas de paludisme sont liés à l'orpillage, les peuples autochtones n'étant presque plus touchés (134). Au Brésil, l'incidence du paludisme dans le bassin Amazonien est corrélée à la proximité d'activités minières et au taux de migration (140). Dans les années 1970, 13% des Yanomami, Amérindiens d'Amazonie, seraient morts du paludisme ou d'infections respiratoires dans les trois ans qui ont suivi l'invasion de leur territoire par des chercheurs d'or (141). Au Venezuela, le boom des activités minières dans les années 1980 (or et diamant) a favorisé l'afflux de migrants de tout le pays et de la région, faisant flamber le nombre de cas de paludisme (142). Au Pérou les centres de santé des régions minières reportent trente fois plus de cas de paludisme que ceux situés dans des régions non minières (143).

La localisation des mines d'extraction d'or dans la forêt expose les orpailleurs aux vecteurs du paludisme, présents naturellement dans cet environnement (137). La déforestation et les étendues d'eaux stagnantes liées à l'activité d'orpillage favorisent également la prolifération des moustiques dont les Anophèles. En Guyane - comme sur le Plateau des Guyanes -, le vecteur principal de *Plasmodium* spp. est *An. darlingi*, mais d'autres espèces semblent

jouer un rôle dans la transmission, telles que *An. oswaldoi*, *An. intermedius*, *An. marajoara* ou *An. nuneztovari* (144–147). Des études ont retrouvé sur des sites d'orpillage illégaux *An. darlingi*, *An. nuneztovari*, *An. triannulatus*, *An. ininii* et *An. marajoara* infectés par *Plasmodium* spp. mais leurs capacité et compétence vectorielles sont encore mal connues (148–150). Dans les régions minières de Colombie sont retrouvées principalement *An. darlingi*, *An. albimanus* et *An. nuneztovari* (138), et au Venezuela *An. marajoara* et *An. darlingi* (142).

Le recours à l'automédication avec des dérivés de l'artémisinine semble fréquent sur les sites d'orpillage, notamment avec le produit Artecom® (dihydroartémisinine + pipéraquline + triméthoprime + monodose de primaquine) vendu au marché noir, faisant craindre l'émergence de *P. falciparum* résistants à l'artémisinine (151,152).

Illustration 1 : Etendues d'eaux stagnantes sur des sites d'orpillage clandestins



V. QUESTION ET OBJECTIFS DE LA THESE

Le lien entre paludisme et orpaillage est bien établi dans différents pays du Plateau des Guyanes : Surinam, Colombie, Brésil... En Guyane, malgré des données rassurantes du système de surveillance, des signes indirects montrent que le paludisme semble bien présent sur les sites d'orpaillage illégaux et que l'automédication est fréquente. Précarité, isolement des populations, automédication et mobilité sur des zones frontalières sont des facteurs connus favorisant l'émergence de parasites résistantes aux antipaludiques. La perte d'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine entraînerait des conséquences socio-économiques et sanitaires majeures et entraverait l'objectif d'élimination du paludisme dans la région.

La problématique de l'orpaillage illégal en Guyane est complexe, mobilisant des forces juridiques, militaires, diplomatiques, économiques et écologiques. La perception sanitaire du problème peut sembler en opposition à l'objectif de lutte contre l'orpaillage illégal, voire perçue comme une aide. Cependant cet angle de vue s'avère nécessaire à deux niveaux. Sur le plan humanitaire, il est éthiquement important de se préoccuper de la santé de personnes en situation vulnérable ayant un accès difficile aux soins. Et sur le plan de la santé publique, l'absence de contrôle d'une maladie infectieuse vectorielle retentirait sur la population locale, les militaires en contact avec eux, et plus largement sur l'ensemble de la population du Plateau des Guyanes. Des données épidémiologiques précises concernant la population des orpailleurs en situation irrégulière sont donc indispensables pour que la dimension sanitaire soit prise en considération.

Afin de caractériser l'épidémiologie du paludisme dans cette population et d'en évaluer les enjeux de santé publique, une étude transversale descriptive multicentrique a été mise en place au Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane auprès des orpailleurs clandestins travaillant en Guyane, appelée Orpal. Elle s'est appuyée sur les indicateurs épidémiologiques standards du paludisme, sur des données biologiques et sur un questionnaire « connaissances, attitudes et pratiques » (CAP).

L'objectif principal était d'estimer la prévalence du portage de *Plasmodium* dans la population des personnes travaillant sur les sites d'orpaillage clandestin en Guyane.

Les objectifs secondaires étaient :

- Biologiques :
 - Evaluer la proportion des différentes espèces de *Plasmodium* dans cette population ;
 - Cartographier les cas en fonction des bassins de rivière où est pratiqué l'orpaillage;
 - Estimer la part des porteurs asymptomatiques ;
 - Evaluer la chimiosensibilité des *P. falciparum* et la prévalence des mutations liées à la résistance aux dérivés de l'artémisinine ;
- Sociodémographiques et comportementaux:
 - Décrire la population des orpailleurs travaillant sur les sites clandestins en Guyane, leur mode de vie et leur mobilité ;
 - Evaluer les connaissances, attitudes et pratiques vis-à-vis du paludisme de cette population ;
- Médicaux :
 - Evaluer des données de santé des orpailleurs clandestins

La première partie de cette thèse présentera le cadre méthodologique de l'étude : conception et mise en place du projet, coordination de l'étude, aspects règlementaires et déroulement sur le terrain.

La seconde partie s'intéressera aux résultats de l'étude, en s'appuyant sur trois articles en anglais issus des données ainsi qu'un article en français. Un cinquième article publié dans une revue grand public en français présentera le travail de terrain.

Enfin la troisième partie discutera limites de l'étude, les principaux résultats puis les enjeux de cette problématique et les perspectives, en proposant des stratégies d'action adaptées au contexte local.

PARTIE 1 : CADRE METHODOLOGIQUE

I. CONCEPTION DE L'ETUDE

1. Elaboration du projet

Suite à une revue de la littérature et à la rencontre des différents acteurs travaillant sur le paludisme en Guyane - professionnels de santé, autorités de santé, structures de recherche -, les différentes problématiques liées au paludisme en Guyane ont été mises en évidence. La question du lien entre orpaillage et paludisme semblait la plus importante à explorer rapidement du fait des enjeux majeurs de santé publique qu'elle posait. Cette problématique a fait l'objet de la rédaction du protocole de cette étude appelée Orpal. Le promoteur de l'étude était le Centre d'Investigation Clinique (CIC) Antilles-Guyane du Centre Hospitalier Andrée Rosemonde Cayenne (CHAR), et MD l'investigateur principal.

2. Comité de pilotage scientifique

Un comité de pilotage (Copil) a été mis en place pour apporter un support scientifique au projet, de la rédaction du protocole au suivi de l'étude. Il était constitué de :

- Pr Mathieu Nacher, CIC Antilles-Guyane, CHAR
- Dr Maylis Douine, CIC Antilles-Guyane, CHAR
- Dr Félix Djossou, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHAR
- Pr Magalie Demar, Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie-Mycologie, CHAR
- Dr Lise Musset, Laboratoire de Parasitologie, CNR du Paludisme, Institut Pasteur de la Guyane
- Dr Paul Brousse, Centres Délocalisés de Prévention et de Soins, CHAR
- Dr Sébastien Briolant, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Laboratoire de parasitologie, Institut Pasteur de la Guyane
- Dr Frédérique Perrotti, Pharmacie Hospitalière du Centre Hospitalier de Saint Laurent du Maroni

- Dr Hedley Cairo puis Dr Helen Hiwat, Programme National de lutte contre le paludisme, Ministère de la Santé, Suriname
- Dr Stephen Vreden, Ministère de la Santé, Suriname

Des réunions du Copil ont été organisées régulièrement et les membres informés de l'avancée du projet.

3. Partenariats

Plusieurs structures étaient partenaires de cette recherche :

- Le Programme National de Lutte contre le paludisme du Suriname, du Ministère de la Santé du Suriname, en la personne de Dr Hedley Cairo puis Dr Helen Hiwat
- Le Centre National de Référence (CNR) du paludisme, laboratoire de parasitologie, Centre collaborateur OMS pour la surveillance de la résistance, de l'Institut Pasteur de Guyane, dirigé par le Dr Lise Musset
- Le Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie-Mycologie (LHUPM) de l'hôpital de Cayenne, dirigé par le Pr Magalie Demar
- Le service de virologie de l'hôpital Bichat, avec le Dr Charlotte Carpentier

4. Financement

L'étude a fait l'objet d'un financement européen FEDER 2007-2013 (Fonds Européens pour le Développement en Région), N° Présage 32078, à hauteur de 60,27% du budget total de 194 468,17 euros, soit 117 213 euros.

5. Calendrier de l'étude

Le calendrier prévu initialement a été respecté :

- février - octobre 2014 : écriture du protocole, recueil des autorisations réglementaires, recherche de financement

- juillet 2014 : étude de faisabilité
- octobre – novembre 2014 : recrutement du personnel de l'étude
- octobre - décembre 2014: achats, préparation du matériel et finalisation des documents de l'étude
- janvier – juin 2015 : inclusions des sujets sur le terrain
- juillet 2015: monitoring des données
- aout – septembre 2015 : nettoyage des données, rapport descriptif de l'étude et remontées de dépense FEDER
- A partir d'octobre 2015 : analyse et valorisation des données (posters, articles, thèse)

II. POPULATION DE L'ETUDE

1. Type d'étude

L'étude Orpal était une étude transversale descriptive multicentrique.

2. Choix des lieux de recrutement

Les *garimpeiros* travaillent sur des sites d'orpaillage illégaux, situés profondément dans la forêt et pour la plupart dans la zone protégée du PAG. Ces zones sont difficiles d'accès, parfois à quatre jours de pirogue ou à pied, et nécessitent des piroguiers habiles pour passer des sauts ardues. Ces difficultés associées aux opérations militaires en cours (opérations Harpie) ainsi que le climat parfois violent sur les sites empêchent toute étude épidémiologique sur ces sites. Les *garimpeiros* se rendent régulièrement sur des zones dites « de repli », situées aux frontières avec le Brésil et le Suriname, le long des fleuves Oyapock ou Maroni respectivement. Ces zones servent de bases arrière logistiques, avec la vente du matériel nécessaire à l'orpaillage, l'achat de l'or issu des sites, et des espaces de loisir et de détente. Les orpailleurs se rendent régulièrement sur ces sites, soit en transit pour visiter leur famille, soit y restant quelques jours avant de retourner sur les mines. Ils sont alors davantage disponibles pour prendre soin de leur santé et participer à une étude épidémiologique.

L'étude, initialement prévue pour recruter les orpailleurs sur les deux frontières, s'est limitée aux sites de replis situés sur le fleuve Maroni entre le Suriname et la Guyane pour plusieurs raisons :

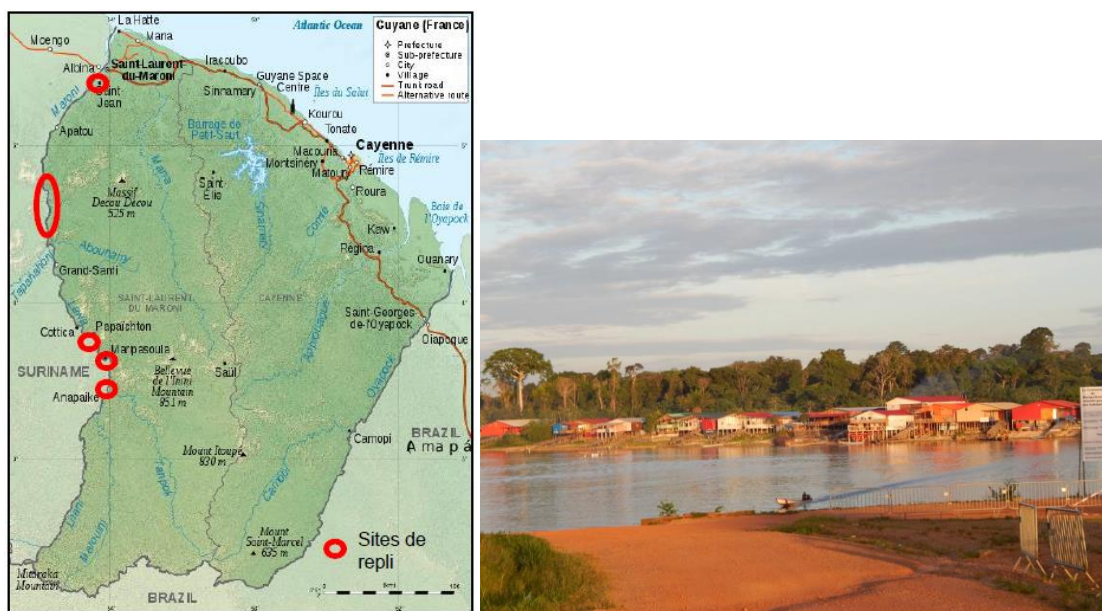
- difficulté d'établir un partenariat avec une structure brésilienne et d'obtenir les autorisations nécessaires dans le contexte des élections présidentielles au Brésil (2014) ;
- un financement insuffisant pour couvrir les deux zones géographiques ;
- la majeure partie de l'activité d'orpaillage illégal est située dans la moitié ouest de la Guyane et drainée vers le Suriname.

Des inclusions ont également été réalisées sur le territoire français sur des zones de passage des orpailleurs, notamment des « degrads », lieux de mise à l'eau de pirogues.

Ces lieux ont été localisés avec l'aide de l'ONF et du PAG.

Figure 15 : Zones de recrutement de l'étude Orpal

Illustration 2 : Zone de repli Antonio do Brinco, en face de Maripasoula



3. Population cible et critères d'inclusion

La population cible de l'étude était l'ensemble des orpailleurs travaillant sur des sites d'orpaillage clandestins en Guyane Française au moment de l'étude, soit environ 10 000 personnes (102).

Critères d'inclusion

- accepter de participer à l'étude ;
- avoir plus de 18 ans ;
- travailler sur un site d'orpaillage clandestin en Guyane française ;
- être sur le site de repli depuis moins de 7 jours ;

Ce dernier critère était établi de manière à refléter le portage parasitaire lié au séjour sur le site d'orpaillage et non sur la zone de repli, le temps d'incubation de *P. falciparum* étant au minimum de 7 jours.

Critères d'exclusion

- refuser de participer à l'étude ;
- avoir déjà participé à l'étude lors d'une précédente mission

4. Taille d'échantillon

En l'absence de données concernant la prévalence attendue, l'hypothèse d'une prévalence de 50%, pour laquelle la taille d'échantillon est maximale, a été considérée. En tolérant une marge d'erreur de 5% et un risque alpha de 0.05, le nombre de sujets à inclure était de 387 personnes.

5. Méthode d'échantillonnage

Il n'existe pas de fichier sur la population source, et le recrutement ne s'effectuait pas sur le lieu de vie : il n'était par conséquent pas possible d'effectuer un échantillonnage aléatoire. Celui-ci était donc opportuniste et par effet « boule de neige », les personnes interrogées proposant d'autres personnes susceptibles d'être incluses (153).

La qualité d'échantillonnage était évaluée par trois outils :

- Refus de participation: le sexe, l'âge, le pays de naissance et le motif du refus ont été recueillis pour évaluer la représentativité des personnes incluses
- Non inclusion : le recueil des mêmes données ainsi que du (des) critère(s) d'inclusion non respecté(s) permettait d'évaluer la pertinence du choix des sites de repli comme lieux d'inclusion
- Motif de participation : en fin de questionnaire, il était demandé aux personnes de préciser leur motif de participation à l'étude afin d'évaluer le biais de recrutement en différenciant le « tout-venant » des personnes se sentant malades.

6. Critères de jugement

L'objectif principal, la prévalence du portage de *Plasmodium*, était évalué par une PCR nichée standard ciblant l'ADN ribosomal 18S après extraction de 200 µL de sang avec le kit QIAamp® (Qiagen) avec une limite inférieure de détection de 1 parasite/ µL (96).

Le diagnostic de paludisme était également réalisé par :

- Un test de diagnostic rapide du paludisme avec le test SD Bioline® Pf/Pan, basé sur la détection de PfHRP2 et panLDH. Il s'agit du test utilisé en routine par les structures de santé en Guyane.
- Un frottis sanguin et une goutte épaisse réalisés selon les recommandations de l'OMS (154).

Lorsque le frottis sanguin était positif pour *P. falciparum*, la chimiosensibilité des parasites était étudiée selon la méthode standard (CI50) ainsi qu'avec la technique RSA (56,155). Le génotypage du gène K13 des *P. falciparum* recherchait les mutations décrites comme associées à la résistance aux artémisinines en Asie du Sud Est (57).

Un porteur asymptomatique était défini comme une personne ayant une PCR *Plasmodium* positive et ne déclarant pas de fièvre dans les 48 heures précédant l'inclusion, délai choisi devant la prédominance des *P. vivax* et *P. falciparum* dans la région, tous deux entraînant des fièvres tierces.

Un questionnaire recueillait les données sociodémographiques, de mode de vie sur les sites d'orpaillage et de comportement, attitudes et pratiques vis à vis du paludisme. Basé sur une étude anthropologique réalisée au Suriname (152), il a été relu et modifié par l'anthropologue ayant réalisé ladite étude (Marieke Heemskerk) et testé sur le terrain auprès de 22 personnes lors de l'étude de faisabilité.

L'évaluation de l'état de santé global était complétée par un examen clinique médical avec prise des paramètres et deux examens biologiques, un test Hémocue® de mesure de l'hémoglobine et une sérologie VIH. Celle-ci était effectuée à distance par un test Elisa sur papier buvard à l'hôpital Bichat. En cas de positivité un test de Western Blot était réalisé sur le même papier buvard. Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostic (TROD) n'ont pu être utilisés car la majeure partie des inclusions était réalisée au Suriname. Il n'était alors pas possible de proposer une prise en charge médicale par une équipe française à une personne brésilienne en situation irrégulière en Guyane dépisté au Suriname. Le rendu du résultat de la sérologie VIH était proposé dans le centre de santé le plus proche en Guyane pour pallier à cette difficulté.

III. ETUDE DE FAISABILITE

Préalablement à la mise en place de l'étude, plusieurs missions ont été menées sur le terrain. Deux missions de repérage et de rencontres avec les orpailleurs clandestins en décembre 2013 et avril 2014 vers Maripasoula et

Papaïchton ont permis d'évaluer l'acceptabilité des orpailleurs clandestins à participer à une étude sur le paludisme et la pertinence du choix des sites de repli comme lieu stratégique pour rencontrer cette population.

Une mission « faisabilité » du projet en conditions réelles a eu lieu du 21 au 25 juillet 2014 dans la commune de Grand Santi, permettant de tester le protocole de l'étude : aspects logistiques, acceptabilité des orpailleurs à la réalisation des tests sanguins et à répondre aux différentes questions du questionnaire, pertinence et compréhension des questions. Suite à cette mission, certaines questions ont été reformulées et des détails logistiques ont été pris en compte, comme par exemple la nécessité de sangles pour la boîte de transport de matériel pour l'avion et la pirogue. Aucune difficulté majeure n'a été rencontrée lors de cette mission, les orpailleurs ont accepté facilement de participer à l'étude.

La durée d'une inclusion a été estimée à 45 minutes par personne. Du fait des temps de déplacements longs, du délai de mise en confiance et de discussion avec les orpailleurs et des aléas sur le fleuve, une moyenne potentielle de recrutement de 5 personnes par jour était envisagée. Les prélèvements sanguins devaient être acheminés avec une chaîne de froid dans les 5 jours à l'Institut Pasteur pour la mise en culture des parasites, ce qui a conditionné l'organisation des missions terrain. Ainsi en prévoyant une semaine sur deux sur le terrain, l'autre semaine étant consacrée à la saisie des données et à l'organisation logistique des missions, une période de 6 mois a été estimée nécessaire pour réaliser les 387 inclusions.

IV. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE

1. Recrutement et formation du personnel

Une infirmière diplômée d'état (Louise Hureau-Mutricy) et un médiateur/traducteur en brésilien (Alan Ribeiro) ont été embauchés pour la période d'inclusion. Une « faisant fonction d'interne » en formation au CIC (Florine Corlin) a également été mise à contribution pour réaliser les inclusions.

Les médecins et infirmière ont été formés au sein du laboratoire de Parasitologie du CHAR à la réalisation des TDR, frottis sanguin et goutte épaisse ainsi qu'au protocole de prise en charge du paludisme. L'infirmière et le médiateur ont été entraînés à la passation du questionnaire et formés sur le paludisme (prévention, traitement, etc.) pour sensibiliser les personnes rencontrées et répondre à leurs questions, avec l'aide du médecin.

2. Inclusions

Les inclusions étaient réalisées par une équipe de trois personnes : un médecin (MD et/ou FC), une infirmière (LHM), un médiateur (AR). L'équipe était hébergée côté français et se déplaçait sur les sites de repli en pirogue. Sur chaque site d'inclusion, l'étude était présentée aux orpailleurs avec l'aide du médiateur au niveau des lieux d'installation de leurs hamacs, principalement sous les baraquements sur pilotis ou dans des hangars. Les inclusions étaient réalisées ensuite sur les terrasses des commerçants, dans un coin d'un carbet ou d'un hangar après installation d'une bâche pour la confidentialité. L'équipe s'est rendue sur 10 sites de repli lors de 12 missions entre janvier et juin 2015.

Le médecin vérifiait les critères d'inclusions, informait la personne des modalités de l'étude, et recueillait son consentement écrit et éclairé si la personne acceptait de participer. La note d'information et le double de la feuille de consentement signée étaient remis au participant.

L'infirmière réalisait un prélèvement sanguin : un tube EDTA de 5 ml, une goutte de sang pour le TDR paludisme, deux gouttes sur papier buvard pour la sérologie VIH, et une goutte pour la mesure de l'hémoglobine. Le médiateur aidé du médecin ou de l'infirmière passait le questionnaire. Puis le médecin pratiquait l'examen médical avec prise des constantes (température, poids, tension artérielle). Le résultat du TDR paludisme était ensuite donné au patient. Si le TDR était positif, un traitement antipaludéen était remis au patient gratuitement avec des explications sur la pathologie et la bonne prise du traitement:

- si TDR positif pour *P. falciparum* (ou *P. falciparum* et « autre »), traitement par Riamet® : 4 comprimés deux fois par jour pendant 3 jours
- si TDR positif à *Plasmodium non falciparum*, traitement par Nivaquine® : 10 mg/kg à J1 et J2, 5 mg/kg à J3, en une prise quotidienne, avec un maximum de 900 mg par prise (comprimés à 100 mg).

En cas de fièvre, du paracétamol était également remis au patient. Un document écrit notifiant le résultat du TDR - et le traitement délivré le cas échéant - était remis à tous les participants, ainsi qu'un bon pour se rendre au CDPS le plus proche en Guyane pour récupérer les résultats des examens faits à distance : microscopie, PCR et sérologie VIH sur buvard. Une moustiquaire imprégnée spécial hamac avec une brochure de prévention du paludisme en portugais ainsi que des préservatifs leur étaient également remis.

3. Circuit des échantillons

Pour respecter la chaîne de froid (température cible entre 4 et 10°C), les tubes EDTA étaient placés dans une glacière adaptée au transport de tubes avec des pains de glace et un traceur de température. Tous les prélèvements (lames, tubes, papiers buvards) étaient identifiés avec le numéro d'anonymat, la date de naissance et la date de prélèvement. Chaque soir une vérification était faite des données de tous les prélèvements, ainsi que les étalements des frottis et la goutte épaisse dans un endroit sec et propre. Les lames étaient ensuite placées dans une boîte hermétique à température ambiante pour la conservation et le transport, afin de les protéger de l'humidité et des insectes. Ces boîtes étaient ramenées par l'équipe d'inclusion à la fin de chaque semaine au laboratoire de parasitologie du CHAR. Les lames étaient analysées par des techniciens expérimentés du laboratoire et contrôlées par des internes et médecins parasitologues. Les tubes EDTA étaient déposés au CNR paludisme de l'Institut Pasteur. Ils faisaient l'objet d'une lecture rapide en microscopie, et si l'examen retrouvait *P. falciparum* le tube était mis en culture pour réaliser les tests de chimiorésistance. Les papiers buvards une fois secs étaient placés dans des enveloppes individuelles puis envoyés à l'hôpital Bichat pour réalisation de la sérologie VIH.

4. Circuit des données

Les données étaient recueillies sur une impression de l'e-CRF (cahier électronique) par l'infirmière de l'étude sur le site d'inclusion au cours de l'entretien avec le participant. Une fois l'impression de l'e-CRF rempli, il était placé dans une mallette fermant à clé. Chaque semaine, l'équipe ramenait la mallette contenant les questionnaires au CHAR pour la saisie des données dans le logiciel Clinsight avec serveur sécurisé. Les impressions de l'e-CRF étaient ensuite archivées au CIC de Cayenne dans une armoire fermée à clé dédiée à l'archivage.

Une fiche de correspondance était remplie à chaque inclusion avec nom, prénom, date de naissance, date d'inclusion et numéro d'anonymat attribué (initiales du lieu d'inclusion + numéro d'incrémentation). Cette fiche était conservée dans la mallette fermant à clé. Les résultats des analyses biologiques (microscopie, PCR et sérologie VIH) étaient récupérés par l'infirmière de l'étude et saisis dans le logiciel Clinsight. Après correspondance avec les noms des participants, les résultats étaient envoyés par messagerie et fichier sécurisés aux médecins des CDPS pour être remis aux sujets de l'étude se présentant.

5. Procédures

Différentes procédures ont été mises en place pour assurer le bon déroulement des inclusions.

- **Protocole d'inclusion** : le déroulement du protocole était rappelé sur une fiche plastifiée disposée sur la table d'inclusion
- **Protocole de traitement du paludisme** : établit selon les recommandations nationales (76)
- **Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang (AES)** : afin de limiter les risques, les lancettes utilisées pour les prélèvements étaient des lancettes rétractables et le port de gants était obligatoire pour tout prélèvement. Un protocole était mis en place en cas d'AES ainsi que le matériel nécessaire (dont TROD pour patient source et première dose de traitement antirétroviral).

- **Protocole de gestion des déchets DASRI** : les Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux (DASRI) étaient placés dans les contenants prévus à cet effet et acheminés au CDPS le plus proche pour intégrer le circuit d'élimination des déchets classique.

6. Monitoring

Le monitoring de l'étude a été réalisé à deux niveaux :

- Un monitoring par une tierce personne (une attachée de recherche clinique du CIC extérieure à ce projet de recherche) a vérifié 100% des données de 5% des dossiers tirés au sort tous les 3 mois.
- Tous les eCRF sur Clinsight ont été vérifiés à la fin des six mois d'inclusions par l'infirmière de l'étude : conformité entre le questionnaire papier et la saisie informatique.

V. ETHIQUE ET REGLEMENTAIRE

1. Autorisations règlementaires en France

Le Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-mer III a affirmé le caractère observationnel de la recherche le 26 février 2014. De fait, cette étude se situait hors du champ des dispositions régissant la recherche biomédicale et les soins.

L'étude a été approuvée par le Comité d'Evaluation Ethique de l'Inserm (CEEI), Process N°14-187 (IRB00003888 FWA00005831) et par le Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) Process N° 14-378. La base de données a été anonymisée et déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

La majorité des échantillons étant collectés sur la rive surinamaïse du fleuve Maroni et analysés en Guyane, une autorisation d'importation de produits biologiques humains a été obtenue du Ministère de l'Enseignement

Supérieur et de la Recherche, Process N°IE-2014-758. La collection biologique a été déclarée au même Ministère, N° DC-2014-2212.

Le gestionnaire (CHAR) s'est engagé à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la déclaration d'Helsinki et dans le respect des Bonnes Pratiques en Epidémiologie. L'assurance du CHAR couvrait l'étude du fait de son caractère observationnel.

L'étude a été enregistrée dans le système d'enregistrement des protocoles sur le site www.clinicaltrials.gov, PRS N° NCT02903706.

2. Autorisation du Ministère de la Santé surinamais

Les inclusions se faisant principalement au Suriname, le protocole a été traduit en anglais et soumis aux autorités compétentes surinamaises. Le Ministère de la Santé surinamais a donné son accord pour la réalisation de cette étude.

VI. ANALYSE STATISTIQUE

La base de données a été exportée de Clinsight sous Excel pour nettoyage (recherche des incohérences, doublons, données manquantes). L'analyse statistique a ensuite été réalisée avec le logiciel Stata¹² (College Station, Texas, USA).

L'analyse descriptive a utilisé les tests statistiques standards : test de Student pour les données quantitatives, test du Chi² ou test de Fischer pour les données qualitatives. Une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

L'analyse explicative s'est appuyée sur des régressions logistiques descendantes automatisées. Etaient introduites dans les modèles multivariés les variables ayant une p-value inférieure à 0,20 en univarié. La vraisemblance des modèles multivariés était testée par le test de Hosmer-Lemeshow.

Une analyse en correspondance multiple (ACM) a été utilisée pour décrire les données comportementales. Un classement de la population de l'étude a ensuite été réalisé selon les variables les plus significatives de l'ACM en utilisant la méthode de classification hiérarchique ascendante (CAH). Ces analyses ont été réalisées avec l'appui méthodologique de Claude Flamand et de Maria do Rosário O. Martins. Les représentations graphiques des données ont été réalisées avec le logiciel Qgis® avec l'aide d'Antoine Addé et Guillaume Noël.

Les méthodes statistiques sont précisées dans chacun des articles présentés dans la partie résultats.

PARTIE 2 : PRESENTATION DES RESULTATS

I. Paludisme, l'autre fièvre de l'or

Les orpailleurs travaillant sur les sites d'orpaillage illégaux en Guyane sont généralement perçus de façon négative par la population guyanaise. Destruction de la forêt, pollution de l'environnement, pillage des ressources et violence sont les principales représentations associées à cette population (100). Les orpailleurs sont qualifiés de personnes « prêtes à tout », n'ayant « qu'une loi, celle des armes » (100). De nombreux films, documentaires et séries mettent en avant le climat de violence, le trafic organisé et l'anarchie régnant sur les sites clandestins (156,157).

Sans vouloir nier ni même minimiser cette réalité, une autre image des orpailleurs clandestins nous est apparue après les avoir côtoyé pendant 6 mois : des personnes vulnérables, précaires, avec des familles, des projets, et des parcours de vie singuliers. Nous avons été accueillis sur tous les sites d'inclusion avec une grande gentillesse, nous offrant un café voire un repas. La majorité a accepté facilement de participer à cette étude, nous remerciant même de nous intéresser à eux.

La stigmatisation d'une population est un frein à la mise en place d'actions de santé publique notamment du fait de difficultés de financement, d'accès aux personnes-cible et de non adhésion de la communauté. Cet article paru dans une revue grand public diffusée en Guyane et en métropole avait pour objectif de proposer un regard différent sur cette population, en dehors des préjugés généralement admis. En décrivant quelques parcours de vie, il visait à humaniser les orpailleurs pour déconstruire les idées reçues. Il présente également le travail de terrain d'une étude clinique dans le contexte si particulier de la Guyane, ainsi que les enjeux de la problématique du paludisme chez les orpailleurs clandestins, dans un souci de vulgarisation de la recherche. Ainsi cet article aspirait à faire émerger dans l'opinion publique la nécessité d'actions de promotion de la santé auprès des orpailleurs clandestins, à la fois par nécessité de santé publique pour l'ensemble de la population mais également dans un devoir d'humanité.

PALUDISME, l'autre fièvre de l'or



▲ Louise, l'infirmière de l'étude, pratique un Test de détection rapide du paludisme, qui lui permettra d'affirmer en quelques minutes si la personne est infectée par le paludisme. Derrière elle Maylis, questionne le patient avant de pratiquer un examen médical. Elle pourra lui proposer un traitement gratuit si le résultat du test est positif.

Antonio do Brinco, un village de baraquements de bois et de tôle en face de Maripasoula où s'alignent des hangars commerciaux, des restaurants brésiliens et hôtels de passe sur la rive surinamaïse du fleuve Maroni. Les orpailleurs, majoritairement brésiliens, viennent ici se reposer, vendre leur or, et acheter du matériel d'orpaillage. C'est là que nous accostons ce matin de février. La pirogue s'approche lentement du ponton en bois. Les gens nous regardent étonnés – et un peu suspicieux – décharger des caisses en plastiques, moustiquaires et autres bâches. Nous posons notre matériel dans un coin et saluons les personnes présentes tandis que notre médiateur explique le motif de notre venue.

Infirmière, médecin, et médiateur, nous sommes une équipe médicale du Centre d'Investigation Clinique (CIC), le service de recherche en épidémiologie du Centre Hospitalier de

Cayenne. Nous menons une étude sur le paludisme chez les orpailleurs clandestins travaillant en Guyane, principale pathologie touchant cette population. Pour cela, nous nous rendons sur les bases arrière logistiques et lieux de passage des orpailleurs et leur proposons de participer à l'étude : une prise de sang, un test de dépistage rapide du paludisme, suivi d'un traitement gratuit si celui-ci s'avère positif, un questionnaire anonyme sur les connaissances, attitudes et pratiques vis-à-vis du paludisme, ainsi qu'un examen médical.

Grâce à notre piroguyer qui traduit en aluku, un commerçant chinois nous autorise à nous installer sur sa terrasse en bois surplombant le Maroni. Nous disposons notre matériel avec l'aide spontanée des orpailleurs présents : un lieu pour la passation des questionnaires, un espace pour faire les prélèvements, enfin un "cabinet médical" isolé par une bâche où nous déplaçons un lit picot.

À l'écart du système de santé, les conditions de vie sur les sites d'orpaillage illégaux créent un milieu propice à de nombreuses pathologies, le paludisme en tête. Une équipe médicale du **Centre d'Investigation Clinique de Cayenne** se rend sur les bases arrière logistiques des orpailleurs clandestins pour **dépister le paludisme** et étudier cette épidémie peu visible mais **potentiellement explosive**.



« J'AI DÉJÀ EU UNE DIZAINE DE CRISES DE PALUDISME »

Passés les premiers regards inquisiteurs et sourires craintifs, une jeune femme - les femmes, plus téméraires, sont souvent les premières à s'approcher - se lance : « *je veux bien participer !* » Cette première inclusion brise les craintes. D'autres personnes arrivent, qui souhaitent également participer à l'étude, et le bouche-à-oreille fait le reste. Rares sont celles qui refusent, souvent par crainte des piqûres !

La plupart des personnes rencontrées déclarent avoir déjà eu le paludisme, mais peu sont allées faire un test de dépistage. « *J'ai déjà eu une dizaine de crises, je connais bien les symptômes* », nous explique-t-on régulièrement, « *mais c'est trop loin pour aller au centre de santé : il faut payer la pirogue, et cela signifie ne pas travailler pendant plusieurs jours. Je prends plutôt des médicaments que j'achète sur le site d'orpaillage, c'est environ 2 g d'or (50 à 60 euros), mais ça marche bien, on peut reprendre le travail rapidement* ». Beaucoup nous disent ne pas utiliser de moustiquaire, jugée incon-

▲ Au centre

Carlos et Osvaldo, tous deux la cinquantaine, venus de l'état voisin de l'Amapa. Osvaldo a travaillé comme charpentier à Cayenne et Sinnamary, mais est revenu sur le fleuve pour gagner un peu plus. Il passe beaucoup de temps sur une barge même s'il part aussi en forêt. Très instables, les revenus oscillent entre 500 et 2000 euros, parfois rien. Lorsqu'il plonge pour aspirer les sédiments qui charrient les paillettes d'or, Osvaldo peut passer quatre heures sous l'eau sans remonter à la surface. Il s'en remet alors à Dieu pour veiller sur lui, même s'il admet que les accidents sont rares.

▲ À droite

Jaime, originaire de Santarem est arrivé en Guyane en 2004 à la recherche d'une vie meilleure. Il passe environ 6 mois en forêt, avant de rejoindre sa famille laissée à Albina.

► À droite en haut :

Agostinho a profité du passage de l'été pour se faire ausculter. Il travaille comme plongeur sur une barge. Il est ici dans "sa chambre", une bâche tendue sur une charpente d'arbustes coupés au sabre. Son unique meuble est un bidon d'huile de 100 litres.

► À droite en bas :

Arrivé il y a trois ans, Guilherme a quitté le Brésil car il manquait de qualification pour y trouver du travail. Mais la vie est plus difficile pour lui ici. Par manque d'argent il ne peut pas rentrer chez lui, il regrette en effet d'avoir fait le voyage.

▼ **L'équipe** a été très bien acceptée par les orpailleurs, peu habitués à ce que l'on s'intéresse à eux et à leurs problèmes de santé.



fortable, encombrante à transporter, et détruite régulièrement lors des saisies de matériel des opérations militaires Harpie.

« CELA FAIT TRENTE ANS QUE JE SUIS DANS L'ORPAILLAGE, C'EST LA PREMIÈRE FOIS QUE JE VOIS DES MÉDECINS S'INTÉRESSER À NOUS »

Loin des stéréotypes sur la violence liée à l'orpaillage, nous sommes toujours bien accueillis, quels que soient les lieux où nous nous rendons le long du fleuve Maroni, sans doute grâce à notre casquette médicale. « *Cela fait trente ans que je suis dans l'orpaillage, c'est la première fois que je vois des médecins s'intéresser à nous* », nous confie Antonio, 60 ans, en s'éloignant avec la moustiquaire que nous lui avons remise en remerciement de sa participation. « *Tenez, c'est pour vous* », un orpailleur nous tend un sac rempli de bouteilles d'eau fraîche, Coca et autre Fanta, plus que bienvenu dans la chaleur ambiante. L'humour demeure toujours présent : « *avez-vous des antécédents cardiaques ? Oh oui, un chagrin d'amour !* »

Une femme nous interpelle : son amie a de la fièvre. Nous la suivons, courbés sous les baraquements en bois, au milieu de dizaines de hamacs accrochés entre les pilotis. Une jeune femme tremble de fièvre dans son hamac. Ses symptômes semblent typiques du chikungunya. Nous lui expliquons la pathologie et lui remettons du paracétamol le temps qu'elle se rende au centre de santé le plus proche. Sentiment de frustration : nous sommes ici pour une étude épidémiologique, et bien que soignants nous ne pouvons qu'orienter les malades vers d'autres structures.

Osman, 53 ans, est originaire du Maranhão, un des États les plus pauvres du Brésil, comme la plupart des orpailleurs que nous rencontrons. Il nous raconte son histoire. « *Après mon service militaire, j'ai passé plusieurs fois les concours pour rentrer à l'université ; je voulais faire des études. Mais ayant échoué plusieurs fois, j'ai d'abord travaillé dans la police brésilienne, ce qui ne me plaisait guère. J'ai alors été employé dans une entreprise d'exportation de métal pendant 7 ans. On m'a ensuite proposé un poste dans une mine légale en Guyane. J'ai laissé ma femme et mes deux enfants et je suis parti vers Saint-Elie. Mais avec la construction du barrage de Petit Saut, la mine légale où je travaillais a fait faillite. Je ne savais pas quoi faire d'autre : l'orpaillage, c'est ce que je connaissais. Alors je me suis mis à travailler clandestinement*



▲ En haut

Après 40 ans à travailler comme garimpeiro, Joao cultive maintenant sa terre pour vendre sa production. Il était venu ici pour payer les études de ses enfants. Son fils a obtenu son diplôme de médecin en mai 2015 à Sao Luis. "Ceux qui gagnent de l'argent ce ne sont pas nous mais les négociants en or, mais ça je l'ai compris trop tard."

▼ En bas

Les Garimpeiros posent leur hamac sous les pilotis des maisons et des commerces. Celui-ci répare un filet qui lui permettra d'agrémenter son quotidien de quelques prises.

avec un collègue, pendant 5 ans. Maintenant, je vends du matériel sur différentes mines, des médicaments aussi. J'avais appris les soins d'urgence lorsque je faisais mon service militaire. Je fais les pansements, les points de suture, je retire les vers macaques... Dans les garimpos (sites d'orpillage), on m'appelle 'le docteur'. La Guyane, c'est chez moi maintenant, cela fait plus de 20 ans que je suis là. Je ne pars jamais plus de 4 mois voir ma famille, je me sens mieux ici. Mais j'envoie de l'argent pour mes enfants : il faut qu'ils fassent des études, c'est ce que je n'ai pas pu faire... »

« C'EST COMME ÇA QUE MEURENT LES ORPAILLEURS : SEULS ET LOIN DE LEUR FAMILLE »

Nous voici à présent à Albina, petite ville surinamaïse face à Saint-Laurent-du-Maroni, plaque tournante de la logistique de l'orpillage en Guyane. Des supermarchés chinois vendent des motopompes, des kilomètres de lances à eau, des tronçonneuses, ainsi que de la nourriture empaquetée minutieusement dans des sacs-poubelle scotchés à tour de bras. Au bord du fleuve, un hangar insalubre accueille dans une odeur de friture plus d'une soixantaine de hamacs tandis que la chaleur humide est brassée par des ventilateurs plafonniers. Poser son hamac ici est gratuit, l'électricité et les vigiles armés sont payés par les propriétaires des magasins.

Plusieurs personnes nous reconnaissent : nous sommes déjà venus il y a deux mois. Ils détachent quelques hamacs pour nous laisser installer notre matériel. Nous reconnaissons un vieil homme décharné dans son hamac. Il a encore maigri depuis notre dernier passage. Se sentant à bout de forces, il appelle ses compatriotes et leur demande de l'emmener à l'hôpital de Saint-Laurent. Le lendemain, son ami nous annonce : « il est mort ». Et ajoute : « c'est comme ça que meurent les orpailleurs : seuls et loin de leur famille ». Une femme d'une quarantaine d'années confirme. Son compagnon est décédé la semaine passée à l'hôpital de Cayenne. Il s'est renversé en quad sur une piste en pleine forêt. Ses collègues l'ont retrouvé deux jours plus tard, coincé sous l'engin et l'ont transporté jusqu'à un site minier légal à cinq heures de marche pour appeler le SAMU. Il est décédé à l'hôpital de Cayenne quelques jours plus tard sans que son amie n'ait pu le voir. Du fond de sa tristesse, elle dit ses angoisses : que va devenir son corps ? Comment prévenir sa famille au Brésil, qu'elle ne connaît pas ? En effet, malgré une grande

proximité entre les orpailleurs, mêlée de solidarité liée à la précarité des conditions de vie, chacun reste solitaire : peu connaissent leurs vrais noms, leurs familles, leurs vies d'avant.

La difficulté physique du travail, le manque d'hygiène, l'illégalité du statut et de l'activité qui nécessite d'être sur ses gardes en permanence, prêts à fuir en toutes circonstances, engendrent un stress et une fatigue permanents. À cela s'ajoutent les maladies, nombreuses, parfois mortelles : le paludisme, la leishmaniose cutanée, les diarrhées - parfois sévères et sanglantes comme la shigellose -, les traumatismes divers, les douleurs musculaires notamment les lombalgies, les maladies sexuellement transmissibles dont le VIH, et même le béribéri. Cette dernière pathologie, liée à une carence en vitamine B1, a touché de nombreux orpailleurs l'an passé alors qu'elle avait disparu de nos manuels de médecine, les derniers cas notifiés datant de l'époque du bagne... Conséquence du travail éreintant, de la précarité de l'état de santé et des conditions de vie, certains meurent au cœur de notre forêt dans l'indifférence totale.

Mais ce qui touche le plus Teresa, une mère de famille de 46 ans, c'est que les orpailleurs soient perçus comme des « malfrats pilleurs et violents ». Originnaire du Para, au Brésil, elle est arrivée en Guyane pour gagner sa vie à la suite du décès de son mari. Incapable d'assumer ses enfants avec ses seuls petits boulots au Brésil, Teresa est venue travailler comme cuisinière sur un site minier légal en Guyane. Mais lorsque son contrat n'a pas été renouvelé, elle s'est tournée vers le secteur illégal pour « survivre ». Ses enfants font leurs études au Brésil ; elle ne les voit qu'une fois par an. « La vie est difficile ; mais au moins je peux envoyer de l'argent à mes enfants », nous explique-t-elle.

LE PALUDISME : LA VÉRITABLE FIÈVRE DE L'OR

Principale pathologie infectieuse touchant les orpailleurs, le paludisme se transmet par les moustiques du genre *anophèles*, présents notamment en milieu rural et forestier. Il est aussi la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde : on estime à 198 millions le nombre de cas de paludisme en 2013, dont environ 580 000 décès, principalement en Afrique subsaharienne. En Amérique du Sud, 120 millions de personnes vivant dans 21 pays sont considérées "à risque" de paludisme.





▲ L'Artecom n'est pas autorisé en France mais est le principal médicament vendu au marché noir en forêt. Vendu à prix d'or, le traitement est souvent stoppé dès la disparition des symptômes, favorisant ainsi le risque d'apparition de résistances.

En Guyane, où le paludisme est endémique, le nombre de cas a chuté entre 1950 et 1979, grâce à l'utilisation massive d'insecticides et aux traitements par chloroquine et quinine. À partir des années 1990, le nombre de cas a de nouveau augmenté, parallèlement à l'afflux de personnes originaires du Suriname fuyant la guerre civile, et aux débuts de l'orpaillage illégal par les garimpeiros brésiliens. Le nombre de cas a atteint son paroxysme en 2005 avec 4479 cas de paludisme rapportés cette année-là. La généralisation de nouveaux traitements à base d'artémisinine - très efficace contre le paludisme -, la distribution massive de moustiquaires imprégnées, l'opération militaire Harpie de lutte contre l'orpaillage illégal, ainsi que les répercussions positives sur le territoire guyanais des actions de lutte antipaludique de nos voisins surinamais et brésiliens, ont permis une nouvelle baisse du nombre de cas jusqu'en 2014, année au cours de laquelle 445 cas ont été recensés.

À l'heure actuelle, si les communes de Saint-Georges, Camopi et le Haut Maroni signalent toujours des cas, la majorité des cas de paludisme répertoriés sur notre territoire concerne des personnes travaillant sur les sites d'orpaillage clandestins. Ce qu'on en sait, c'est-à-dire les cas dépistés et notifiés auprès des instances sanitaires, ne représente cependant que le sommet de l'iceberg : nombreux sont les orpailleurs à être touchés par le paludisme en forêt et à s'autotrainer sans consulter, en particulier avec l'Artecom®, un médicament fabriqué

en Chine, importé en Amérique Latine via le Paraguay, et qui contient l'une des dernières molécules mises sur le marché - l'artémisinine, contenue dans les traitements de référence du paludisme à l'échelle mondiale. Son coût exorbitant en forêt, de 2 à 3 grammes d'or (50 à 90 euros), entraîne sa mauvaise utilisation par les orpailleurs : dès que la fièvre tombe, la plupart arrêtent le traitement, gardant les autres comprimés pour la prochaine crise. Or, comme avec les antibiotiques, l'utilisation non adaptée du médicament peut entraîner des mutations du parasite qui peuvent devenir résistantes au traitement. Et l'apparition sur le continent sud-américain de résistances à l'artémisinine, comme ce qui émerge en Asie du Sud-Est, aurait des conséquences sanitaires majeures... De plus, la forte pression parasitaire, c'est-à-dire le fait d'être en contact permanent avec le parasite du paludisme sur les sites d'orpaillage illégaux, entraîne une immunité partielle des orpailleurs pour le paludisme : ils peuvent devenir porteurs du parasite sans présenter aucun symptôme. La grande mobilité de cette population pourrait donc entraîner la diffusion sur l'ensemble du plateau des Guyanes de parasites potentiellement résistants aux traitements utilisés actuellement.

AGIR AUPRÈS DES ORPAILLEURS CLANDESTINS DANS LE CONTEXTE GUYANAIS : UNE PROBLÉMATIQUE COMPLEXE

Menée dans les bases arrière logistiques de l'orpaillage sur le fleuve Maroni, une étude épidémiologique a été mise en place par le CIC et financée par les Fonds européens de développement régional (FEDER). Elle est réalisée en partenariat avec le Laboratoire de Parasitologie du Centre Hospitalier de Cayenne, le Centre National de Référence du Paludisme de l'Institut Pasteur de la Guyane, et avec le Suriname. En effet, notre voisin s'est impliqué dès 2005 dans le Programme National de Lutte contre le Paludisme, financé par le *Global Fund* (un fonds onusien), et renforcé en 2009 par le programme "Looking for Gold, Finding Malaria" ("Chercher l'or, trouver le paludisme"). Celui-ci vise spécifiquement les sites d'orpaillage : formation de "Malaria Service Delivers" (agents de santé communautaires) aux tests de diagnostic rapide du paludisme et à la délivrance du traitement ; distribution de moustiquaires imprégnées ; distribution de messages de prévention adaptés via des affiches et des flyers. Ce programme a permis une chute spectaculaire du nombre de cas de paludisme au Suriname, divisé par dix en quelques années. Parallèlement, en 2014, les autorités surinamaises rapportaient que près de 90 % des cas de paludisme diagnostiqués sur leur territoire venaient de Guyane.

Or ce type d'action n'est pas possible en Guyane française à l'heure actuelle pour différentes raisons : illégalité sur le territoire de la population cible, opérations militaires régu-

lières, difficulté géographique d'accès, climat de violence sur les sites, interdiction de réaliser des tests rapides du paludisme ou de délivrer de traitement médicamenteux pour des non professionnels de santé...

Les obstacles à la lutte contre le paludisme parmi cette population sont nombreux. Il faut donc trouver des stratégies d'action innovantes pour la prévention, l'accès au dépistage et au traitement qui soient applicables sur notre territoire, en partenariat avec nos voisins du Brésil et du Suriname. Les résultats de l'étude épidémiologique en cours permettront d'y voir plus clair et ainsi d'orienter les autorités sanitaires, de cibler les actions les plus pertinentes et d'identifier les zones prioritaires dans le contexte guyanais.

Au-delà de l'illégalité du statut et de l'activité des orpailleurs, et de l'impact néfaste de l'orpaillage sur l'environnement, agir pour améliorer la santé de cette population répond à la fois à un impératif d'humanité envers des personnes que la pauvreté a conduites à mener cette activité dans des conditions extrêmement précaires, et à un enjeu de santé publique pour l'ensemble de la population vivant sur le plateau des Guyanes.

*Texte de Maylis Douine
Photos de Nicolas Pouillot, G. Odonne.
Remerciements à l'équipe terrain du projet :
Florine Corlin, Louise Mutricy et Alan Ribeiro,
ainsi qu'à Paul, Rémi et Thibaut, et à toute
l'équipe du CIC.*

► Des étalements sur lames sont effectués sur place puis acheminés au laboratoire de parasitologie du CHAR pour examen microscopique du paludisme



II. Prevalence of *Plasmodium spp.* in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir

Ce premier article présentant les résultats a été publié en juin 2016 dans Malaria Journal. Il portait sur l'objectif principal de l'étude, la prévalence du portage de *Plasmodium* dans la population des orpailleurs en situation irrégulière en Guyane, la répartition géographique et la proportion des différentes espèces plasmodiales. Le taux de prévalence de *Plasmodium* en PCR était très élevé, 22,3%, attestant de l'hyper-endémicité du paludisme dans cette population. La proportion de sujets asymptomatiques, 84%, était importante ce qui n'était pas attendu. Contrairement à ce que laissaient entendre les données de la CIRE, aucune zone de Guyane n'était épargnée par le paludisme, bien que les taux de prévalence soient très hétérogènes. Cet article présente les enjeux d'une telle endémicité palustre dans une population mobile et asymptomatique pour l'élimination du paludisme au niveau du Plateau des Guyanes. Il décrit les limites des stratégies de santé actuelles en Guyane ainsi que les obstacles politiques et réglementaires à la mise en place d'actions spécifiques en tenant compte du système législatif français dans un contexte amazonien.

Malaria Journal est une revue scientifique internationale publiant exclusivement des articles sur le paludisme. Elle est largement diffusée, en libre accès, et lue par la communauté scientifique et médicale travaillant sur le paludisme. Nous avons fait le choix de publier ce premier article dans ce journal afin de mobiliser la communauté internationale sur cette problématique et d'argumenter sur l'urgence de la nécessité d'actions ciblées.

Ces résultats ont également été présentés sous forme de poster au congrès de l'American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) à Philadelphie en octobre 2015 :

M. Douine, L. Musset, F. Corlin, L. Mutricy, A. Adenis, F. Djossou, P. Brousse, E. Mosnier, M. Demar, S. Vreden, M. Nacher. Malaria in illegal gold miners in French Guiana : an obstacle to malaria elimination on Guiana Shield. Annual meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene; Philadelphie. 2015 October 25-29. Poster n°308. (N°B8)

RESEARCH

Open Access



Prevalence of *Plasmodium* spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir

Maylis Douine^{1,2*}, Lise Musset³, Florine Corlin¹, Stéphane Pelleau³, Jérémie Pasquier⁴, Louise Mutricy¹, Antoine Adenis^{1,2}, Felix Djossou⁵, Paul Brousse⁶, Frédérique Perotti⁷, Helene Hiwat⁸, Stephen Vreden⁹, Magalie Demar^{2,4} and Mathieu Nacher^{1,2}

Abstract

Background: Malaria is endemic in French Guiana, an overseas territory of France on the Guiana Shield. Since 2005, notified malaria cases are decreasing. However, new data show that malaria affects many Brazilian gold miners working illegally in French Guiana, the majority of whom are not counted in official data. In addition, one major concern is the usual practice of improper self-treatment in this mining population, raising fear of the development of anti-malarial resistance. This prospective study, conducted in 2015, aimed to estimate the prevalence of *Plasmodium* spp. in illegal gold miners working in French Guiana.

Methods: The recruitment of gold miners was carried out in resting sites along the French Guiana-Suriname border, where they go for supplies, medical care or leisure. After recording agreement, three malaria diagnostic methods were performed: rapid diagnostic test, microscopy and PCR.

Results: Among 421 persons recruited in the study, malaria prevalence, detected by nested-PCR, was 22.3 % (CI [18.3–26.3], n = 94/421) of which 84 % were asymptomatic.

Conclusions: This significant malaria reservoir in a mobile and illegal population with difficult access to a health care system raises the threat of artemisinin resistance and puts the population of the Guiana Shield at risk of new transmission foci while countries of the region aim at malaria elimination. Even though French legislation may hamper dealing with this population, France must face the reality of malaria in illegal gold miners in order to meet its commitment to malaria elimination.

Keywords: Malaria, Illegal gold mining, French Guiana, Guiana Shield, Malaria reservoir

Background

With 198 million cases and 584,000 deaths in 2013, malaria is one of the most widespread parasitic illnesses in the world [1]. Malaria is endemic in French Guiana, a French overseas territory located on the Guiana Shield, between Suriname and Brazil. French Guiana is the size of Portugal, mostly covered by Amazonian forest, and

populated by several different ethnic groups, including many immigrants from mainly South America or the Caribbean. Most of the 240,000 inhabitants live on the coast, but some live along the Maroni and Oyapock Rivers. The soil of this region is rich in gold. Nowadays, gold mining is the second largest industrial activity in French Guiana after the Guiana Space Centre. However, the quantity of gold that is illegally extracted every year is over five times that of the legal production [2]. Ten to 15 thousand people, mainly from Brazil, work without authorization in more than 700 different mining sites [3]. Most of these miners, also called *garimpeiros*, are in French Guiana without visas and administrative

*Correspondence: mdouine@yahoo.fr

¹Inserm CIC 1424, Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Rue des Flamboyant, BP 6006, 97306 Cayenne Cedex, France

Full list of author information is available at the end of the article



documents. This situation has dramatic ecological consequences for the forest and rivers. Living conditions in those settings are very hard with poor hygiene, exhausting work and nutritional deficiencies leading to poor health [4, 5]. Deforestation and still water favour mosquito proliferation, and notably *Anopheles darlingi*, the main malaria vector. Medical care is free in the French health centres located in the territory, but the remoteness of the mines (sometimes 4 days by boat) and the fear of law enforcement hampers effective access to care by the miners.

Malaria is endemic in French Guiana [6]. Since 2008, the generalized use of artemisinin-based combination therapy (ACT), ‘Harpie’ military operations destroying illegal mining camps and supplies, and the positive effects of malaria treatment policy in neighbouring countries, Brazil and Suriname (specially the successful programme ‘Looking for gold, finding malaria’ in mining areas in Suriname [7, 8]), contributed to a decrease in the number of cases [9]. Thus, in 2014, only 450 symptomatic malaria cases were recorded in French Guiana by passive case detection, ten times less than in 2005. [10, 11]. In French Guiana as on the Guiana Shield, the prevalence of *Plasmodium falciparum* is very high (between 30 and 45 %)

comparing to the high prevalence of *Plasmodium vivax* in South America [1, 11]. Although few data are available, it seems that a large majority of malaria cases in French Guiana concern *garimpeiros* that are under-reported in official data. This is suggested by indirect observations: (1) soldiers contracting malaria after their assignment in the forest to fight illegal gold mining activities [12–15]; (2) local population outbreaks close to gold mining sites [16]; (3) gold miners diagnosed with malaria in Suriname but working in French Guiana in previous weeks; and, (4) the last three notified deaths attributed to malaria in 2013 occurred in illegal gold miners. Consequently, even if the information system used by the Health authorities gives some trends on malaria transmission in gold mines, it only covers the tip of the iceberg. In addition, one major concern, in this historical area of anti-malarial drug emergence is the usual practice of improper self-treatment with ACT in this mining population, raising fear of the development of artemisinin resistance [17].

The aim of this study was to estimate the prevalence of *Plasmodium* spp. carriers among the illegal gold-mining population working in French Guiana and the proportion of asymptomatic carriers, in order to estimate the size of the human reservoir.

Methods

Study sites

Assessing the malaria burden in *garimpeiros* is very difficult because of the absence or confidentiality of

information on mining sites, which are mainly located in the Amazonian natural protected area. These places are often very difficult to access, leading to logistical limitations and legal issues. In addition, the climate of lawlessness and violence on these sites hampers the safe characterization of malaria transmission in these populations. However, gold miners come to the mining site in French Guiana either directly from Brazil via the Oyapock River (the border with Brazil), or from Suriname crossing the Maroni River. During their working periods, they also regularly go to ‘resting sites’ spread along these two natural borders. These sites are structured as wooden shacks built around bars/shops. They are places to rest, and to fulfil needs for supplies, medical care or leisure. This cross-sectional, multicentric, observational study was conducted between 1 January and 30 June 2015 in strategic resting sites along the Suriname–French Guiana border. It was implemented on this border only because of: (1) delays in obtaining authorization from the Brazilian Ministry of Health; (2) insufficient funding; and, (3) the majority of illegal mining activity taking place in West French Guiana.

Recruitment

As no data were available, expected *Plasmodium* spp. prevalence was estimated at 50 % for a maximum sample size. Considering a 5 % error margin, an alpha risk of 0.05 and an estimation of a total population of 10,000 according to the French Army, a minimum of 387 subjects was needed. The sampling was achieved through chance meetings to recruit ‘seeds’ and then the ‘snowball method’ at gold-mining resting sites. Recruitment was carried out by a team with a medical doctor, a nurse and a Brazilian mediator in the resting site, once every 2 weeks during the 6-month study period. The inclusion criteria were: working on a gold mining site in French Guiana; being at the resting site for fewer than 7 days (in relation to the incubation time for malaria); being over 18 years of age; and, accepting to participate in the study. The variables collected were sex, age, country of birth, site of gold mining, presence of fever in the past 48 h, and anti-malarial treatment during the month before inclusion. After checking these inclusion criteria, informing persons and recording agreement, several diagnostic methods were used: a pin-prick blood sampling for malaria rapid diagnostic test (RDT), a drop of blood for thick and thin smears, and a 5-ml EDTA blood sample for polymerase chain reaction (PCR). If RDT was positive, the medical doctor provided immediate artemether/lumefantrine treatment according to French recommendations. An insecticide-treated net and an information flyer were also provided to each participant.

Diagnostic methods

The RDT used was the SD Bioline[®] Pf/Pan test (pfHRP₂/pLDH based Standard Diagnostics), as used in health centres in French Guiana. Microscopy was performed at the Parasitology Department of Cayenne Hospital according to World Health Organization (WHO) recommendations [18]. DNA was extracted from 200 µL of whole blood with the QIAamp[®] DNA kit (Qiagen), and a standard nested-PCR targeting the rDNA 18S was performed at the National Reference Centre of Malaria in *Institut Pasteur de la Guyane* [19]. This method has a detection threshold of one parasite/µl of blood and was therefore used as main outcome for evaluating *Plasmodium* spp. prevalence. Performances of RDT and microscopy were evaluated using nested-PCR as gold standard. Asymptomatic carriers were defined as persons having a positive PCR for malaria without any fever reported in the previous 48 h given the high prevalence of *P. falciparum* and *P. vivax* cases in the region.

Ethical and regulatory approvals

As the recruitment took place on the Suriname border, a partnership with the Ministry of Health Malaria Programme of Suriname was implemented and authorizations obtained. In France, the study was approved by the *Comité d'Evaluation Ethique de l'Inserm*, an Ethics Committee on Research: Process No 14-187 (IRB00003888 FWA00005831). The authorization of importation of human biological samples was obtained from the French Ministry of Education and Research, Process No IE-2014-758. The database was anonymized and declared to the *Commission Nationale Informatique et Libertés*.

Statistical analysis

Descriptive data analyses were carried out using Stata12 software.

Results

Study population

During the study, 421 persons working in 68 different mining sites in French Guiana were enrolled. Acceptance to take part in the study was good with a participation rate of 90.5 %, motivated mainly by the opportunity to make a free check-up or because they were grateful to receiving attention. The sex ratio male/female was 2.4 with 297 males (70.6 %). The median age was 37 years (interquartile range (IR) 30–45). The majority of the participants were from Brazil (93.8 %), 3.6 % from Suriname, 1.6 % from French Guiana, and 1 % from other countries. Thirty-eight people declared having had fever in the previous 48 h and 47 having taken an anti-malarial treatment during the past month.

Plasmodium spp. carriers

The PCR prevalence of *Plasmodium* spp., the primary outcome, was 22.3 % (95 % confidence interval (CI) 18.3–26.3 %) with 94 positive persons and a majority of *P. falciparum* (47.9 %) (Table 1). The median age in the PCR-positive population was 35.5 year old (IR 28–42) and 77.7 % were male. Most people were from Brazil (n = 93/94). Among the PCR-positive people, 17 % had taken an anti-malarial treatment in the past month, and 16 % declared having had fever the past 48 h.

The positive rate of RDT was 4.3 % (95 % CI 2.3–6.2) with 18 positive tests. Fourteen thin blood smears [positivity rate 3.3 % (95 % CI 1.6–5.1)] and 17 thick blood smears [4.1 % (95 % CI 2.2–5.9)] were positive for *Plasmodium* spp. Fifty-nine percent of the positive thick smears had *P. vivax*, of which 80 % contained gametocytes, and 41 % *P. falciparum*, of which 57 % contained gametocytes.

Asymptomatic carriers

Asymptomatic carriers represented 84 % of the PCR-positive population, therefore a prevalence of 18.7 % (95 % CI 15–22.5) in the study population. The median age of asymptomatic carriers was 37 years old (IR 29–43).

The proportion of asymptomatic carriers was linked to the sensitivity of each diagnostic method. 53.3 % of people with positive RDT and 90.4 % of those with positive PCR were asymptomatic (Table 2). Asymptomatic carriage also varied according to the *Plasmodium* species: 84.4 % for *P. falciparum*, 88.9 % for *P. vivax*, and 60 % for *P. falciparum/P. vivax* co-infection (Table 3). Although the difference was not statistically significant (p = 0.1), mixed *P. falciparum/P. vivax* infections seemed to be more often symptomatic than mono-infections.

Table 1 Results of different diagnostic methods

	RDT n (%)	Thick smear n (%)	PCR n (%)
Positive rate	18 (4.3)	17 (4.1)	94 (22.3)
95 % CI	(2.3–6.2)	(2.2–5.9)	(18.3–22.3)
<i>Plasmodium</i> species			
<i>P. falciparum</i>	8 (44.4)	1 (41.2)	45 (47.9)
Presence of gametocytes		4 (57)*	
<i>P. falciparum/P. vivax</i>		0	10 (10.6)
<i>P. vivax</i>	10 (55.6)	10 (58.8)	35 (37.2)
Presence of gametocytes		8 (80)*	
<i>P. malariae</i>		0	3 (3.2)
<i>P. vivax/P. malariae</i>		0	1 (1.1)

* Percentages of gametocyte presence did not differ significantly between 57 and 80 % (p = 0.71)

RDT rapid diagnostic test; PCR polymerase chain reaction

Table 2 Proportion of asymptomatic infections according to the diagnostic method

	Asymptomatic n (%)		p	p trend
	Yes	No		
RDT and PCR positive	8 (53.3)	7 (46.7)	0.003	<0.001
Thick smear and PCR positive	5 (83.3)	1 (16.7)		
PCR positive only	66 (90.4)	7 (9.6)		

Table 3 Proportion of asymptomatic infections according to *Plasmodium* species

	Symptomatic n (%)	Asymptomatic n (%)
<i>P. falciparum</i>	7 (15.6)	38 (84.4)
<i>P. vivax</i> (includes co-infection <i>P. vivax/P. malariae</i>)	4 (11.1)	32 (88.9)
Co-infection <i>P. falciparum/P. vivax</i>	4 (40)	6 (60)
<i>P. malariae</i>	0	3 (100)

Spatial repartition of *Plasmodium* spp. carriers

The geographical repartition of the cases was heterogeneous among the different gold-mining areas. The 68 mining sites of origin were grouped in ten areas according to proximity and river basin. Prevalence varied from 3.8 to 46.4 % with a higher prevalence in the region located between Maripa Soula and Saül (Fig. 1). Distribution of asymptomatic persons or *Plasmodium* species did not differ between sites.

Sensitivity and specificity of the different diagnostic tests

Compared to nested-PCR, the sensitivity of RDT was very low at 16 %, in this active case detection context, in the absence of *pfhrp2* deleted-parasites in French Guiana as observed throughout the quality control of routine diagnosis. However specificity of RDT was high at 99.1%.

Similar results were found for microscopic examination with a sensitivity and specificity of 18.1 and 100 %, respectively. Therefore, 84 % of *Plasmodium* spp. carriers would have been missed by only using RDTs, and 82 % by only using microscopic examination. Sensitivity and specificity of those methods were higher in persons reporting fever in the past 48 h: 46.7 and 95.6 % for RDT, and 46.7 and 100 % for microscopic examination, respectively (Table 4).

Discussion

This study about malaria in illegal gold miners in French Guiana showed a high prevalence of *Plasmodium* spp. carriers, from 3.8 to 46.4 %, of whom 84 % were

asymptomatic. Thus, overall, 18.7 % of the study population were asymptomatic malaria carriers.

An important malaria reservoir comparable to high transmission areas...

In South America, malaria incidence has decreased in almost all transmission areas since 2000 [1]. Now, many countries aim at malaria elimination. However, *Plasmodium* spp. prevalence observed by PCR in gold miners in French Guiana is much higher nowadays than in populations from other South American countries: 3 % in the Brazilian Amazon in 2013 [20], 3.9 % for *P. vivax*, 6.7 % for *P. falciparum* in Peru in 2015 [21], and 5.8–16.5 % in Colombia in 2013 (asymptomatic carriers) [22]. Moreover, despite the fact that malaria epidemiology on the Guiana Shield is often compared to Southeast Asia [17], the present results were very high compared to the 2.1 and 5.4 % observed in Thailand in 2012 [23] and on the Cambodian border in 2015 [24], respectively. Considering only asymptomatic carriers, the prevalence was 4.9 % in Cambodia in

2013 [25], 3.4 % in Myanmar in 2014 [26] and up to 30.4 % in Bangladesh during the monsoon in 2014 [27]. In a meta-analysis published in 2013 [28], asymptomatic malaria prevalence ranged from 0 to 82 % by PCR throughout the world. Eleven out of 39 studies reported a higher *Plasmodium* spp. prevalence than in the studied population. These concerned transmission areas in Kenya, Ghana and Congo. Malaria prevalence observed in garimpeiros in French Guiana reaches the high transmission levels observed in Africa, corresponding to a meso-endemic level of transmission.

The heterogeneity of malaria prevalence among the different mining sites highlights the main hotspot of transmission in the Maripa Soula region but all mining sites have some degree of malaria prevalence. The reasons for this difference remain unclear. Entomological investigations on the distribution of Anopheles species present on each site may bring some clues. However, military operations, including mining camp destruction, urge people to move between different mining sites, which could raise malaria prevalence in new areas. It is possible that those observations reflect a situation that might change in time according to human migrations.

...including a large proportion of falciparum cases for South America...

In this study, *P. falciparum* was predominant (48 vs 37 %, +10 % *P. falciparum/P. vivax*). This proportion is very high compared to the general frequency of *Plasmodium* species in French Guiana (33 % *P. falciparum* vs 66 % *P. vivax*) [29]. It is also very high when compared to the figures observed in Brazil and in South America in general, where *P. vivax* mostly predominates. But it reflects the same picture than in gold mining area on the Guiana Shield [1, 11].

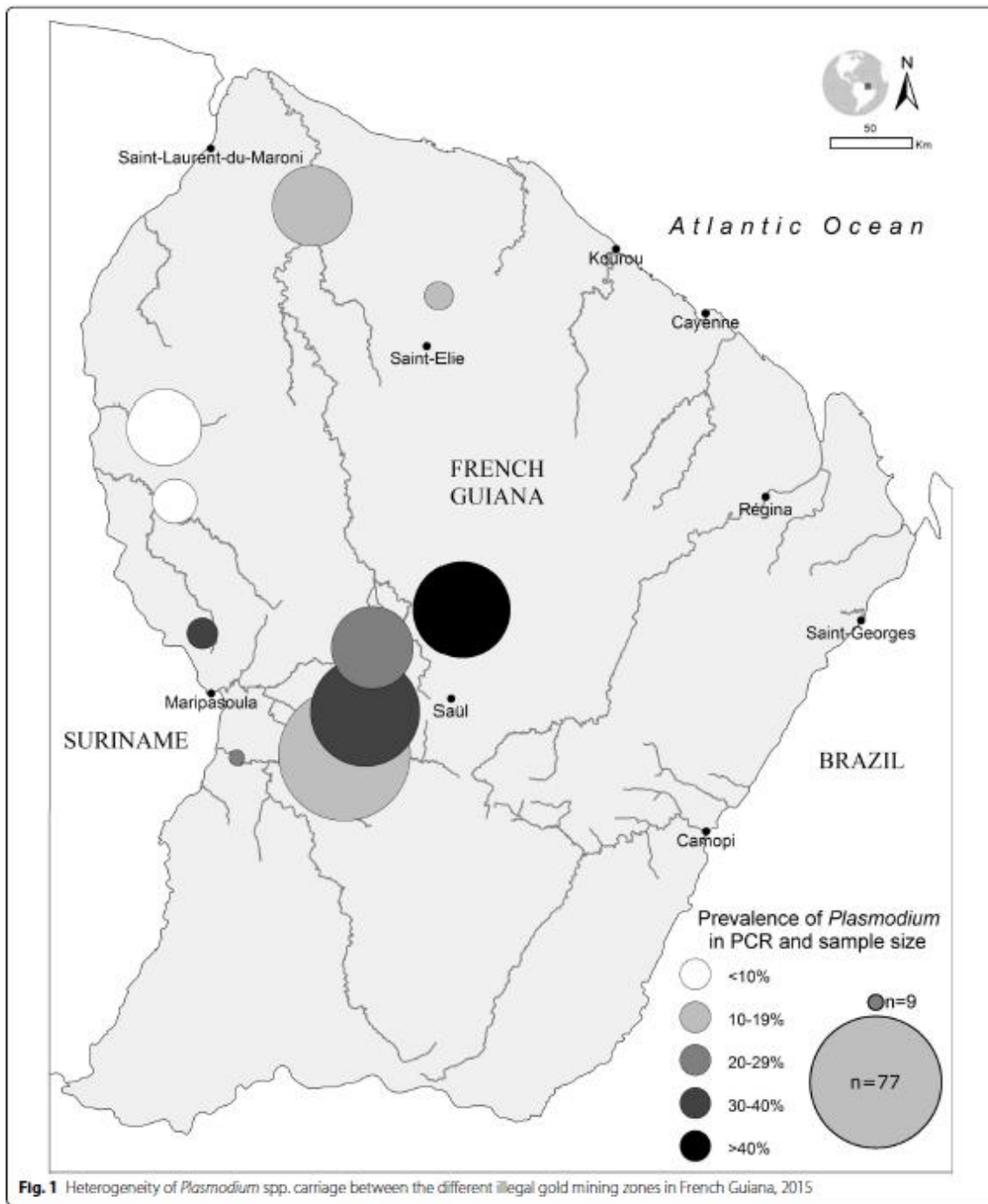


Table 4 Performance of RDT and thick smear according to past history of fever

	RDT		Thick smear	
	Sensitivity % (CI 95 %)	Specificity % (CI 95 %)	Sensitivity % (CI 95 %)	Specificity % (CI 95 %)
Global	16 (9.9–27.7)	99.1 (97.3–99.7)	18.1 (11.6–27.1)	100 (98.8–1)
With fever during past 48 h	46.7 (24.8–69.9)	95.7 (79–99.2)	46.7 (24.8–69.9)	100 (85.7–1)
Without fever	10.1 (5.2–18.7)	99.3 (97.6–99.8)	12.7 (7–21.8)	100 (98.8–1)

...with a high transmission potential...

There is no standard definition of asymptomatic parasitaemia. Many studies considered having no measurable fever at time of inclusion [28], some also required an absence of fever during follow-up, others used different clinical symptoms [20, 30], or excluded people having had anti-malarial treatment before inclusion [27]. Here it was the absence of fever during the last 48 h.

Two main ideas could explain asymptomatic carriage. First, a previous use of anti-malarial drugs can lead to the persistence of parasites at low density, particularly when the treatment course had been inadequate and/or the anti-malarials taken were of poor quality [31]. Second, in areas of high transmission, the exposure to different genetically distinct parasite sub-populations leads to the development of partial immunity allowing asymptomatic parasitaemia [28, 32]. In this study, 17 % of asymptomatic carriers had taken anti-malarials in the past month. Therefore, acquired immunity could explain the 83 % of asymptomatic carriers.

Capability of malaria transmission implies the presence of gametocytes in the blood. In this study, the PCR used did not allow differentiation of sexual from asexual forms, but several studies showed that asymptomatic persons carry gametocytes [20, 28, 32]. Even if the gametocyte density remains unclear, studies showed that asymptomatic patients can infect mosquitoes with an infection rate of 1.2, versus 22 % for symptomatic carriers, in the Amazon basin [33]. A meta-analysis in Africa in 2012 showed that 27.6 % of individuals with sub-microscopic malaria were able to infect mosquitoes, with a mosquito infection rate of 5 % [34]. A 1-year, follow-up study of 347 persons in Ghana using genotyping (to differentiate from re-infection) showed that *P. falciparum* persisted in the circulation for 194 days on average [35]. Therefore, even if the rate of infection to mosquito is lower with asymptomatic carriers, they carry gametocytes longer than symptomatic patients [26], and could therefore be a major contributor to malaria transmission. The high proportion of asymptomatic carriers in *garimpeiros* in French Guiana is a threat for transmission of malaria to the neighbouring population on the Guiana Shield and beyond.

Latitude for public health actions

Malaria in France concerns only French Guiana and Mayotte, a French island in the Indian Ocean, which has a completely different context. No French national plan to control malaria exists. Since the amendment of French health authorities in 2010, Regional Health Agencies (RHAs) have the mandate to implement health policies in

...and a potential individual risk

In addition to this public health issue, what is the personal risk of being a *Plasmodium* spp. carrier? Few studies have followed the clinical evolution of asymptomatic carriers. Differentiating new from asymptomatic infections becoming symptomatic is difficult [28]. A follow-up of patients with genotyping would be required. Without differentiating both, a study in Brazil showed that 17% of asymptomatic carriers became symptomatic within a 6-week follow-up [20].

Implication for public health in French Guiana (France) and in its proximity

Considering the prevalence found in this study and the estimation of the gold-miner population (between 10,000 and 15,000), 1830–3945 persons might be carrying malaria parasites in the forest at a given time. Although the data from the symptomatic cases recorded in the health surveillance system are reassuring, those results suggest that they account for only the tip of the malaria ‘iceberg’. This study demonstrates that *garimpeiros* in French Guiana are a huge malaria reservoir with a high transmission potential. This leads to two major public health issues: (1) the improper self-medication to treat malaria symptoms raises the threat of artemisinin resistance emergence [17]; and, (2) the high mobility of this population may increase the risk of malaria spreading on the Guiana Shield and beyond, and puts local populations at risk of new malaria outbreaks.

Public health action towards asymptomatic carriers is possible. Massive drug administration (MDA), massive screening and treatment (MSaT) and focused screening and treatment (FSaT) are currently being evaluated throughout the world using molecular tools such as loop-mediated iso-thermal amplification (LAMP) [28, 32, 36, 37]. Far from elimination strategies, French Guiana is on the step of control strategy: track, test, treat (T3), but no implementation of T3 strategy at illegal gold-mining sites is programmed. Moreover, the monodose of primaquine, recommended by WHO to reduce transmission, is not implemented in France due to administrative complexities.

their territories. In April 2015, a malaria control strategy was elaborated by the RHA of French Guiana with the support of several malaria experts. This 2015–2018 plan targets a switch to a pre-elimination phase in 2018. However, concerns about malaria at gold-mining sites are poorly addressed and is mainly limited to evaluating the situation [38]. This gap has been justified by: (1) the complexity to access undocumented populations conducting illegal activ-

ities in the Amazonian natural reserve; (2) safety concerns at mining sites; (3) the interdiction to diagnose and treat malaria by non-medical doctors in France; and, (4) public opinion against mining activities, and unpopularity of investing in miners' health. The seriousness of the situation is demonstrated by these points and the issue of malaria transmission among gold miners should be addressed.

Potential public health intervention depending on political will

Several strategies have been discussed for several years at different levels: (1) locally: by the RHA, the prefect (regional state representative), researchers, the French Army Health Department, and healthcare structures; (2) nationally: by the Direction Générale de la Santé, the Ministry of Foreign Affairs, the Home Affairs Ministry, the Overseas Territories Ministry; and, (3) internationally: by representatives of Brazil and Suriname, WHO and Pan-American Health Organization (PAHO), and the Global Fund.

In a first stage, control strategies: “test, treat and track”, provision of impregnated bed nets, and information about the importance of completing treatment could decrease local transmission in mining areas. Innovative strategies have been suggested. Malaria kits for self-diagnosis and treatment could be distributed after a training in resting sites, in collaboration with Suriname and Brazil. These places along the borders are easily accessible and appropriate for implementing public health interventions among *garimpeiros*, as they have time off and health structures are already in place (malaria clinics in Surinam).

In a second phase, when the local transmission will be lower, further strategies could target asymptomatic carriers in order to avoid malaria spread in the region and in mining sites with low transmission. For example, MDA could target people working in the most infected areas; or the use of LAMP would allow the detection and treatment of asymptomatic carriers.

In July 2015, the French Minister of Health committed to work towards malaria elimination [39], but the practical steps to do this have yet to be taken.

In this trans-border context, the fight against malaria needs a regional approach with involvement of neighbouring Suriname and Brazil, and France can no longer ignore the reality in its territory because the evidence is there: 22.3 % of gold miners carried malaria parasites in the French Guianan forest. A public health response is urgently required.

Conclusions

The prevalence of *Plasmodium* spp. carriers detected by nested-PCR in illegal gold miners working in French Guiana was very high, 22.3 %, of which 84 % were asymptomatic. Ignoring the burden of the disease in this neglected and mobile population may increase not only the spread of malaria on the Guiana Shield and

beyond, but also the risk of emergence of artemisinin resistance, a global threat.

Abbreviations

ACT: artemisinin-based combination therapy; CI: confidence interval; FSaT: focused screening and treating; IR: interquartile range; LAMP: loop-mediated isothermal amplification; MDA: massive drug administration; MSaT: massive screening and treating; PCR: polymerase chain reaction; RDT: rapid diagnostic test; WHO: World Health Organization.

Authors' contributions

MDo wrote the protocol, implemented the study, analyzed data and wrote the first draft with the help of MN, LMus and AA. FC and LMut collected the data. LMus, SP, MDe, and JP performed microscopy and PCR. FD, PB, FP, HH, and SV provided technical expertise. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Inserm CIC 1424, Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, Rue des Flamboyant, BP 6006, 97306 Cayenne Cedex, France. ² Equipe EA 3593, Ecosystèmes Amazoniens et Pathologie Tropicale, Université de Guyane, Cayenne, France. ³ Laboratoire de Parasitologie, WHO Collaborating Centre for Surveillance of Anti-Malarial Drug Resistance, Centre National de Référence du paludisme, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, France. ⁴ Laboratoire hospitalo-universitaire de Parasitologie-Mycologie, Cayenne Hospital, Cayenne, France. ⁵ Infectious and Tropical Diseases Department, Cayenne Hospital, Cayenne, France. ⁶ Centres Délocalisés de Prévention et de Soins, Cayenne Hospital, Cayenne, France. ⁷ Pharmacy, Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais, Saint Laurent du Maroni, France. ⁸ Malaria Programme, Ministry of Health, Paramaribo, Suriname. ⁹ Foundation of Scientific Research Suriname (SWOS), Paramaribo, Suriname.

Acknowledgements

None.

Availability of data and material

Data will not be shared.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Comité d'Evaluation Ethique de l'Inserm, an Ethics Committee on Research: Process No 14-187 (IRB00003888 FWA00005831). All participants gave a written consent to take part in the study

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was funded by European Funds for Regional Development (Feder), No Presage 32078 and benefited from funding from the Institut Veille Sanitaire (French Ministry of Health). The funding bodies have no role in the study and publication process.

Received: 17 December 2015 Accepted: 2 June 2016

Published online: 09 June 2016

References

1. WHO. Malaria in the World 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Moullet D, Saffache P, Transler A. L'orpaillage en Guyane française: synthèse des connaissances. Etudes caribéennes [en ligne]. Juil- let 2006. <https://etudescaribeennes.revues.org/753>. doi:10.4000/ etudescaribeennes.753.
3. Prefecture of French Guiana. Lutte contre l'orpaillage illégal en Guyane. 04/08/2014.
4. Niemetzky F, Mosnier E, Nacher M, Stroot J, Brousse P, Pommier de Santi V. Epidémie de Béri-béri chez des orpailleurs en Guyane française. Bulletin de veille sanitaire - Cire Antilles-Guyane. 2015;8–9.
5. Carvalho L, Mosnier E, Mahamat A, Chappert J, Ledrans M, Ville M, et al. Épi- démies multiples dans des camps d'orpaillage en forêt amazonienne (Guy- ane française). Bulletin de veille sanitaire - Cire Antilles-Guyane. 2015;8–9.
6. Mouchet J. Le paludisme en Guyane. Cayenne: Conseil Général de Guy- ane; 1988.
7. Breeveld FJ, Vredend SG, Grobusch MP. History of malaria research and its contribution to the malaria control success in Suriname: a review. Malar J. 2012;11:95.
8. Hiwat H, Hardjopawiro LS, Takken W, Villegas L. Novel strategies lead to pre-elimination of malaria in previously high-risk areas in Suriname, South America. Malar J. 2012;11:10.
9. Le Fischer J. paludisme: contrôle, élimination et éradication; quelques références historiques. Bulletin de Veille Sanitaire - Cire Antilles- Guyane. 2012;1–2:2–4.
10. Ardillon V, Eltges F, Chocho A, Chantilly S, Carvalho L, Flamand C, et al. Evolu- tion de la situation épidémiologique du paludisme en Guyane entre 2005 et 2011. Bulletin de Veille Sanitaire - Cire Antilles-Guyane. 2012;1–2:5–11.
11. Musset L, Pelleau S, Girod R, Ardillon V, Carvalho L, Dusfour I, et al. Malaria on the Guiana Shield: a review of the situation in French Guiana. Mem Instituto Oswaldo Cruz. 2014;109:525–33.
12. Queyriaux B, Texier G, Ollivier L, Galois-Guibal L, Michel R, Meynard JB, et al. *Plasmodium vivax* malaria among military personnel, French Guiana, 1998-2008. Emerg Infect Dis. 2011;17:1280–2.
13. Migliani R, Pradines B, Michel R, Aoun O, Dia A, Deparis X, et al. Malaria control strategies in French armed forces. Travel Med Infect Dis. 2014;12:307–17.
14. Verret C, Cabianga B, Haus-Cheymol R, Lafille JJ, Loran-Haranqui G, Spiegel A. Malaria outbreak in troops returning from French Guiana. Emerg Infect Dis. 2006;12:1794–5.
15. Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, et al. Malaria in French Guiana linked to illegal gold mining. Emerg Infect Dis. 2016;22:344–6.
16. Berger F, Flamand C, Musset L, Djossou F, Rosine J, Sanquer MA, et al. Investigation of a sudden malaria outbreak in the isolated Amazonian village of Saul, French Guiana, January–April 2009. Am J Trop Med Hyg. 2012;86:591–7.
17. Nacher M, Guerin PJ, Demar-Pierre M, Djossou F, Nosten F, Carme B. Made in Europe: will artemisinin resistance emerge in French Guiana? Malar J. 2013;12:152.
18. WHO. Malaria Microscopy Quality Assurance Manual. Geneva: World Health Organization; 2009.
19. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. Mol Biochem Parasitol. 1993;61:315–20.
20. Barbosa S, Gozbe AB, Lima NF, Batista CL, Bastos Mda S, Nicolette VC, et al. Epidemiology of disappearing *Plasmodium vivax* malaria: a case study in rural Amazonia. PLoS Neglect Trop Dis. 2014;8:e3109.
21. Rosas-Aguirre A, Speybroeck N, Llanos-Cuentas A, Rosanas-Urgell A, Carrasco-Escobar G, Rodriguez H, et al. Hotspots of malaria transmission in the Peruvian Amazon: rapid assessment through a parasitological and serological survey. PLoS ONE. 2015;10:e0137458.
22. Cucunuba ZM, Guerra A, Rivera JA, Nicholls RS. Comparison of asymp- tomatic *Plasmodium* spp. infection in two malaria-endemic Colombian locations. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2013;107:129–36.
23. Rogawski ET, Congpuong K, Sudathip P, Satimai W, Sug-aram R, Aruncharus S, et al. Active case detection with pooled real-time PCR to eliminate malaria in Trat province, Thailand. Am J Trop Med Hyg. 2012;86:789–91.
24. Edwards HM, Canavati SE, Rang C, Ly P, Sovannaro S, Canier L, et al. Novel cross-border approaches to optimise identification of asymp- tomatic and artemisinin-resistant *Plasmodium* infection in mobile popula- tions crossing Cambodian borders. PLoS ONE. 2015;10:e0124300.
25. Canier L, Khim N, Kim S, Sluydts V, Heng S, Dourng D, et al. An innovative tool for moving malaria PCR detection of parasite reservoir into the field. Malar J. 2013;12:405.
26. Wang B, Han SS, Cho C, Han JH, Cheng Y, Lee SK, et al. Comparison of microscopy, nested-PCR, and Real-Time-PCR assays using high- through- put screening of pooled samples for diagnosis of malaria in asymp- tomatic carriers from areas of endemicity in Myanmar. J Clin Microbiol. 2014;52:1838–45.
27. Starzengruber P, Fuehrer HP, Ley B, Thriemer K, Swoboda P, Habler VE, et al. High prevalence of asymptomatic malaria in south-eastern Bangladesh. Malar J. 2014;13:16.
28. Lindblade KA, Steinhardt L, Samuels A, Kachur SP, Slutsker L. The silent threat: asymptomatic parasitemia and malaria transmission. Expert Rev Anti-Infect Ther. 2013;11:623–39.
29. Ardillon V, Carvalho L, Prince C, Abboud P, Djossou F. Etat des lieux de la situation épidémiologique du paludisme en 2013-2014 en Guyane. Bul- letin de Veille Sanitaire - Cire Antilles-Guyane. 2015;1:16–20.
30. Nankabirwa J, Wandera B, Kiwanuka N, Staedke SG, Kanya MR, Brooker SJ. Asymptomatic *Plasmodium* infection and cognition

- among primary schoolchildren in a high malaria transmission setting in Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88:1102–8.
31. Pribluda VS, Evans L 3rd, Barillas E, Marmion J, Lukulay P, Chang J. Were medicine quality and pharmaceutical management contributing factors in diminishing artemisinin efficacy in Guyana and Suriname? *Malar J.* 2014;13:77.
 32. Bousema T, Okell L, Felger I, Drakeley C. Asymptomatic malaria infections: detectability, transmissibility and public health relevance. *Nat Rev Micro- biol.* 2014;12:833–40.
 33. Alves FP, Gil LH, Marrelli MT, Ribolla PE, Camargo EP, Da Silva LH. Asymp- tomatic carriers of *Plasmodium* spp. as infection source for malaria vector mosquitoes in the Brazilian Amazon. *J Med Entomol.* 2005;42:777–9.
 34. Bousema T, Dinglasan RR, Morlais I, Gouagna LC, van Warmerdam T, Awono-Ambene PH, et al. Mosquito feeding assays to determine the infectiousness of naturally infected *Plasmodium falciparum* gametocyte carriers. *PLoS ONE.* 2012;7:e42821.
 35. Felger I, Maire M, Bretscher MT, Falk N, Tiaden A, Sama W, et al. The dynamics of natural *Plasmodium falciparum* infections. *PLoS ONE.* 2012;7:e45542.
 36. Hopkins H, Gonzalez IJ, Polley SD, Angutoko P, Ategeka J, Asimwe C, et al. Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria- endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *J Infect Dis.* 2013;208:645–52.
 37. Aydin-Schmidt B, Xu W, Gonzalez IJ, Polley SD, Bell D, Shakely D, et al. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) accurately detects malaria DNA from filter paper blood samples of low density parasitae- mias. *PLoS ONE.* 2014;9:e103905.
 38. Health Regional Agency of French Guiana. Plan de lutte contre le paludisme en Guyane; Contrôle du paludisme sur l'ensemble du territoire 2015-2018. 2015. http://www.ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/Votre_sante/Veille_sanitaire/plan_palu_final_v4.pdf.
 39. Touraine M. Speech by Marisol Touraine, Minister of Social Affairs, Health and Women's Rights to Franco- Brazilian Audience Health; 07/24/2015; Brazilia 2015.

III. Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: a highway towards artemisinin resistance

Cet article présente les comportements des orpailleurs vis à vis du paludisme et décrit les facteurs associés à l'automédication et à la mauvaise observance du traitement antipaludique. L'automédication était fréquente, basée majoritairement sur la consommation d'ACT. L'observance était médiocre, notamment en cas d'automédication. L'accès aux soins restait difficile, notamment lorsque les orpailleurs étaient en Guyane lors de l'accès palustre.

Les données de résistance *in vitro* n'ont détectée aucune mutation sur le gène K13 de *P. falciparum* sur 32 des 55 échantillons qui ont pu être analysés, du fait de la faible parasitémie. La technique de RSA montrait cependant une diminution de la sensibilité à l'artémisinine pour un isolat, mais qui n'a pas été reproductible. Toutefois les marqueurs associés à la résistance de *P. falciparum* en Amérique pourraient être différents de ceux observés en Asie du Sud-Est. La méthodologie de l'étude, transversale, ne permettait pas de mettre en corrélation ces résultats *in vitro* avec des données cliniques.

Bien que les données de chimiorésistance *in vitro* doivent être considérées avec précaution, les données comportementales montraient que les facteurs associés à l'émergence de résistance, - l'automédication et la mauvaise observance -, sont présents dans cette population. Cette crainte est donc bien réelle et nécessite des actions ciblées et rapides. La discussion de l'article propose des pistes pour la mise en œuvre de stratégies d'action basées sur ces résultats.

L'article a été soumis au Journal of Antimicrobial Chemotherapy, une des principales revues internationales sur la recherche antimicrobienne. Son lectorat large comprend des industriels pharmaceutiques publics et privés mais également des décisionnaires d'instances de santé publique.

Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: a highway towards artemisinin resistance

Running title: Malaria self-medication and resistance

Authors : M. Douine¹², Y. Lazrek³, D. Blanchet⁴, S. Pelleau³, R. Chanlin⁴, F. Corlin¹, L. Hureau¹, B. Volney³, H. Hiwat⁵, S. Vreden⁶, F. Djossou²⁷, M. Demar²⁴, M. Nacher¹², L. Musset³

Corresponding author: Maylis Douine

Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane (Inserm 1424)

Cayenne Hospital

Rue des Flamboyant, BP 6006

97306 Cayenne cedex

French Guiana

Email: mdouine@yahoo.fr

Phone number: +594 594 39 53 88 Fax: +594 594 39 48 72

¹ Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane (Inserm 1424), Cayenne Hospital, French Guiana

² Epidemiology of Tropical Parasitoses, EA 3593, Université de Guyane, Cayenne, French Guiana

³ Laboratoire de Parasitologie, WHO Collaborating Center for Surveillance of Anti-Malarial Drug Resistance, Centre National de Référence du Paludisme, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, French Guiana

⁴ Academic Laboratory of Parasitology - Mycology, Cayenne Hospital, Cayenne, French Guiana

⁵ Ministry of Health, Malaria Program, Paramaribo, Suriname

⁶ Foundation for Scientific Research Suriname (SWOS), Paramaribo, Suriname

⁷ Infectious and Tropical Diseases Department, Cayenne Hospital, Cayenne, French Guiana

Abstract

Background

Malaria is endemic in French Guiana (FG), in South America. Despite the decrease of cases in the local population, illegal gold miners are very affected by malaria: 22.3% of them carried *Plasmodium spp.* Self-medication seems to be very common but its modalities and associated factors have not been studied. The aim of this study is to evaluate parasite susceptibility and to document behaviors that could contribute to resistance selection in order to implement targeted actions.

Results

In 2015, 421 illegal gold miners working in FG were included. Most of them were Brazilian (93.8%), with 70.5% of men. During the last malaria attack, 45.5% got tested for malaria and 52.4% self-medicated, mainly with artemisinin derivatives (90%). Being in FG during the last

malaria attack was the main factor associated to self-medication (AOR=22.1). This suggests that access to malaria diagnosis in FG is particularly difficult for Brazilian illegal gold miners compared to Brazil or Suriname. Treatment adherence was better for persons who get tested. None of 32 samples with *P. falciparum* revealed mutation on the Pfk13 gene, but one showed a resistance profile to artemisinin derivatives *in vitro*.

Conclusion

The risk factors for the selection of resistance are well known and this study showed that they are present in French Guiana with people who self-medicated with poor adherence. To avoid the emergence of artemisinin resistance, actions should be implemented among this specific population to improve the access to diagnosis and treatment, limiting false beliefs, and promoting individual protection from the vectors.

Keywords: Malaria, gold mining, French Guiana, artemisinin resistance, self-medication, treatment adherence

Background

Malaria is a major parasitic illness in the world, with 198 million cases and 584,000 deaths in 2014 (1). In French Guiana (FG), a French overseas territory located on the Guiana Shield in South America, malaria is endemic (2). Great efforts have been made to control malaria in the region. In Suriname, the number of cases decreased drastically (3) as in local villages in French Guiana (4). But in this territory, mainly covered by Amazonian forest, the soil is rich in gold. In addition to the legal mining industry, 8 to 10 thousand illegal gold miners, mainly Brazilian, work illegally in the forest (5). They have difficult life conditions with poor hygiene and exhausting work which lead to poor health. Deforestation and still water pools favor mosquito proliferation, and notably *Anopheles darlingi*, the main malaria vector. In 2015, on the west part of French Guiana, molecular diagnosis showed 22.3% of illegal gold miners carried *Plasmodium spp.*, 84% of whom were asymptomatic (6). In 2014, in a specific gold mining site near Maripa Soula, 48.5% of gold miners were *Plasmodium spp.* positive by PCR (7). This indicated that although malaria in local populations keeps decreasing, it remains hyperendemic in this specific population in French Guiana. Medical care is free in the Health Centers located on the territory but the remoteness of the mines and the fear of law enforcement hamper effective access to care for miners. A first study among this population in Suriname and French Guiana has shown that self-medication with artemisinin derivatives seemed to be very common, with poor treatment adherence (8). But self-medication modes and factors associated with it have not been studied specifically in French Guiana despite access to care differences between those two countries. This frequent self-medication threatens the efficacy of artemisinin derivatives. Historically, antimalarial drug resistance emerged independently, in South-East Asia and in the Amazon region, as it happened for chloroquine resistance in the 1960's (9,10). Artemisinin resistance appeared about 10 years ago in South East Asia and now concerns five countries in the Mekong Region (11–13). The main known factors contributing to antimalarial

drug resistance are: poor treatment adherence (quantity or treatment duration), poor quality of drugs and drug pressure with monotherapy (14,15). The transborder context between Suriname, Brazil and French Guiana, with movements of precarious populations in remote areas, challenges malaria control in this area (16). Several parameters are used to characterize artemisinin resistance. *In vivo*, the persistence of parasites in the blood more than three days after treatment or a delayed parasite clearance time are indicators (17). *In vitro*, the survival rate of ring-stage parasites that have been exposed for 6 hour to dihydroartemisinin (DHA) is the best phenotyping method to identified a decrease of parasite susceptibility to DHA (18). Finally in 2013, some mutations in the *pfK13* gene have shown to be associated with an increased parasite clearance time in isolates from South-East Asia (19).

The objectives of this study were to describe the behaviors of illegal gold miners working in French Guiana when they had a malaria attack; to evaluate factors associated with self-medication and with poor treatment adherence; and to characterize artemisinin resistance of the associated parasites.

Methods

A cross-sectional multicentric observational study was conducted in 2015 between January 1st and June 30th. Illegal gold miners were recruited using a “snow-ball sampling” on « resting sites », areas where they go for rest, supplies or medical care. These sites were spread along the Suriname-French Guiana border on the Maroni river.

Inclusion criteria were: working on a gold mining site in FG; being at the resting site for less than seven days; being over 18 years of age; and obtaining informed consent. A questionnaire collected socio-demographic data, knowledge, attitudes and practice in gold miners concerning malaria (KAP study). A rapid diagnostic test was performed on the field and malaria treatment

was given if the test was positive. A blood sample was performed for further analysis and sent to the National Reference Center for Malaria for biological investigations. If the thin smear was positive for *Plasmodium falciparum*, parasites were phenotyped regarding drug resistance using the standard isotopic method and the ring survival assay (RSA) (18,20). DNA was extracted from 200µL of whole blood with the QIAamp[®] DNA kit (Qiagen). The *pfK13* gene was amplified and sequenced using the Sanger method (19).

Data were analyzed with Stata12 software (StataCorp[®] College Station, Texas). Data from the KAP study were analyzed using Multiple Correspondence Analysis (MCA) in order to reduce the dimension of the variables. Ascending Hierarchical Classification (AHC) was used to define cluster with similar characteristics; individuals were grouped in clusters using variables selected from the MCA, namely those with higher weights on MCA. Bivariate analysis was done using Qui-Squared or t-Student tests depending on the type of data. Variables with a p-value < 0.20 in bivariate analysis were included in a multivariate logistic regression to identify factors associated with self-medication and poor treatment adherence. The goodness of fit of the logistical regression was analysed with the Hosmer and Lemeshow test. All statistical analysis considered a 5% significance level.

The study was approved by the Comité d'Evaluation Ethique de l'Inserm, Process n°14-187 (IRB00003888 FWA00005831). The database was anonymized and declared to the Commission Nationale Informatique et Libertés.

Results

Study population

From January to June 2015, 421 illegal gold miners were included in the study. The mean age was 37.7 years (18-62) and 70.5% were men. Most of them (93.8%) were born in Brazil and they worked in 67 different mining sites.

Malaria knowledge and protection

Malaria was mentioned in the top 3 health problems at mining sites by 84.8% of interviewed people. The mode of transmission was well known: 91.4% mentioned the mosquito but 3.3% mentioned living near dirty water or 3.3% in a dirty environment, or 1.6% drinking bad water. One hundred twenty eight (30.4%) considered that it was better to take treatment even if the malaria test was negative, 11.2% that treatment could be stopped when feeling better and 8.5% that malaria could be cured without treatment. Most of them (95.7%) thought that malaria kills. French malaria treatment was considered better than Surinamese treatment for 93% of them, and better than Brazilian treatment for 84%. The majority of interviewed people (85.5%) could mention three or more malaria symptoms.

Considering malaria protection, 18% declared protecting themselves from malaria always or often, but 54.8% never. The modes of protection were: mosquito nets (29%), mosquito repellants (21.6%), wearing long clothes (2.1%) and living far from dirty water (1.2%). However, only 15.7% declared having slept under a mosquito net the last night at the mining camp, of which 19.7% were insecticide-treated nets. The main reasons for not using a mosquito net were: did not have any (63.4%), uncomfortable (19.1%), destroyed by French Army (10.4%), too constraining (7.9%), useless (5.6%) and hampered flight when the military raided the camp (3.4%). A malaria chemoprophylaxis was used by 6.4% of interviewed people, mainly with Artecom® (DHA-piperaquine-trimethoprim + primaquine single dose).

Past malaria history and behaviors

Forty five persons (10.7%) declared never having had malaria. Among the 376 people with a declared past history of malaria, sex, age and place of birth did not differ from the total population. Most of them (66.2%) declared having had more than seven malaria attacks, and 24.2% three or less. The median time to the last malaria attack was two years before [IQ range: 6 months - 6 years]. During the last malaria attack, 52.4% (N=197) self-medicated with

antimalarial drugs, 45.5% (N=171) got tested for malaria, 1.3% (N=5) used medicinal plants and 0.8% (N=3) declared having done nothing, without statistical difference between groups for socio-demographic variables. When only considering people having had a last malaria attack less than two years ago, 66% took the whole treatment and 66.5% self-medicated, compared to 86.7% and 39.3% for those who got malaria more than two years ago, respectively ($p < 0.001$ for both). Behavior also varied with the place of the last malaria attack: 66% of self-medication if in French Guiana, 28% if in Suriname and 7% if in Brazil ($p < 0.001$).

Malaria testing

For persons who got tested (N=171), the place of malaria test depended on the country where the malaria attack occurred. If it occurred in Brazil (N=56) or Suriname (N=18), people got tested in these countries. But if it occurred in French Guiana (N=86), 47.7% went to Suriname to get tested (33 persons to health center, 8 to Malaria Service Deliverers (MSD)), 37.2% to a French health center, and 12.8% went back to Brazil. The two other persons (2.3%) declared having being tested by Surinamese MSD at the mining site in French Guiana. Easy accessibility was the main reason declared for choosing a place for malaria diagnosis and treatment (85.9%). Care was free for 87.7% of the surveyed miners. Treatment effectiveness was felt as good for 93.6% persons, and 90.1% declared having taken the complete treatment course.

Self-medication

Among interviewed persons, the majority of those who took self-medication (N=197) bought antimalarial drugs directly on the mining site (80.7%), or got it from friends or family (6.1%). Ninety percent (N=178) of antimalarial drugs contained artemisinin derivatives, of which 93.8% were Artecom®. Most of the time (85.1%), the treatment was paid in gold, 1 to 3 grams, which corresponds to 30 to 90 USD. Treatment effectiveness was considered good for 68% of the persons but insufficient for 23.9%. One hundred and twenty (60.9%) declared having taken the whole treatment. The majority of people (93.4%) declared that self-medication resulted

from the distance to reach malaria testing structures. After multivariate analysis, the main variables significantly associated with self medication were mainly being in FG during the last malaria attack (AOR=22.1) and being born in Brazil (AOR=10.74) (table 1).

Factors associated with poor adherence

Good treatment adherence was statistically different between persons who got tested (91.7%) and those who self-medicated (62.2%) ($p < 0.001$). The main factors associated with poor adherence were self-medication (AOR=6.03) and thinking that it is better to take a treatment even if the malaria test is negative (AOR=2) (table 2).

Multiple correspondence analysis

Two-dimensional projection of the four-dimensional correspondence analysis shows malaria behaviors on the first axis, with the opposition between self-medication and malaria testing. The second axis describes malaria knowledge with on the positive coordinate inadequate malaria knowledge. Dimension 1 plus 2 displayed 81% of the variance. The smaller the distance between points, the stronger was their association. Thus, self-medication, poor adherence, more than four malaria attacks, and the last malaria attack in the past two years were associated, as well as the opposite modalities (Cf figure).

Two clusters of persons were defined according to AHC. The first one regrouped people declaring a past history of three or less malaria attacks, the last one occurring more than two years ago, for which they got tested and medicated with a good treatment adherence. They did not consider malaria as a major health problem and had inadequate knowledge of the malaria transmission pathway. The second opposite cluster regrouped people declaring more than four malaria attacks, the last one more recently (less than two years ago), for which they self medicated with a poorer adherence. They considered malaria as a major health problem and were well aware of the role of the mosquito in the transmission. Sociodemographical data did not differ between the two clusters (Cf table 3).

Impact of self-medication on artemisinin resistance

Among all 421 miners included, 94 were diagnosed positive by PCR for *Plasmodium spp* carriage including 55 *P. falciparum* cases. Among these *P. falciparum* samples, the low parasite density allowed a successful analysis of the *pfK13* gene in 32 samples (58%). None of them revealed mutation in the propeller part of the gene.

Six *P. falciparum* samples were successfully phenotyped using the RSA method. Five out of six exhibited a 0% survival rate. The last one exhibited a survival rate of 2.70% above the resistance threshold of 1%. This result has not been confirmed by a second analysis (survival rate at 0%). However this isolate was also associated with an *in vitro* susceptibility (IC₅₀) to artemether of 14.18 nM. This value is considered to be higher than the decreased susceptibility threshold of 12nM. Therefore, those two methods suggest a resistance profile for this isolate parasite to artemisinin derivatives. These parasites were isolated from a 28 years old Brazilian man who took one pill of Artecom® 4 days before the sampling for malaria symptoms.

Discussion

Frequent self-medication linked to difficult access to care in French Guiana

This study showed that self-medication is very common in illegal gold miners working in FG: 53.7% resorted to self-medication for the last malaria episode. These results confirm the ones previously observed in a specific mining site in FG (7).

The multivariate analysis shows that health-seeking behavior depends on which country gold miners worked in: being in FG during the last malaria attack was the main factor associated with self-medication. This suggests that access to malaria diagnosis in this country is particularly difficult for Brazilian illegal gold miners compared to Brazil or Suriname. The main reason given by gold miners was the remoteness of the health care centers (93.4% versus 64% in the Surinamese survey). Actually, in Suriname, Malaria Service Deliverers procure

malaria diagnostic tests and treatment for free everywhere on the Surinamese territory, even in gold mining areas, with the program “Looking for Gold, Finding Malaria” (3,21). In Suriname, 50% of gold miners declared having used self-medication during the past 18 months in 2013, but these results included people working in Suriname and in FG, without differentiation. Therefore, it was not representative for the specific behavior of gold miners in Suriname (8). Thus, even if healthcare is free for everyone in FG, in practice it is difficult to reach these care structures for illegal gold miners who often live days away by boat.

Self-medication was also linked to personal malaria history: the more people had experienced malaria, the more they self treated. This link could also be explained by a general behavior which associates: disregarding health issues, not protecting themselves from malaria and not seeking for medical care. We could assume that the acquire knowledge about treatment after the first malaria attack could facilitate self-medication for future malaria crisis. Malaria treatment misconceptions were also associated with self-medication. This emphasizes the necessity to reinforce public health messages bound to this specific population.

Self-medication is quasi-exclusively associated with ACT intake

The majority of the drugs used in self-medication are artemisinin based combination therapies (ACT) (90%). This is concordant with what was observed in Suriname (96.1%) (8). Treatment was mainly Artecom®, produced by a Chinese firm, Tonghe Pharmaceutical Co.Ltd (Congqing, China). This drug had good efficacy and tolerance in Africa and Asia (22,23). However, Artecom® present some weaknesses as the DHA dose that could varied and the absence of information about the dose of the primaquine includes in the tablet in the Guiana Shield (24,25). The package leaflet of Artecom® bought in the forest during the study mentions the regimen in English and French (two pills twice a day for two days) which is not understandable for most Brazilian people. Finally, the package indicated “protect from light

and keep in dry and cool place”, which is probably not feasible in illegal gold mining sites in the Amazonian forest.

Malaria treatment adherence better when it is cheap and delivered by health workers

It is difficult to really evaluate adherence, generally based on self-reports or pill counts (21,22). In this study, the question “did pills remain when you have stopped the treatment?” was used to allow comparison with the results from the Surinamese anthropological study (8). A Brazilian study in the Amazon basin found a difference between self-reported non-adherence and pill counts (12.2% versus 21.8%) (23). But in Tanzania, the comparison of declared adherence to adherence estimated through “smart blister packs” (Coartem® tablets with microchip recording pills push out date and time (24)) showed very similar results (64% of complete adherence versus 67%). Studies assessing adherence refer to a current malaria attack. But in this study, the behavior concerned the last malaria attack which occurred at a median time of two years before. When the last malaria attack occurred so long ago, people declared getting tested and having taken the complete malaria treatment more often. It might be due to a memory bias, leading to embellishment of the reality, and thus malaria diagnosis and treatment adherence might have been overestimated. Self-medication and poor adherence could therefore be even more frequent than reported (25).

Treatment adherence was significantly better when treatment was given after getting a malaria test (91.7% versus 62.2% if self-medication). This suggests that there was a real impact of getting tested and having malaria treatment with explanations from health workers. In the Surinamese study, the same results were found with 78.9% of the miners who declared having completed the treatment when given from a health worker compared to 40.2% when self-medicated (8). In 2015, a meta-analysis observed a higher level of adherence to ACT in the public sector than in the retail sector (76% versus 45%) (21). This could be explained by the

fact that in the public sector, ACTs are given for free with instructions by the health workers whereas informal drug stores dispense a presumptive malaria treatment without clear instructions. A study in Uganda in 2016 reinforce this idea as it found no association between testing and treatment adherence as soon as the treatment sent by shop vendors was associated with treatment information (26). Beside the lack of treatment information, the high cost of the treatment on the black market is another factor for poor adherence. In fact, ACTs cost 1 to 3 grams of gold, when miners gain about 10 to 15 grams per week (27). Therefore, most people declare stopping the treatment as soon as they feel better, and keep pills for the next malaria episode. Thus, easy availability (for free or at a low price) and explanation from health workers might explain the association between malaria test and adherence.

In the literature, the other factors associated with poor adherence are: having 2 or more malaria attacks (23), dose frequency and length of therapy (22), side effects (28), literacy, exact number of pills given, more than one day delay in seeking treatment and living in a low transmission area (21). The first factor was not statistically associated with adherence in this study and the others were not specifically investigated.

Putative emergence of artemisinin resistance in the parasite population of French Guiana

This high level of self-medication raises the concern of selection for drug resistant parasites. In Guyana, 5% of the isolates collected in 2010 carried the C580Y *pfK13* mutation (29). Since then, no other mutations associated with artemisinin resistance in South East Asia have been observed on the Shield (30). Phenotyping methods identified one putative resistant isolate with a survival rate above the threshold. However, this result was not confirmed despite the conformity of the quality control (Cambodian strains). Therefore we could speculate that these parasites exhibited a transitory stage of resistance/tolerance that is not stable through time and

not necessarily associated with mutations on the *pfK13* gene. This phenotype could have been lost during *in vitro* multiplication (31). Therefore, resistance parameters to characterized parasite resistance to artemisinin in South America still need to be validated.

Whether artemisinin resistance already emerged or not, there is an urgent need for actions

Malaria resistance is a threat for global health throughout the world (32). The risk factors for selection of resistance are well known and this study showed that they are present in French Guiana with people who self-medicated themselves with poor adherence. Additionally, the quality of the drug could be altered by the living conditions and the poor storage conditions. Parasite phenotyping suggested that the first step of resistance selection is reached with some parasites exhibiting transitory step on the path of resistance.

Therefore, it is urgent to address the problem based on the data provided by the scientific evidence (the present study as well as (6–8)). To limit self-medication and poor observance, it would require improving the access to diagnosis and free or even cheap medication delivered with instructions for use. It would also require limiting false beliefs: one third of interviewed people thought that it was better to take a treatment even if the malaria test was negative and 6.4% used ACT as chemoprophylaxis. Beside treatment improvement, individual protection from the vectors in these areas of high transmission is crucial and the distribution of insecticide-treated nets should be improved. Gold miners are easily accessible on resting sites and are concerned about their health. Public health actions in cooperation with Suriname and Brazil should be considered to reduce malaria transmission and limit the risk of emergence of artemisinin resistance; which would have disastrous sanitary and economical consequences well beyond French Guiana (32).

Acknowledgements

We thank Claude Flamand and Maria do Rosário O. Martins for helpful discussions about statistical analysis.

Transparency declarations

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was funded by European Funds for Regional Development (Feder), N° Presage 32078, and benefited from funding from Santé Publique France (French Ministry of Health). The Funding bodies had no role in the study or the publication process.

REFERENCES

1. World Health Organization. Malaria in the World 2015 [Internet]. World Health Organization; 2015 p. 28. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/160460/1/WHO_HTM_GMP_2015.2_fre.pdf?ua=1&ua=1&ua=1
2. Musset L, Pelleau S, Girod R, Ardillon V, Carvalho L, Dusfour I, et al. Malaria on the Guiana Shield: a review of the situation in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. août 2014;109(5):525-33.
3. Hiwat H, Hardjopawiro LS, Takken W, Villegas L. Novel strategies lead to pre-elimination of malaria in previously high-risk areas in Suriname, South America. *Malar J*. 2012;11:10.
4. Ardillon V, Eltges F, Chocho A, Chantilly S, Carvalho L, Flamand C, et al. [Evolution of the epidemiological situation of malaria in French Guiana from 2005 to 2011]. *Bull Veille Sanit - Cire Antill-Guyane*. févr 2012;1-2:5-11.
5. Guiana P of F. [Fight against illegal gold mining in French Guiana] [Internet]. Prefecture of French Guiana; 2014 août. Disponible sur: <http://www.guyane.pref.gouv.fr/Publications/Etudes-sur-la-Guyane/Lutte-contre-l-orpaillage-illegale-Bilan-et-actions/%28language%29/fre-FR>
6. 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.

7. Pommier de Santi V, Djossou FCL, Barthes N, Bogreau HC, Hyvert G, Nguyen C, et al. Malaria Hyperendemicity and Risk for Artemisinin Resistance among Illegal Gold Miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis.* mai 2016;22(5):903-6.
8. Heemskerk M, Duijves C. Study on the knowledge, attitudes and practices of malaria and malaria treatment in the small-scale gold mining sector in Suriname. Submitted to the US Agency for International Development by the Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services (SIAPS) Program.; 2013.
9. Packard RM. The origins of antimalarial-drug resistance. *N Engl J Med.* 31 juill 2014;371(5):397-9.
10. D'Alessandro U, Buttiens H. History and importance of antimalarial drug resistance. *Trop Med Int Health.* nov 2001;6(11):845-8.
11. Phompradit P, Muhamad P, Wisedpanichkij R, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Four years' monitoring of in vitro sensitivity and candidate molecular markers of resistance of Plasmodium falciparum to artesunate-mefloquine combination in the Thai-Myanmar border. *Malar J.* 2014;13:23.
12. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. *N Engl J Med.* 30 juill 2009;361(5):455-67.
13. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. *N Engl J Med.* 31 juill 2014;371(5):411-23.
14. Gatton ML, Martin LB, Cheng Q. Evolution of Resistance to Sulfadoxine-Pyrimethamine in Plasmodium falciparum. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2004;48(6):2116-23.
15. White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest.* 15 avr 2004;113(8):1084-92.
16. Wangdi K, Gatton ML, Kelly GC, Clements AC. Cross-border malaria: a major obstacle for malaria elimination. *Adv Parasitol.* juin 2015;89:79-107.
17. Fairhurst RM, Nayyar GML, Breman JG, Hallett R, Vennerstrom JL, Duong S, et al. Artemisinin-Resistant Malaria: Research Challenges, Opportunities, and Public Health Implications. *Am J Trop Med Hyg.* 1 août 2012;87(2):231-41.
18. Witkowski B, Amaratunga C, Khim N, Sreng S, Chim P, Kim S, et al. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria in Cambodia: in-vitro and ex-vivo drug-response studies. *Lancet Infect Dis.* déc 2013;13(12):1043-9.
19. Arieu F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Nature.* 2 janv 2014;505(7481):50-5.
20. Le Bras J, Deloron P, Ricour A, Andrieu B, Savel J, Coulaud JP. Plasmodium falciparum: drug sensitivity in vitro of isolates before and after adaptation to continuous culture. *Exp Parasitol.* août 1983;56(1):9-14.
21. Yakasai AM, Hamza M, Dalhat MM, Bello M, Gadanya MA, Yaqub ZM, et al. Adherence to Artemisinin-Based Combination Therapy for the Treatment of Uncomplicated Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Med.* 2015;2015:189232.
22. Yeung S, White NJ. How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. *Trop Med Int Health.* févr 2005;10(2):121-38.

23. Osorio-de-Castro CGS, Suárez-Mutis MC, Miranda ES, Luz TCB. Dispensing and determinants of non-adherence to treatment for non complicated malaria caused by *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* in high-risk municipalities in the Brazilian Amazon. *Malar J* [Internet]. déc 2015 [cité 12 sept 2016];14(1). Disponible sur: <http://www.malariajournal.com/content/14/1/471>
24. Bruxvoort K, Festo C, Cairns M, Kalolella A, Mayaya F, Kachur SP, et al. Measuring Patient Adherence to Malaria Treatment: A Comparison of Results from Self-Report and a Customised Electronic Monitoring Device. *PloS One*. 2015;10(7):e0134275.
25. Amon J, Brown T, Hogle J, MacNeil J, Magnani R, Mills S, et al. Behavioral Surveillance Surveys, BSS. Guidelines for repeated behavioral surveys in populations at risk of HIV. USAID. 2000;350.
26. Saran I, Yavuz E, Kasozi H, Cohen J. Can Rapid Diagnostic Testing for Malaria Increase Adherence to Artemether-Lumefantrine?: A Randomized Controlled Trial in Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. avr 2016;94(4):857-67.
27. Le Tourneau FM. Les orpailleurs clandestins de Guyane française. Premier rapport d'étape dans l'étude FAG/CNRS. CNRS; 2016 sept.
28. Siddiqui MR, Willis A, Bil K, Singh J, Mukomena Sompwe E, Ariti C. Adherence to Artemisinin Combination Therapy for the treatment of uncomplicated malaria in the Democratic Republic of the Congo. *F1000Research*. 2015;4:51.
29. Chenet SM, Akinyi Okoth S, Huber CS, Chandrabose J, Lucchi NW, Talundzic E, et al. Independent Emergence of the *Plasmodium falciparum* Kelch Propeller Domain Mutant Allele C580Y in Guyana. *J Infect Dis* [Internet]. 21 déc 2015; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690347>
30. Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, et al. A Worldwide Map of *Plasmodium falciparum* K13-Propeller Polymorphisms. *N Engl J Med*. 23 juin 2016;374(25):2453-64.
31. Hastings IM. Complex dynamics and stability of resistance to antimalarial drugs. *Parasitology*. mai 2006;132(Pt 5):615-24.
32. Lubell Y, Dondorp A, Guerin PJ, Drake T, Meek S, Ashley E, et al. Artemisinin resistance--modelling the potential human and economic costs. *Malar J*. 2014;13:452.

Figure: Illegal gold miners behaviors towards malaria in French Guiana, analyzed with Multiple Correspondence analysis

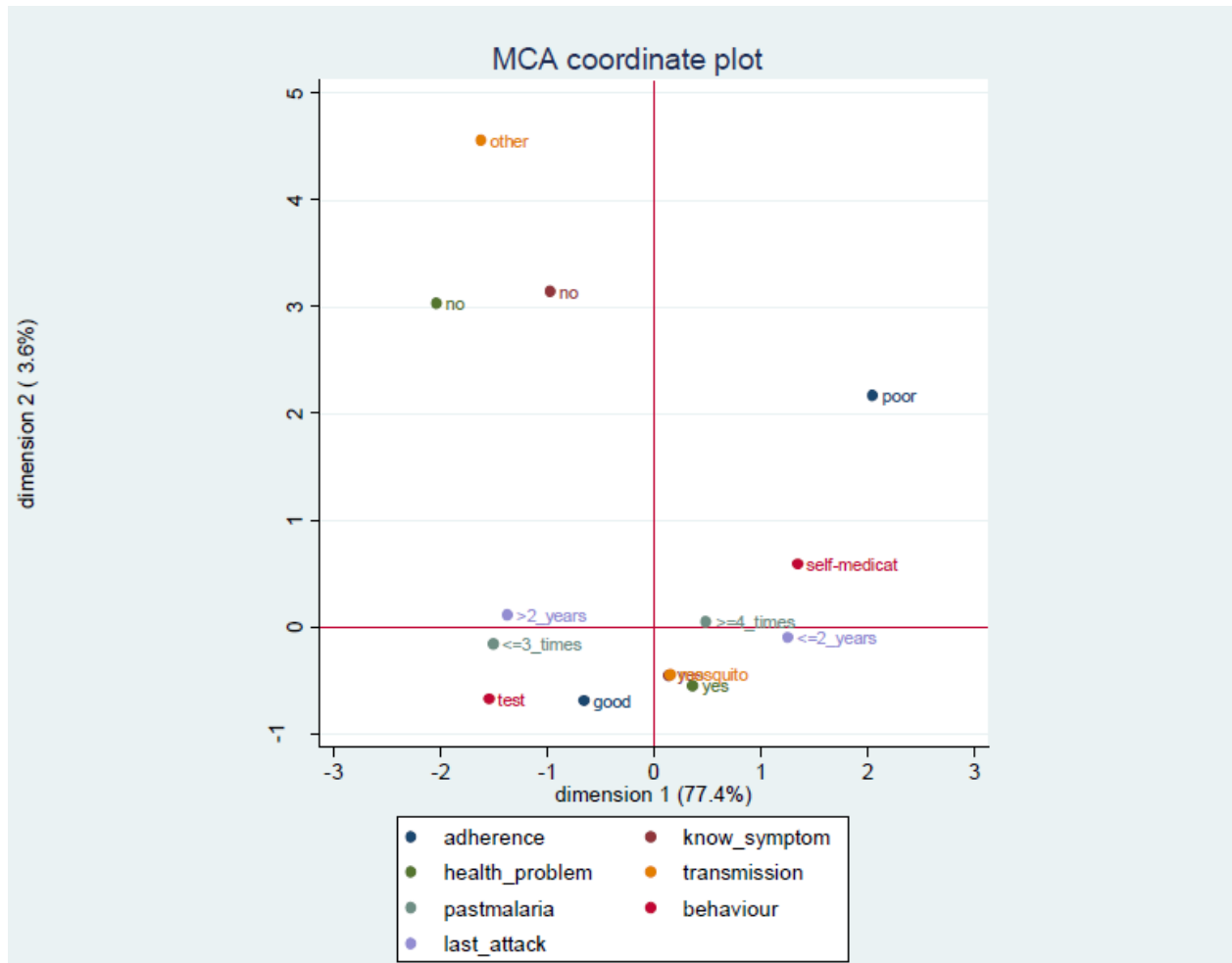


Table 1: Logistic regression model for factors associated with self-medication in illegal gold miners working in French Guiana, 2015

	Self-medication n (%)	Univariate analysis OR [CI 95%]	<i>p</i> ^b	Multivariate analysis ^a AOR [CI 95%]	<i>p</i> ^b
Socio-demographic characteristics					
age^c					
<= 38 years	98 (55.06)	1	0.739	1	0.384
> 38 years	104 (53.33)	0.99 [0.98-1.01]		0.99 [0.97-1.01]	
sex^c					
female	57 (56.44)	1	0.59	1	0.770
male	145 (53.31)	0.88 [0.56-1.40]		1.09 [0.61-1.96]	
country of birth					
other than Brazil	3 (14.29)	1	<0.001	1	<0.001
Brazil	199 (56.53)	7.8 [2.26-26.98]		10.74 [2.82-40.82]	
countries of work the last three years^d					
FG ^e and others	47 (40.87)	1	<0.001	1	0.016
FG ^e only	155 (60.08)	2.18 [1.39-3.41]		2 [1.14-3.55]	
Attitude and knowledge					
malaria is a major health problem^f					
no	19 (34.55)	1	0.001		
yes	183 (57.55)	2.57 (1.41-4.67)			
better to treat even if test negative^g					
no	133 (50.57)	1	0.031	1	0.039
yes	69 (62.73)	1.64 [1.04-2.59]		1.82 [1.03-3.22]	
malaria stays all life^h					
no	148 (51.57)	1	0.065		
yes	54 (62.79)	1.58 [0.97-2.60]			
cure without treatmentⁱ					
no	180 (52.63)	1	0.046	1	0.036
yes	22 (70.97)	2.2 [0.98-4.92]		3.19 [1.08-9.46]	
protection against mosquitoes					
sometimes/never	177 (56.19)	1	0.066		
always/often	25 (43.10)	0.59 [0.34-1.04]			
clinical data					
past history of malaria					
<=3 malaria attacks	30 (32.97%)	1	<0.001	1	0.005
>= 4 malaria attacks	172 (60.99)	3.18 [1.93-5.23]		2.47 [1.31-4.64]	
date of last malaria attack					
<=2 years	130 (67.01)	1	<0.001	1	0.028
> 2 years	72 (40.22)	0.97 [0.96-0.98]		0.98 [0.97-1)	
place when last malaria attack					
Brazil	4 (6.67)	1	<0.001	1	
French Guiana	188 (68.61)	30.60 [10.75-87.11]		22.1 [7.39-66.04]	<0.001
other	10 (25.64)	4.82 [1.39-16.74]		6.11 [1.60-23.4]	0.008
<i>Plasmodium spp.</i> PCR					
negative	162 (56.64)	1	0.081	1	0.002
positive	40 (45.98)	0.65 [0.40-1.05]		0.37 [0.20-0.68]	

a Hosmer-Lemeshow test: p=0,507

b obtained from the likelihood ratio test

c age and sex were forced

d countries were people worked for gold mining the last three years

e French Guiana (FG)

f considering malaria as a major health problem on mining sites

g thinking that it is better to take a malaria treatment even if the malaria test is negative, just to be sure

h thinking that malaria stay the all life in the body

i thinking that malaria can be cure without treatment

Table 2: Factors associated with poor malaria treatment adherence in illegal gold miners working in French Guiana, 2015

	Poor adherence n (%)	Univariate analysis		Multivariate analysis ^a	
		OR [CI 95%]	<i>p</i> ^b	AOR [CI 95%]	<i>p</i> ^b
Socio-demographic characteristics					
sex^c					
female	29 (29.59)	1	0.142	1	0.184
male	58 (22.05)	0.67 [0.40-1.14]		0.67 [0.37-1.21]	
age^c					
<= 38 years	52 (30.23)	1	0.009	1	0.005
> 38 years	35 (18.52)	0.52 [0.32-0.86]		0.97 [0.95-0.99]	
work time in gold mining					
<= 10 years	56 (27.72)	1	0.068		
> 10 years	31 (19.50)	0.99 [0.98-1.01]			
Attitude and knowledge					
better to treat even if test negative^d					
no	51 (19.92)	1	0.004	1	0.016
yes	36 (34.29)	2.10 [1.26-3.48]		2 [1.14-3.51]	
malaria kills^e					
no	86 (24.78)	1	0.089		
yes	1 (7.14)	0.23 [0.03-1.81]			
protection against mosquitoes					
sometimes/never	78 (25.66)	1	0.097		
always/often	9 (15.79)	0.54 [0.25-1.16]			
clinical data					
past history of malaria					
<=3 malaria attacks	16 (17.98)	1	0.112		
>= 4 malaria attacks	71 (26.10)	1.61 [0.88-2.95]			
date of last malaria attack					
<=2 years	64 (34.04)	1	<0.001	1	0.003
> 2 years	23 (13.29)	0.96 [0.96-0.98]		0.98 [0.96-0.99]	
health-seeking behavior^f					
get tested	14 (8.33)	1	<0.001	1	<0.001
self-medication	73 (37.82)	6.69 [3.60-12.43]		6.03 [3.15-11.54]	
place when last malaria attack					
Brazil	4 (6.78)	1	<0.001		
French Guiana	75 (28.52)	5.48 [1.92-15.67]			
other	8 (20.51)	3.54 [0.99-12.74]			

a Hosmer-Lemeshow test: p=0,799

b obtained from the likelihood ratio test

c age and sex were forced

^d thinking that it is better to take a malaria treatment even if the malaria test is negative, just to be sure

e thinking that malaria can kill

f for the last malaria attack

Table 3: Two clusters of persons in Ascending Hierarchical Classification

	Cluster N=211 n (%)	1 Cluster N=149 n (%)	2 p
Variables included in ACH			
health-seeking behaviour			
get tested	157 (74.4)	11 (7.4)	
self-medication	54 (25.6)	138 (92.6)	<0,001
treatment adherence			
good	21 (90)	66 (55)	
poor	190 (10)	83 (44)	<0,001
date of last malaria attack			
<=2 years	87 (41.2)	100 (67.1)	
> 2 years	124 (58.8)	49 (32.9)	<0,001
malaria is a major health problem			
no	53 (25)	2 (1.3)	<0,001
yes	158 (75)	147 (98.7)	
transmission pathway			
other	32 (15.2)	0 (0)	
mosquito	179 (84.8)	149 (100)	<0,001
past history of malaria			
<=3 malaria attack	85 (40.3)	4 (2.7)	
>= 4 malaria attack	126 (59.7)	145 (97.3)	<0,001
Socio-demographic data			
sex			
female	57 (27)	40 (26.9)	
male	154 (73)	109 (73.1)	0,972
age			
<= 38 years	99 (46.9)	73 (48)	
> 38 years	112 (53.1)	76 (51)	0,698
education			
none/primary	108 (51.2)	74 (49.7)	
secondary/university	103 (48.8)	75 (50.3)	0,776
time in gold mining			
<=10 years	125 (59.2)	77 (51.7)	
> 10 years	86 (40.8)	72 (48.3)	0,154

IV. Paludisme et orpillage illégal en Guyane: un enjeu majeur de santé publique

Le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) est une publication de Santé Publique France, non indexée dans le moteur de recherche Pubmed mais en accès libre et gratuit en ligne. Cette revue en français a un large lectorat, comprenant des professionnels de santé mais également des décideurs de santé publique en France.

Cet article en français combine les résultats présentés dans les deux premiers articles en anglais et a été publié dans le BEH en mars 2017. Communiquer en français dans cette revue permettait d'informer et de sensibiliser les autorités françaises sur les enjeux du paludisme chez les orpailleurs clandestins dans la forêt amazonienne de Guyane. En effet, cette problématique est loin des priorités nationales de santé publique et peut sembler secondaire ou anecdotique vue de la métropole. Il était donc important de décrire les conséquences potentielles au niveau de la Région du Plateau des Guyanes voire de l'Amérique du Sud pour mettre en évidence la responsabilité de la France et souligner les possibilités d'action.

Ces résultats ont également été présentés sous forme de poster lors des Journées Nationales d'Infectiologie à Lille en juin 2016.

M. Douine, L. Musset, F. Corlin, S. Pelleau, L. Mutricy, D. Blanchet, F. Djossou, H. Hiwat, M. Demar, M. Nacher. Paludisme et orpillage en Guyane: une situation alarmante mais hétérogène. Journées Nationales d'Infectiologie, Lille, juin 2016.

PALUDISME ET ORPAILLAGE ILLÉGAL EN GUYANE : UN ENJEU MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE

// MALARIA AND ILLEGAL GOLD MINING IN FRENCH GUIANA: A MAJOR PUBLIC HEALTH CHALLENGE

Maylis Douine^{1,2} (maylis.douine@ch-cayenne.fr), Lise Musset³, Florine Corlin¹, Stéphane Pelleau³, Yasmine Lazrek³, Louise Mutricy¹, Antoine Adenis^{1,2}, Emilie Mosnier^{2,4}, Felix Djossou⁵, Magalie Demar^{2,6}, Mathieu Nacher^{1,2}

¹ Centre d'investigation clinique Antilles-Guyane (Inserm 1424), Centre hospitalier (CH) de Cayenne, Guyane, France

² Épidémiologie des parasitoses tropicales, EA 3593, Université de Guyane, Cayenne, Guyane, France

³ Laboratoire de parasitologie, Centre collaborateur OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques, Centre national de référence du paludisme, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane, France

⁴ Centres délocalisés de prévention et de soins, CH de Cayenne, Guyane, France

⁵ Service des maladies infectieuses et tropicales, CH de Cayenne, Guyane, France

⁶ Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie-mycologie, CH de Cayenne, Guyane, France

Soumis le 03.10.2016 // Date of submission: 10.03.2016

Résumé // Abstract

Introduction – Le nombre d'accès palustres diminue globalement en Guyane, alors que les orpailleurs travaillant sur les sites illégaux semblent particulièrement touchés par cette pathologie. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer la prévalence du paludisme dans cette population, les comportements associés ainsi que le niveau de résistance des parasites vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine.

Matériel et méthodes – Les inclusions ont eu lieu sur les sites de repli fréquentés par les orpailleurs le long du fleuve Maroni. Ont été effectués : un test de diagnostic rapide du paludisme, un questionnaire, un prélèvement sanguin pour PCR et un génotypage du gène *pfK13* pour les PCR positives à *Plasmodium falciparum*.

Résultats – De janvier à juin 2015, 421 orpailleurs ont été inclus, majoritairement des hommes (70,6%) brésiliens (93,8%). La prévalence du portage de plasmodies déterminée par PCR était en moyenne de 22,3% (IC95%: [18,3-26,3]), à 84% asymptomatiques. Les espèces identifiées étaient principalement *P. falciparum* (47,9%) puis *P. vivax* (37,2%), plus 10,6% de co-infections. Lors du dernier accès palustre, 52,4% des orpailleurs avaient eu recours à l'automédication, majoritairement avec des dérivés de l'artémisinine (93,8%) avec une mauvaise observance (37,8%). L'analyse du gène *pfK13* n'a pas mis en évidence de mutations associées à la résistance à *P. falciparum*.

Discussion – La prévalence élevée de porteurs asymptomatiques de plasmodies constitue un réservoir important de transmission dans la région. L'utilisation massive de dérivés de l'artémisinine associée à une mauvaise observance des traitements sont des facteurs de risque d'émergence de résistance imposant des mesures rapides.

Introduction – Although official data show a global decrease of malaria in French Guiana, gold miners working on illegal sites seem particularly affected by this disease. The objectives of this study were to evaluate malaria prevalence and related behaviors in this population, and to measure the artemisinin resistance level in parasites.

Material and methods – Inclusions took place at the gold miners resting sites, spread along the Maroni River. A rapid malaria test was performed, a questionnaire and a blood sample were taken for PCR and *PfK13* genotyping for *Plasmodium falciparum* PCR positive.

Results – From January to June 2015, 421 gold miners were included, mainly men (70.6%), Brazilian nationals (93.8%). *Plasmodium* prevalence using PCR averaged 22.3% (CI95%: 18.3-26.3), of whom 84% were asymptomatic. Species were mainly *P. falciparum* (47.9%) and *P. vivax* (37.2%), more than 10.6% of co-infections. During the last malaria attack, 52.4% used self-medication with artemisinin derivatives (93.8%) and a poor treatment adherence (37.8%). *PfK13* genotyping did not reveal any mutation associated with *P. falciparum* resistance.

Discussion – The high prevalence of asymptomatic carriers constitutes a huge reservoir for malaria transmission in the region. Massive use of artemisinin derivatives associated with poor treatment adherence are factors that may contribute to the emergence of artemisinin resistance. Actions are urgently needed to limit this risk.

Mots-clés : Paludisme, Orpillage, Guyane, Prévalence, Artémisinine

// **Keywords**: Malaria, Gold mining, French Guiana, Prevalence, Artemisinin

Introduction

Le paludisme est endémique en Guyane, département français d'outre-mer situé sur le Plateau des Guyanes, entre le Suriname et le Brésil. Si le littoral,

regroupant la majorité de la population guyanaise, est épargné par cette pathologie, il n'en va pas de même pour les populations autochtones vivant sur les fleuves frontières de l'Oyapock et du Maroni. Ces zones situées au cœur de la forêt amazonienne

sont habitées majoritairement par des Amérindiens et des Noirs Marrons, qui sont les plus touchés par le paludisme. Grâce, entre autres, à la généralisation des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine (ACT) et à la distribution massive de moustiquaires, le nombre de cas déclarés de paludisme a chuté ces dix dernières années, passant de 4 479 cas en 2005 à 434 en 2015, dont 80% de *Plasmodium vivax* et 20% de

*P. falciparum*¹. Cependant, une population isolée semble particulièrement touchée par le paludisme en Guyane : les orpailleurs en situation irrégulière. Le sol guyanais, riche en or, attire les orpailleurs, notamment depuis la flambée du cours de l'or dans les années 1980. Majoritairement Brésiliens, ils vivent et travaillent clandestinement au cœur de la forêt. De nombreux cas de paludisme sont notifiés chez des militaires intervenant sur ces sites lors des opérations de lutte contre l'orpaillage clandestin, malgré les mesures prophylactiques². Les cas notifiés à la plateforme de veille sanitaire de l'Agence régionale de santé ont souvent pour origine probable de contamination la « forêt ». Cependant, en cas de suspicion de paludisme, tous les orpailleurs ne consultent pas dans le système de soins guyanais et ne sont donc pas recensés par le système de surveillance.

L'offre de soins en Guyane regroupe trois hôpitaux dans les villes du littoral ainsi que des Centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS) dans les villages de l'intérieur de la Guyane, situés en majeure partie au niveau des fleuves frontières Maroni et Oyapock. Or, l'éloignement des sites d'orpaillage (jusqu'à 3 ou 4 jours de marche ou de pirogue) ainsi que la peur des forces de l'ordre limitent l'accès aux soins pour les orpailleurs en situation irrégulière. Par ailleurs, des antipaludiques, notamment des ACT, sont vendus au marché noir sur ces sites illégaux³. La généralisation des ACT à l'échelle mondiale depuis 2006, du fait de leur bonne efficacité, a ravivé les espoirs d'élimination du paludisme. Ainsi, l'Organisation mondiale de la santé a ébauché une nouvelle stratégie de lutte mondiale contre le paludisme pour 2016-2030⁴ et, plus localement, les pays du Plateau des Guyanes visent à l'élimination du paludisme à *Plasmodium falciparum* le plus rapidement possible, ceci pour éviter l'apparition et la dispersion de parasites résistants aux dérivés de l'artémisinine et plus globalement aux ACT. En effet, de tels parasites ont déjà émergé en Asie du Sud-Est et il est très difficile de limiter leur dispersion⁵. Pour être efficaces et performants, les programmes de lutte contre le paludisme dans la région du plateau des Guyanes doivent s'appuyer sur des données épidémiologiques précises. Les objectifs de cette étude étaient :

- d'évaluer l'importance du paludisme dans la population des orpailleurs en situation irrégulière travaillant clandestinement en Guyane, à l'aide d'indicateurs épidémiologiques standard : prévalence du portage de plasmodies, déterminée par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), répartition des espèces plasmodiales et proportion de porteurs asymptomatique ;

- d'évaluer les comportements en cas d'accès palustre ;
- d'étudier les marqueurs de résistance à l'artémisinine chez *P. falciparum*.

Matériels et méthodes

L'accès aux sites mêmes d'orpaillage illégal n'étant pas possible pour des raisons logistiques et sécuritaires, les orpailleurs ont été inclus au niveau de leurs zones de repli. Ces lieux de passage transfrontaliers, constitués de baraquements en bois sur pilotis, tiennent lieu de commerces et de bars, et permettent l'achat du matériel logistique, le repos et la vente de l'or. L'étude a été réalisée le long du fleuve Maroni, à la frontière entre la Guyane et le Suriname. En raison de contraintes financières et réglementaires, l'étude n'a pu avoir lieu à la frontière avec le Brésil.

L'étude était présentée aux orpailleurs, avec l'aide d'un médiateur brésilien, au niveau des lieux d'installation des hamacs, principalement sous les baraquements sur pilotis ou dans des hangars. Les inclusions étaient réalisées ensuite sur les terrasses des commerçants, après installation d'une bâche pour la confidentialité. L'équipe s'est rendue sur 10 sites de repli lors de 12 missions entre janvier et juin 2015.

Les critères d'inclusion étaient : être majeur, travailler sur un site d'orpaillage clandestin en Guyane, être sur le site de repli depuis moins de 7 jours, de manière à refléter le portage parasitaire lié au séjour sur le site d'orpaillage et non sur la zone de repli, et accepter de participer à l'étude. Sur place, en plus du test de diagnostic rapide (SD Bioline® Pf/Pan) réalisé dans l'objectif de traiter immédiatement les patients selon les recommandations nationales, un prélèvement sanguin, destiné au diagnostic par examen microscopique et biologie moléculaire, était réalisé. La PCR nichée ciblant l'ADN ribosomal 18S a été utilisée⁶. Enfin, le gène *pfK13* a été analysé, à la recherche des mutations décrites comme associées à la résistance aux artémisinines en Asie du Sud-Est⁷. Un questionnaire sur les comportements, attitudes et pratiques était administré par un médiateur parlant brésilien. Toutes les personnes incluses recevaient une moustiquaire imprégnée spécial hamac, une note d'information sur le paludisme en portugais ainsi que des préservatifs.

Le critère de jugement principal était la prévalence du portage de *Plasmodium spp* par PCR. Un porteur asymptomatique était défini comme une personne ayant une PCR positive et ne déclarant pas de fièvre dans les 48 heures précédant l'inclusion. L'observance était évaluée par la question : « Vous restait-il des comprimés lorsque vous avez arrêté le traitement contre le paludisme ? » Cette même question avait été utilisée lors d'une étude anthropologique réalisée au Suriname. En effet, la posologie des ACTs utilisés en Guyane (Riamet®), au Suriname (Coartem®) et au marché noir (Artecom®) impose de prendre la totalité des comprimés d'une boîte de traitement.

Avec l'hypothèse d'une prévalence de portage de 50% et une marge d'erreur de 5%, le nombre de sujets à inclure était de 387 personnes. Du fait de l'absence d'informations précises sur la population étudiée, le mode d'échantillonnage choisi était opportuniste et par effet « boule de neige »⁸.

L'étude a été approuvée par le Comité d'évaluation éthique de l'Inserm (CEEI), Process n° 14-187 (IRB00003888 FWA00005831). La base de données a été anonymisée et déclarée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil). La majorité des échantillons ayant été collectés sur la rive surinamaïse du fleuve Maroni, une autorisation d'importation de produits biologiques humains a été obtenue du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (Process n° IE-2014-758), et le ministère de la Santé surinamaïse a donné son accord.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Stata12®. Le test du Chi2 a été utilisé pour les comparaisons de variables qualitatives. Des analyses multivariées ont recherché les facteurs associés à l'automédication et à la mauvaise observance. Ont été incluses dans ces modèles les variables ayant une p-value <0,20 en analyse univariée. La validité du modèle multivarié a été évaluée par le test de Hosmer et Lemeshow.

Résultats

Au cours de l'étude, 421 orpailleurs ont été inclus. L'âge médian était de 37 ans [intervalle interquartile IIQ=30-45] et le sexe ratio homme/femme de 2,4. Les orpailleurs étaient nés, en grande majorité, au Brésil (93,8%), puis au Suriname (3,6%), en France (1,6%) ou ailleurs (1%). Le taux de participation était de 90,5%. La plupart d'entre eux ont accepté de participer à l'étude pour « bénéficier d'un test gratuit » (79,5%) ou « par curiosité » (6,9%). Seuls 8,5% « se sentaient malades ». D'autres souhaitaient « aider la recherche », « avoir une moustiquaire » ou

encore remercier les acteurs de s'intéresser à leurs problèmes de santé.

Dix-huit tests de diagnostic rapide (TDR) et 17 examens microscopiques étaient positifs à *Plasmodium* (tableau 1). La prévalence du portage de parasites par PCR était de 22,3% (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [18,3-26,3]) (94/421). Les espèces identifiées dans les mono-infections étaient *P. falciparum* (47,9%), puis *P. vivax* (37,2%) et *P. malariae* (3,2%). Les co-infections étaient fréquentes : 10,6% *P. falciparum* + *P. vivax* et 1,1% *P. vivax* + *P. malariae*. La proportion de porteurs asymptomatiques était de 84% (79/94), parmi lesquels seulement 16,5% (13/79) avaient pris un traitement antipaludique le mois précédent. Les caractéristiques sociodémographiques ne différaient pas selon la symptomatologie.

Les sujets de l'étude travaillaient sur 68 sites différents d'orpillage illégal. Pour l'analyse, ces sites ont été regroupés en 10 zones, selon leur proximité géographique. Ainsi, les taux de prévalence variaient entre 3,8% et 46,4%. La région où les prévalences étaient les plus élevées se situait entre Maripasoula et Saül (figure).

Quarante-cinq personnes (10,7%) déclaraient n'avoir jamais eu le paludisme. Sur les 376 autres, 66,2% déclaraient avoir eu plus de 7 accès. Le dernier épisode avait eu lieu, en médiane, deux ans auparavant [IIQ: 6 mois-6 ans]. Lors de celui-ci, 45,5% (171/376) avaient reçu une prise en charge médicale et 53,7% (202/376) déclaraient avoir utilisé un traitement en automédication. Dans 93,8% des cas, des ACT avaient été utilisés, en particulier de l'Artecom® (combinaison de dihydroartémisinine, pipéraquline, triméthoprime avec une dose de primaquine). Trois personnes déclaraient avoir utilisé des plantes. Les personnes avaient davantage eu recours à l'automédication si l'accès avait eu lieu en Guyane (66%, odds ratio ajusté, ORa=22,1 [7,39-66,04]) que s'il avait eu lieu au Suriname (28%) ou au Brésil (7%) (tableau 2).

Tableau 1

Résultats des différents tests de diagnostic du paludisme chez les sujets inclus (N=421) dans l'étude sur les orpailleurs en situation irrégulière en Guyane, 2015

	TDR n (%)	Microscopie ¹	PCR n (%)
Positif pour <i>Plasmodium spp.</i>	18 (4,3)	17 (4,1)	94 (22,3)
IC95%	[2,3-6,2]	[2,2-5,9]	[18,3-22,3]
Espèces plasmodiales			
<i>P. falciparum</i>	8 (44,4%) ²	7 (41,2)	45 (47,9)
<i>P. falciparum/P. vivax</i>			10 (10,6)
<i>P. vivax</i>		10 (58,8)	35 (37,2)
<i>P. malariae</i>	10 (56,6) ³		3 (3,2)
<i>P. vivax/P. malariae</i>			1 (1,1)

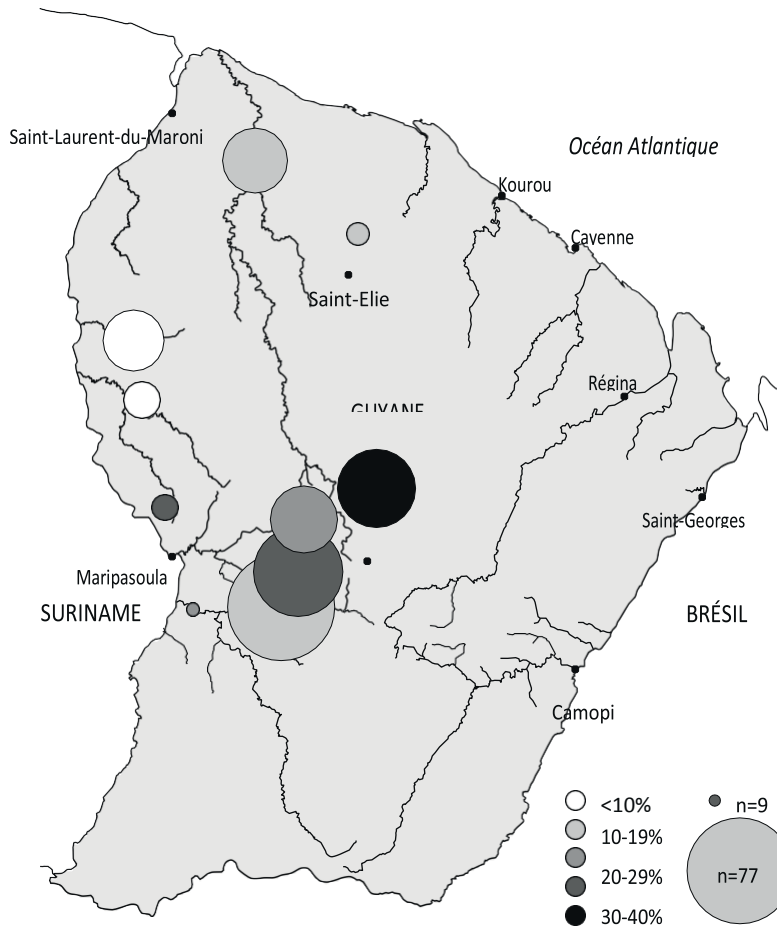
TDR : test de diagnostic rapide ; PCR = Polymerase Chain Reaction ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

¹ Goutte épaisse.

² Le TDR utilisé ne permet pas la distinction entre une infection par *P. falciparum* seul ou une co-infection *P. falciparum/P. vivax*.

³ Le TDR utilisé ne permet pas la différenciation des Plasmodium autres que *P. falciparum*.

Hétérogénéité de la prévalence du portage de Plasmodium déterminé par PCR sur les sites d'orpailage illégal en Guyane, 2015



PCR : Polymerase Chain Reaction.

Lorsque l'accès palustre était survenu en Guyane, la majorité des personnes (47,7%) s'étaient rendues au Suriname pour être prises en charge médicalement. Un tiers (37,2%) s'étaient adressées à une structure de soins en Guyane et 12,8% s'étaient rendues au Brésil. Les personnes ayant des antécédents de paludisme déclaraient avoir pris l'intégralité du traitement dans 91,6% des cas (154/168) lorsque celui-ci était délivré par un professionnel de santé, et dans 62,2% des cas (120/193) lorsque celui-ci était utilisé en automédication ($p < 0,001$). Après analyse multivariée, l'automédication était fortement liée à une mauvaise observance thérapeutique (ORa=6 [3,15-11,54]) (tableau 3).

Sur les 55 échantillons positifs à *P. falciparum*, le gène *pfk13* a pu être analysé pour seulement 32 d'entre eux en raison des faibles parasitémies. Aucune mutation n'a été identifiée dans la région *propeller* décrite comme liée à la résistance aux dérivés de l'artémisinine en Asie du Sud-Est.

Discussion

Cette étude montre une prévalence du portage de plasmodies très élevée (22,3%) dans la population des orpailleurs en situation irrégulière de Guyane. Ce portage est généralement associé à *P. falciparum* (58,5%), et très souvent asymptomatique (84%). Ces résultats, également publiés dans le

Malaria Journal ⁹ et proches de ceux retrouvés sur le site d'Eau-Claire ¹⁰, montrent que *P. falciparum* est prédominant chez les orpailleurs alors que

P. vivax prédomine dans la population guyanaise, chez les militaires intervenant sur les sites et en Amérique du Sud en général. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ce contraste : la prophylaxie par doxycycline utilisée par les militaires protège des accès palustres aigus mais pas des reviviscences de *P. vivax* ^{11,12}, ce qui pourrait changer le rapport Pf/Pv ; dans la population locale, la proportion élevée de *P. vivax* pourrait être liée à des reviviscences de *P. vivax* liées aux difficultés d'accès au traitement curatif par primaquine ¹³ ; bien que les militaires puissent également être infectés par des helminthes ¹⁴, les orpailleurs sont souvent multiparasités (ankylostomes) ¹⁵ et carencés, ce qui réduit le nombre de réticulocytes qui sont les cellules infectées par *P. vivax* ; les ankylostomiasés sont également associées à une augmentation de l'incidence de *P. falciparum* ¹⁶ ; enfin, une différence de statut immunitaire pourrait être une hypothèse complémentaire. Au vu des données présentées, il n'est pas possible de trancher entre ces différentes hypothèses non mutuellement exclusives pour expliquer cette observation singulière.

En plus du risque personnel de développer un accès palustre ¹⁷, les porteurs asymptomatiques contribuent

Tableau 2

Facteurs associés à l'automédication chez les orpailleurs en situation irrégulière en Guyane, 2015

	Recours à l'automédication n (%)	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		OR ^a [IC95%]	p ^b	ORa ^a [IC95%]	p ^b
Caractéristiques sociodémographiques					
Âge^c					
≤38 ans	98 (55,06)	1	0,739	1	0,384
>38 ans	104 (53,33)	0,99 [0,98-1,01]		0,99 [0,97-1,01]	
Sexe^c					
Femme	57 (56,44)	1	0,59	1	0,77
Homme	145 (53,31)	0,88 [0,56-1,40]		1,09 [0,61-1,96]	
Pays de naissance					
Autre que Brésil	3 (14,29)	1	<0,001	1	<0,001
Brésil	199 (56,53)	7,8 [2,26-26,98]		10,74 [2,82-40,82]	
Pays d'orpillage^d					
Guyane française et autre	47 (40,87)	1	<0,001	1	0,016
Guyane française seulement	155 (60,08)	2,18 [1,39-3,41]		2 [1,14-3,55]	
Connaissances, attitudes et pratiques					
Le paludisme est un problème de santé majeur sur le site					
Oui	19 (34,55)	1	0,001		
Non	183 (57,55)	2,57 [1,41-4,67]			
« C'est mieux prendre un traitement même si le test est négatif, pour être sûr »					
Oui	133 (50,57)	1	0,031	1	0,039
Non	69 (62,73)	1,64 [1,04-2,59]		1,82 [1,03-3,22]	
« Le paludisme reste toute la vie »					
Oui	148 (51,57)	1	0,065		
Non	54 (62,79)	1,58 [0,97-2,60]			
« On peut guérir sans traitement »					
Oui	180 (52,63)	1	0,046	1	0,036
Non	22 (70,97)	2,2 [0,98-4,92]		3,19 [1,08-9,46]	
Protection contre les moustiques					
Jamais / parfois	177 (56,19)	1	0,066		
Souvent / toujours	25 (43,10)	0,59 [0,34-1,04]			
Données cliniques					
Antécédents de paludisme					
≤3 épisodes	30 (32,97)	1	<0,001	1	0,005
≥4 épisodes	172 (60,99)	3,18 [1,93-5,23]		2,47 [1,31-4,64]	
Date du dernier accès palustre					
≤2 ans	130 (67,01)	1	<0,001	1	0,028
>2 ans	72 (40,22)	0,97 [0,96-0,98]		0,98 [0,97-1)	
Lieu du dernier accès palustre					
Brésil	4 (6,67)	1	<0,001	1	
Guyane française	188 (68,61)	30,60 [10,75-87,11]		22,1 [7,39-66,04]	<0,001
Autre	10 (25,64)	4,82 [1,39-16,74]		6,11 [1,60-23,4]	0,008
PCR <i>Plasmodium</i>					
Négative	162 (56,64)	1	0,081	1	0,002
Positive	40 (45,98)	0,65 [0,40-1,05]		0,37 [0,20-0,68]	

Test de Hosmer-Lemeshow (validité de l'ajustement) : p=0,507.

^a Odds ratio/Odds ratio ajusté.

^b Obtenu à partir du test du rapport de vraisemblance.

^c Les variables âge et sexe ont été forcées.

^d Pays où les orpailleurs ont travaillé au cours des trois dernières années. IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Tableau 3

Facteurs associés à la mauvaise observance chez les orpailleurs en situation irrégulière en Guyane, 2015

	Mauvaise observance n	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	(%)	OR ^a [IC95%]	p ^b	OR ^a [IC95%]	p ^b
Caractéristiques sociodémographiques					
Sexe^c					
Femme	29 (29,59)	1	0,142	1	0,184
Homme	58 (22,05)	0,67 [0,40-1,14]		0,67 [0,37-1,21]	
Âge^c					
≤38 ans	52 (30,23)	1	0,009	1	0,005
>38 ans	35 (18,52)	0,52 [0,32-0,86]		0,97 [0,95-0,99]	
Temps passé dans l'orpillage					
≤10 ans	56 (27,72)	1	0,068		
>10 ans	31 (19,50)	0,99 [0,98-1,01]			
Connaissances, attitudes et pratiques					
« C'est mieux de prendre un traitement même si le test est négatif, pour être sûr »					
Oui	51 (19,92)	1	0,004	1	0,016
Non	36 (34,29)	2,10 [1,26-3,48]		2 [1,14-3,51]	
« Le paludisme tue »					
Oui	86 (24,78)	1	0,089		
Non	1 (7,14)	0,23 [0,03-1,81]			
Protection contre les moustiques					
Jamais / parfois / toujours	78 (25,66)	1	0,097		
Données cliniques	9 (15,79)	0,54 [0,25-1,16]			
Antécédents de paludisme					
≤3 épisodes^e					
≥4 épisodes	16 (17,98)	1	0,112		
	71 (26,10)	1,61 [0,88-2,95]			
Date du dernier accès palustre					
≤2 ans	64 (34,04)	1	<0,001	1	0,003
>2 ans	23 (13,29)	0,96 [0,96-0,98]		0,98 [0,96-0,99]	
Comportement en cas de paludisme					
Se fait tester Automédication	14 (8,33)	1	<0,001	1	<0,001
	73 (37,82)	6,69 [3,60-12,43]		6,03 [3,15-11,54]	
Lieu du dernier accès palustre					
Brésil	4 (6,78)	1	<0,001		
Guyane française Autre	75 (28,52)	5,48 [1,92-15,67]			
	8 (20,51)	3,54 [0,99-12,74]			

Test de Hosmer-Lemeshow (validité de l'ajustement): p=0,799.

^aOdds ratio/Odds ratio ajusté.

^bObtenu à partir du test du rapport de vraisemblance.

^c Les variables âge et sexe ont été forcées.

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

à la transmission du paludisme, bien que les parasitemies soient faibles¹⁸. Ceci est particulièrement à prendre en compte à l'heure où l'endémie palustre diminue dans la plupart des pays d'Amérique du Sud et centrale et où l'objectif actuel est l'élimination de *P. falciparum* dans la zone.

Le recours à l'automédication est particulièrement fréquent lorsque les orpailleurs sont en Guyane au moment de l'accès palustre. Ceci illustre la difficulté

d'accès aux soins dans cette région pour cette population vivant sur des sites très éloignés des structures de soins. Au Suriname, depuis 2009, le programme « *Looking for Gold, Finding Malaria* » prend en compte les difficultés liées à ces activités en formant des personnes dédiées au diagnostic et au traitement du paludisme sur les sites d'orpillage et structurées en unité de prise en charge du paludisme (« *Malaria Service Delivery* »). Ce programme a permis

une nette diminution du nombre de cas de paludisme au Suriname, passé de plusieurs milliers de cas par an à moins de 100 en 2015¹⁹. La législation française ne permet pas, à l'heure actuelle, de proposer la même stratégie en Guyane, un non-professionnel de santé ne pouvant pas délivrer de traitement.

L'utilisation massive d'ACT et une mauvaise observance de ces traitements dans une zone de transmission élevée de *P. falciparum* sont autant de facteurs réunis pouvant contribuer à l'émergence de résistances. Les précédentes résistances acquises par *P. falciparum* au cours de l'histoire se sont accompagnées d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées au paludisme²⁰. L'émergence de la résistance aux ACT toucherait dans un premier temps les orpailleurs illé-gaux et les personnes directement en contact avec eux (populations autochtones et militaires), puis diffuserait rapidement aux pays limitrophes en raison de la mobilité des orpailleurs. Bien qu'aucune mutation dans le gène *pfk13* n'ait été retrouvée, d'autres études dans la région montrent des signes d'alerte^{21,22}. Cette surveillance de l'émergence de résistance doit être maintenue, spécialement dans cette population à risque.

Incluant les orpailleurs présents sur les sites de repli, les personnes se déplaçant fréquemment ont pu être surreprésentées dans l'échantillon. Seuls 8,5% participaient à l'étude parce qu'« ils se sentaient malades », limitant ainsi le risque de surestimation de la prévalence du portage de *Plasmodium*.

Cette étude apporte des pistes pour définir des stratégies d'action innovantes et adaptées au contexte guyanais. La cartographie de la prévalence oriente sur les zones minières de l'Ouest guyanais à cibler prioritairement. Le taux de participation élevé montre que les orpailleurs sont soucieux de leur santé et que les sites de repli pourraient être des lieux stratégiques pour mener des actions. Des messages d'information associés à la distribution de moustiquaires permettraient de déconstruire les idées reçues et de promouvoir la prévention. Cette étude montre également, comme au Suriname, que l'observance au traitement est meilleure quand celui-ci est délivré suite à un test de dépistage du paludisme³. Or, le principal frein au recours à une structure de soin est l'éloignement géographique. Une solution pourrait être de distribuer des kits d'autodiagnostic et d'autotraitement gratuits, accompagnés d'une formation sur leur utilisation et sur le paludisme en général, permettant donc de diminuer la transmission et le risque de développement de résistances aux traitements.

La problématique de l'orpaillage illégal en Guyane est complexe, avec des composantes sécuritaire, économique, écologique, judiciaire... Mais la composante sanitaire doit également être prise en considération, car ce réservoir mobile de *Plasmodium* est susceptible de compromettre les avancées de la lutte anti-paludique dans les communes de Guyane et au-delà de nos frontières. De plus, l'émergence d'une résistance à l'artémisinine en Guyane serait rapidement un problème à l'échelle de l'Amérique du Sud. Des actions sont possibles, qu'il faudrait engager rapidement en partenariat avec les pays frontaliers. ■

Remerciements

Les auteurs remercient Antoine Addé pour la réalisation de la carte. L'étude a bénéficié d'un Financement européen pour le développement régional (Feder, n° Présage 32078) et du fonds Santé publique France dans le cadre du mandat CNR pour la réalisation des génotypages K13 et le financement du temps technique et scientifique dédié à ce projet.

Références

- [1] Musset L, Pelleau S, Girod R, Ardillon V, Carvalho L, Dusfour I, et al. Malaria on the Guiana Shield: a review of the situation in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(5):525-33.
- [2] Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, et al. Malaria in French Guiana linked to illegal gold mining. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(2):344-6.
- [3] Heemskerck M, Duijves C. Study on the knowledge, attitudes and practices of malaria and malaria treatment in the small-scale gold mining sector in Suriname. International Development by the Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services (SIAPS) Program. Washington: USAID; 2013. 89 p. <http://siapsprogram.org/publication/study-on-the-knowledge-attitudes-and-practices-of-malaria-and-malaria-treatment-in-the-small-scale-gold-mining-sector-in-suriname>
- [4] Organisation mondiale de la santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Genève: OMS; 2015. 39 p. http://www.who.int/malaria/areas/global_technical_strategy/fr/
- [5] Woodrow CJ, White NJ. The clinical impact of artemisinin resistance in Southeast Asia and the potential for future spread. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(1):34-48.
- [6] Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol*. 1993;61(2):315-20.
- [7] Ariev F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*. 2014;505(7481):50-5.
- [8] Sadler GR, Lee HC, Lim RS, Fullerton J. Recruitment of hard-to-reach population subgroups via adaptations of the snowball sampling strategy. *Nurs Health Sci*. 2010;12(3):369-74.
- [9] 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.
- [10] Pommier de Santi V, Djossou F, Barthes N, Bogreau HC, 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.
- [11] Tan KR, Magill AJ, Parise ME, Arguin PM. Doxycycline for malaria chemoprophylaxis and treatment: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(4):517-31.
- [12] Pommier de Santi VP, Girod R, Mura M, Dia A, Briolant S, Djossou F, et al. Epidemiological and entomological studies of a malaria outbreak among French armed forces deployed at illegal gold mining sites reveal new aspects of the disease's transmission in French Guiana. *Malar J*. 2016;15:35. <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1088-x>
- [13] Nacher M, Stefani A, Basurko C, Lemonnier D, Djossou F, Demar M, et al. The burden of *Plasmodium vivax* relapses in an Amerindian village in French Guiana. *Malar J*. 2013;12:367.

[14] Christen JR, Mura M, Roudaut G, Drogoul AS, Demar M, Briolant S, *et al.* Evolution of the prevalence of intestinal parasitic infections among the French armed forces in French Guiana. *J Travel Med.* 2016;24(1).

[15] Mosnier E, Carvalho L, Mahamat A, Chappert J, Ledrans M, Ville M, *et al.* Épidémies multiples dans des camps d'orpaillage en forêt amazonienne (Guyane française) en 2013 : quelles leçons pour l'accès aux soins et à la prévention ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(11-12):181-9. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12512

[16] Nacher M. Interactions between worms and malaria: Good worms or bad worms? *Malar J.* 2011;10:259.

[17] Barbosa S, Gozze AB, Lima NF, Batista CL, Bastos Mda S, Nicolette VC, *et al.* Epidemiology of disappearing *Plasmodium vivax* malaria: a case study in rural Amazonia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(8):e3109.

[18] Lindblade KA, Steinhardt L, Samuels A, Kachur SP, Slutsker L. The silent threat: asymptomatic parasitemia and malaria transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(6):623-39.

[19] Hiwat H, Hardjopawiro LS, Takken W, Villegas L. Novel strategies lead to pre-elimination of malaria in previously high-risk areas in Suriname, South America. *Malar J.* 2012;11:10.

[20] Arjen M, Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, *et al.* Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med.* 2009;361:455-67.

[21] Musset L. Guiana Shield – The next frontier for artemisinin resistance Pf? 64th Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2015 october 25-29; Philadelphia, United States.

[22] Chenet SM, Akinyi Okoth S, Huber CS, Chandrabose J, Lucchi NW, Talundzic E, *et al.* Independent emergence of the *Plasmodium falciparum* kelch propeller domain mutant allele C580Y in Guyana. *J Infect Dis.* 2016;213(9):1472-5.

Citer cet article

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 Epidémiol Hebd.* 2017;(6):102-9. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/6/2017_6_1.html

V. Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health

L'objectif principal de l'étude concernait le paludisme chez les orpailleurs travaillant sur les sites clandestins en Guyane. Pour les raisons logistiques et sécuritaires évoquées précédemment, cette population est difficile d'accès et est de fait peu étudiée. Les CDPS et les hôpitaux de Guyane reçoivent des orpailleurs qui consultent dans le système de soins mais peu de données existent sur leur état de santé global.

Potentialisant les moyens humains et financiers mis en œuvre pour le projet Orpal, il a semblé opportun et important d'étudier de façon plus globale l'état de santé des orpailleurs clandestins en Guyane. Pour rester faisable et acceptable par la population, seules certaines données spécifiques ont été recueillies et analysées, comme la tension artérielle, la sérologie VIH, le dosage de l'hémoglobine ou la présence de diarrhées. Ces résultats de prévalence sont à considérer avec précaution, notamment à cause des intervalles de confiance larges, l'étude n'étant pas construite pour répondre à ces questions. Ces données permettent toutefois une perception générale de l'état de santé de cette population et des études ultérieures plus spécifiques pourront être envisagées.

Cet article détaille également les caractéristiques sociodémographiques des orpailleurs clandestins, leur mode de vie sur le site, leur parcours migratoire et leur mobilité. Ces données sont nécessaires pour discuter de stratégies de contrôle des maladies infectieuses sur le territoire, que ce soit le paludisme, le VIH, ou les parasitoses intestinales.

Cet article a été soumis au BMC Public Health, une revue internationale en libre accès publiant des articles concernant la santé publique et l'épidémiologie, dont leurs facteurs environnementaux, professionnels ou sociaux.

BMC Public Health

Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health

Maylis Douine^{1,2}, Emilie Mosnier^{2,3}, Quentin Le Hingrat⁴, Charlotte Charpentier⁴, Florine Corlin¹, Louise Hureau¹, Antoine Adenis^{1,2}, Yassamine Lazrek⁵, Florence Niemetsky³, Anne-Laure Aucouturier^{1,3}, Magalie Demar⁶, Lise Musset⁵, Mathieu Nacher^{1,2}

Corresponding author: Maylis Douine

Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane (Inserm 1424)

Cayenne Hospital

Av des Flamboyant, BP 6006

97306 Cayenne cedex, French Guiana

Email: mdouine@yahoo.fr

Phone number: +594 594 39 53 88 Fax: +594 594 39 48 72

¹ Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane (Inserm 1424), Cayenne Hospital, French Guiana

² Epidemiology of Tropical Parasitoses, EA 3593, Université de Guyane, Cayenne, French Guiana

³ Centres Délocalisés de Prévention et de Soins, Cayenne Hospital, Cayenne, French Guiana

⁴ INSERM UMR 1137, IAME Université Paris Diderot Sorbonne Paris Cité, AP-HP, Laboratoire de Virologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

⁵ Laboratoire de parasitologie, WHO Collaborating Center for Surveillance of Anti-Malarial Drug Resistance, Centre National de Référence du paludisme, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, French Guiana

⁶ Academic Laboratory of Parasitology - Mycology, Cayenne Hospital, Cayenne, French Guiana

Abstract

Background

In French Guiana, a French overseas territory in South America, 6 to 10 thousands undocumented persons work illegally in gold mining sites in the Amazonian forest. Precarious life conditions lead to poor health but few data exist on the health status of illegal gold miners in French Guiana. The objective of this article was to describe the sociodemographic and health status of this vulnerable population.

Method

A prospective cross-sectional survey was conducted in 2015 on gold mine supply sites at the border between French Guiana and Surinam. Health status was assessed through medical examination, past medical history, haemoglobin concentration, and HIV and malaria testing. A questionnaire collected data about the migration itinerary and life conditions on mining sites.

Results

Among the 421 adults included in the study, 93.8% (395/421) were Brazilian, mainly from Maranhao (55.7%, 220/395), the poorest Brazilian state. The sex ratio was 2.4. Overall, 48% of persons never went to school or beyond the primary level. The median time spent in gold mining was quite long (10 years), with a high turn-over. One third of the surveyed population (37.1%, 156/421) had high blood pressure, and only two had a medical follow-up. Most

persons had experienced malaria (89.3%, 376/421). They declared frequent arboviroses and digestive disorders. Active leishmaniasis was observed in 8.3% of gold miners. Among women, 28.5% were anemic. Concerning HIV, 36.6% (154/421) of persons, mainly men, never got tested before and 6 were tested positive, which represented an HIV prevalence of 1.43% (95%CI =0.29-2.5).

Conclusion

These findings support the hypothesis that mining in remote areas is strongly linked to several specific illnesses. Theoretically, gold miners would be presumed to start their economical migration to French Guiana as a healthy group. However, their strenuous working and living conditions there lead to poor health caused by infectious and non infectious diseases. This description of their health status is precious for health policy planners in French Guiana given the importance of controlling communicable disease, and the severity and range of specific illnesses acquired by this neglected population.

Trial registration

Clinical trial registration PRS N° NCT02903706

Retrospectively registered 09/13/2016

Key words: gold mining, French Guiana, neglected population, global health, transborder, hypertension, HIV, malaria

Introduction

French Guiana (FG) is a French overseas territory located in South America between Suriname and North of Brazil. Although the gross domestic product (GDP) is half that in mainland France (Insee), FG has a higher living standard than neighboring countries. The population of 250,000 inhabitants is composed of Creoles, Maroons, Amerindians, “metropolitan” from mainland France, and immigrants mainly from Caribbean and South America. Most live on the coastal area of this vast territory covered at 90% by Amazonian forest. About 20% of the population lives along the rivers inside the territory. Economical activity is lead by the European Space Center based in Kourou, then fishing, forest exploitation and gold mining activity. The gold richness of the soil was discovered in the middle of the 19th century (1). Initially, exploitation was non industrial and varied according to gold prices. The soaring gold prices in the 1980’s and the development of new technologies were followed in the 1990’s by a boom of gold mining activity (2). Alongside the legal activity, illegal gold mining increased drastically, attracting poor workers from neighboring countries. It is estimated that each year 10 tons of gold were extracted illegally while only 1 to 2 tons were extracted legally (3). It is also estimated that there are about 6 to 10 000 illegal miners working in approximately 600 gold mining sites in the French Amazonian forest (4). The two gold extraction types, alluvionnary or wells, are destructive for the environment with deforestation, mercury (used for gold particles recovery) pollution and river contamination (1,5). Local populations pay a heavy toll, especially Amerindians (6,7). A military response was implemented in 2002 with the “Anaconda” operations then “Harpie” operations in 2008 aiming to destroy the logistical chain and supplies (8,9). But the borders, represented by rivers and the vast Amazonian forest do not facilitate illegal gold mining control inFG. Illegal gold miners, also called “*garimpeiros*”, are mainly Brazilian (10). They live deep in the Amazonian forest, with exhausting work and poor hygiene conditions (11). Access to emergency care is free in French Guiana, in the three

hospitals in the main coastal cities as well as in Health Centers spread along the rivers where the population lives. But the remoteness of the mining sites, the boat costs and the fear of law enforcement hamper effective access to care. Several outbreaks have been documented in this specific population in French Guiana: influenza A, shigellosis, beri-beri, with a high morbimortality rate reflecting the poor health of this population (11,12). Malaria also mainly affects gold miners in French Guiana, as in others countries of the Region (13–16). Throughout the world, many studies have shown the impact of gold mining activities on health (17–21) but to date, there is no exploratory study on global health status of this specific population in FG.

A study was set up in 2015 to assess the malaria epidemiology in illegal gold miners working in French Guiana (10). Living far from the health care system in the Amazonian forest, this precarious population is not easy to access because of logistical, administrative and security issues. Capitalizing on human resources and funding for the malaria study, further secondary objectives were added in order to assess the global health of this neglected population.

The aim of this paper was to describe the population of illegal gold miners working in French Guiana, their way of life, and identify challenge to their health care.

Methods

Study design

The study was cross-sectional, multicentric and observational. It was conducted between January and June 2015 at resting sites along the Suriname-French Guiana border.

Settings

Because of logistical limitations, legal issues and security concerns, recruitment was made at “resting sites” which are spread along the borders. These sites are structured as wooden shacks

that are built around bars or shops. *Garimpeiros* use these places to rest and to fulfill their needs for supplies, medical care or leisure.

Study size

Designed for malaria assessment, the needed sample size was 387 for an expected *Plasmodium* prevalence of 50%.

Participants

The inclusion criteria were being over 18 years of age, working in illegal gold mining in FG, being at the resting site for less than 7 days, and accepting to participate in the study. Recruitment was made using the snow-ball effect (22). After recording the informed consent, a blood sample was taken for malaria diagnosis, haemoglobin measure and an HIV test.

Variables

A structured questionnaire collected sociodemographic data, and data concerning the way of life on the mining site, movements, health problems and medical history. Medical examination recorded blood pressure, heart auscultation, presence of diarrhea, splenomegaly, oedema and active leishmaniasis lesions. Hemoglobin was measured with the HemoCue® system which was calibrated every week. According to the World Health Organization (WHO), anemia was defined as haemoglobin below 130 g/l for men, and below 120 g/l for women and below 110 g/l for pregnant women(23). Blood pressure (BP) was measured twice with a wrist monitor after resting. It was classified according to European recommendations (24): normal (systolic BP (SBP) <140 mmHg, diastolic BP (DBP)<90 mmHg), grade 1 (140<SBP<160, 90<DBP<100), grade 2 (160<SBP<180, 100<DBP<110), and grade 3 (180<SBP, 110<DBP). Diarrhea was defined as currently passing three or more stools per day. Two dry blood spots (DBS) on filter paper were sent to the virology department of Bichat Hospital in Paris, France, for HIV testing. After DBS elution, HIV serodiagnosis was performed with a 4th generation ELISA assay (Architect HIV Ag/Ac Combo, Abbott Diagnostics, IL, USA). Positive samples

were confirmed with an HIV-1 Western Blot assay (New LAV Blot 1, Biorad, Marnes-la-Coquette, France). We performed Immunocomb II HIV1/2 BiSpot test (Alere, Jouy-en-Josas, France) to discriminate between HIV-1 and HIV-2. An appointment at a French health center was given to all participants to get the results, as well as a mosquito-net and condoms.

Statistical methods

Descriptive data analyses were carried out using Stata12 software (College Station, Texas, USA). Bivariate analysis used the Chi-Square test, t-Student or Kruskal-Wallis tests depending on the type of variable. All statistical analyses used a 5% significance level. Data were mapped with QGIS software. GDP data come from the World Bank online.

Ethical and regulatory approvals

As the recruitment took place on the Surinamese border, a partnership with the National Malaria Program of Suriname was implemented and authorizations obtained. In France, the study was approved by the Comité d'Evaluation Ethique de l'Inserm, an Ethics Committee on Research: Process n°14-187 (IRB00003888 FWA00005831). The authorization of importation of human biological samples was obtained from the French Ministry of Education and Research, Process N°IE-2014-758. The database was anonymized and declared to the Commission Nationale Informatique et Libertés.

Results

Sociodemographic profile of illegal gold miners in French Guiana

During the study, 421 persons were included. The sex ratio was 2.4. Among the 124 women, seven were pregnant (5.6% of women). The median age was 37 years [interquartile range (IQR)=30-45], without difference between sexes.

Most of them were born in Brazil (93.8%, 395/421). Other persons were born in Suriname (3.6%, 15/421), in France (1.7%, 7/421), in Guyana (0.5%, 2/421), in Venezuela (0.2%, 1/421) and in Peru (0.2%, 1/421). In Brazil, states of birth were mainly Maranhao (55.7%, 220/395), Para (23.8%, 94/395) and Amapa (6.1%, 24/395) (Figure 1). Almost all (99%) spoke

Portuguese, 96.9% fluently (408/421) and 2.1% (9/421) a little. Only 9% (38/421) spoke French, fluently or a little. Other languages were Sranan-tongo (Maroons language) (18.8%), English (8.0%), Spanish (7.1%) and Dutch (6.9%).

Half of illegal gold miners(48%) never went to school or only had a primary school level. Women had significantly higher education than men: 72.6% had a secondary school level versus 43.4% of men ($p < 0.001$). Only 13 workers (3.1%) had French social security, one of which was born in France, 3 in Suriname, 9 in Brazil; 7 were women, and 2 were pregnant.

Gold mining activity

Garimpeiros had been working for a median 10 years in gold mining [IQR=5-15], with a minimum of 2 weeks and a maximum of 40 years. This differed between sexes: median duration was 7 years for women versus 10 years for men ($p < 0.001$). The surveyed persons currently worked in 68 different mining sites, which were grouped in 10 zones according to their proximity and river basin. There was no difference of sex ratio or duration of gold mining activity between those zones, but people were younger in Sophia, Papaïchton and Beïman areas than in others mining areas ($p = 0.002$). Place of birth (country and state in Brazil) also differed between zones ($p < 0.001$). Twenty-seven persons were included directly on mining sites in French Guiana. For people included at resting sites, the distance between the resting site and the mining site was one day or more for 63.7% (251/394). Modes of transport were boat (99.5%), foot (37.8%), quad (12.8%) and car (1.7%). During the last three years, gold miners had worked in a median number of three different mining sites [IQR=2-4], ranging from 1 to 25 sites. The majority worked only in FG (67.5%, 284/421). Other persons worked also in Suriname (29.2%), in Brazil (3.6%), in Guyana (2.8%) or in Venezuela (1.2%). Fifteen (3.6%) worked in three or more countries. They had been on the current mining site for a median of six months [IQR=3-18 months]. The gold extraction was alluvial for 48.5% (204/421) of gold

miners, wells for 8.1% (34/421) and both for 39.2% (165/421). Other extraction modes were “*moinho*” (rock crushing) (9/421) or “*pioupiou*” (metal detector) (3/421). Six did not answer this question.

Type of work in mining sites differed statistically by sex and 25 persons declared having two jobs. Women were mainly cooks or housewives (53.2%) or travelling sellers (40.3%); 9.3% declared sex work activity. Among men, 68% were gold miners, 12.1% travelling sellers, 7.7% transporters, 5.7% machine operators (Figure 2). Most of them (78.8%) worked only during day-time but 21.2% declared working day and night.

During the last six months, interviewed persons reported having left the mining site a median number of two times [IQR=1-4] mainly for supplies (44.4%), rest (37%), medical care (25.6%) or family visit (16.4%).

During the past year, 68.2% (287/421) of people declared having moved in a city of the Guiana Shield, a median number of three times [IQR=1-6]. Most of them went to Paramaribo (49.4%), then Saint Laurent du Maroni (20.1%), Belem (19%), Oiapoque (13%), Macapa (9.5%), Cayenne (8%) and Kourou (2.6%) (Figure 3). A quarter of Brazilian persons had been to Brazil during the past year (100/395, 25.3%).

Health status of illegal gold miners

When questioned about the three main problems occurring at the mining site, 357 persons cited malaria, then leishmaniasis (203), dengue or chikungunya (135), digestive disorders (76), and musculoskeletal disorders (67) (Figure 4).

More than a third (37.1%, 95%CI =32.4-41.7) of gold miners suffered from high blood pressure (HBP), mainly men (42.1% versus 25%, $p=0.001$): 93 (22.1%) at grade 1, 47 (11.2%) at grade 2, and 16 (3.8%) at grade 3. Among the ten persons reporting a past history of HBP, two had a medical follow up at the Health Center of Maripasoula and 2 had erratic treatment

use. Concerning cardiac disorders, 7 (1.7%) persons declared having had a myocardial infarction and 14 (3.3%) suffering from cardiac rhythm disorder. Cardiac auscultation found two heart murmurs and four rhythm disorders but not in any of the gold miners with cardiac past history. Two had edema of the lower limbs.

Twenty two percent of included persons had anemia (95%CI =18-25.9), mainly women (28.5% versus 19.3%, $p=0.038$), none with hemoglobin below 8g/dl. Anemia was not related with pregnancy among women. Twenty three persons declared currently having diarrhea (5.5%, 23/421). Thirty five persons (8.3%) had active leishmaniasis. Most of them (65.7%, 23/35) had only one lesion, but twelve (34.3%) had several lesions, up to 5. During the past year, 57 persons (13.5%) declared having had an anti-leishmanial treatment. Among them, 18 (31.6%) still had active leishmaniasis at inclusion time. Almost all (89.3%) declared a past malaria history, of which 66.2% declared more than 7 prior malaria attacks. *Plasmodium spp.* prevalence was very high, 22.3% (CI95%=18.3-26.3) of the study population(10). Five persons (1.2%) had a splenomegaly, among which 3 had a PCR-*Plasmodium spp.* positive. Concerning HIV, 36.6% (154/421) had never been tested for HIV. This proportion differed between sexes: 17.7% of women versus 44.4% of men ($p<0.001$). . Six samples were found positive with the ELISA assay which is a prevalence of 1.43% (95%CI =0.29-2.56). They all presented Western blot profiles of chronic HIV infection and were positive only for HIV-1 with Immunocomb®. One was already known to be HIV positive and received care at the health center of Maripasoula. Only three of the people tested positive retrieved their results.

Discussion

Illegal gold miners: mainly poor Brazilian people

Illegal gold miners working in FG were mainly Brazilian, from the poorest states of Brazil, although without direct borders with FG. Actually Maranhão and Para have the highest poverty

and unemployment rates in Brazil (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Often illiterate, the motive of migration of these persons for gold mining is thus mainly economic as shown in other qualitative reports among miners (25–28). The provenance of gold miners statistically differed between the different mining zones, suggesting that recruitment could be favored by entourage or people who already experimented gold mining around them (25). The “forest language” was thus Portuguese, with 99% of people speaking this language at least a little, as observed in Suriname (29). As in others studies (29,30), women represented one third of included persons. They had been working in gold mining areas for a shorter time than men, they had the same age but had higher educational level. They often worked in mining sites to support their family financially in Brazil (25,28). Profession on the mining site were varied, from mining to support activities thus constituting a micro-society in the Amazonian rainforest as described in Suriname (29). Sex work activity was probably under-declared due to the attached stigmatization; but it could also be that, contrary to the popular opinion, the majority of women did not engage in sex work on mining camps.

The majority of the surveyed population reported having only worked in French Guiana during the last three years. Actually, in Brazil, illegal gold mining is severely repressed and in Suriname, corruption and concurrence with local persons make it difficult to work for one’s own account (9,25). Since 2010, more and more wells are being used to extract secondary gold because they are more productive and more difficult to locate by helicopter (9). Work conditions are known harsh in both: mud and sun in alluvionnary, groundfalls and stuffiness in wells (17). A fifth of *garimpeiros* worked day and night, testifying of their exhausting work.

Health problems on mining sites

Malaria was the first health problem cited by interviewed people. Although it might have been influenced by the main topic of the study, almost all declared past malaria history and

Plasmodium spp. prevalence was very high (10,30). More surprisingly, arboviroses, dengue and chikungunya, were mentioned in second although *Aedes aegypti*, the main vector in French Guiana, usually lays in clean still water in urban areas. In fact, *A. aegypti* larvae were found in Bromeliad plants in the rainforest, suggesting that those viral outbreaks can emerge at mining sites(31). In Australia, in a very different ecological context, gold miners also suffered from dengue and *A. aegypti* larvae were found in flooded disused mine shafts and wells(17,32). Other explanation is the presence of other arbovirus, as Mayaro virus, responsible for sporadic infections or small outbreak in the Amazon region, usually limited to forest areas because of the presence of the vector (33–35). Mayaro virus infections are probably under-diagnosed because of confusion with other mosquito-borne virus infections, especially dengue fever which is endemic to the same areas (35). The recent emergence of zika and chikungunya virus had further added to this confusion, especially because of extended arthralgia reported with both infections (chikungunya and Mayaro virus).

Digestive disorders also appeared as an important health problem, linked to the lack of latrines and drinking water (25). High prevalence of hookworm disease was also previously described on this area (11,36,37). This reflects the multifactorial dynamics of waterborne disease in tropical area, including human behavior (water consumption, occupational activity) and malnutrition in precarious conditions of this exposed population (38).

Prevalence of anemia among women in this study was higher than reported by WHO among women of reproductive age in the Americas: 28.5% (95% CI=20.4-36.5) versus 16.8% (95% CI=12.6-23.8) (39). This can be due to multifactorial causes such as recurrent malaria, poor intestinal absorption related to parasitic diseases, and/or poor food with vitamins and nutrients deficiency. Indeed, a large outbreak of thiamine deficiency among this population was described in 2013-2014 (38).

The prevalence of HBP was higher in this study than in Brazil (37.1% versus 22.8%) (40), while this specific population is young, active and with normal weight. Chronic intoxication to heavy metals such as lead and/or mercury could be an explanation even if the link with HBP is not perfectly established (41–43). Exposure to lead might be due to cassava consumption as suspected in Amerindian population who has an extremely high level of lead poisoning(44). Chagas disease, endemic in Latin America particularly in rural area, was also previously described as a risk factor for high blood pressure (45). Up to 30% of chronically infected people develop cardiac alteration (46).

Illegal gold miners are also exposed to cutaneous disorders such as leishmaniasis due to *L. guyanensis* or *L. brasiliensis* (47). Transmitted by sandflies, the reservoir in FG is the two-toed sloth mostly present in the rainforest canopy (48). Thus deforestation increases contacts with this pathogen. As for malaria, the high level of self-medication threatens with the risk of emergence of antileishmania resistance (49).

Gold mines are potential hotspot for HIV transmission. Sex work seems to be very frequent in gold mining and HIV prevalence has been shown to be higher in sex worker populations (50–53). Given the large confidence interval of HIV prevalence, the estimate should be interpreted with caution because the study was not designed to evaluate this. Although it seems higher than in mainland France (HIV prevalence=0.2% (54)) or in Brazil (HIV prevalence=0.39%, Ministerio da Saude do Brasil 2015), it is close to estimates in FG (1% in pregnant women (55)). In Brazil, while the HIV epidemic is stabilized in southern regions, HIV detection increased by 62.6% in the past decade in the northeastern region, where most of gold miners are from (56). There is no prevention for HIV among illegal gold miners and condoms are very expensive on mining sites, reaching up 10 Euros per condom. Women had higher HIV-testing status than men probably because of routine testing during pregnancy. Among the seven pregnant women, all declared having already been tested and were negative for HIV. These

findings show low HIV-testing rates, particularly in men and strongly underline the need to focus efforts on rapid testing rather than serology in this setting to ensure that they have their results.

Other potential pathologies described in literacy

Leprosy cases diagnosed in FG mainly concern gold miners originating from Brazil, the country with the second highest number of leprosy cases in the world (57,58). Bat bites occurred frequently on mining sites, with a potential risk of rabies outbreaks (17,25,26). Trauma were frequent and sometimes severe, motivating 41% of emergency phone calls, mainly due to falling tree, quad accident, or weapon wounds (26). *Garimpeiros* are also exposed to fauna poisoning (snake, scorpion...). Given the hard life conditions, alcohol and drugs are often used on gold mining sites(26).The use of mercury despite it being outlawed exposed gold miners to acute and chronic disorders (neurological respiratory and digestive disorders) (17,18,59). Sexually transmitted diseases and respiratory infections as tuberculosis also seem to be more frequent (17,60).

Migration route and health care

In a recent study, Médecins Sans Frontières reported that death and default rates of tuberculosis treatment for migrant workers were higher than the rates for refugees (61). This study also underlines the findings of other studies done in areas where migration issues impact malaria control (62). However, our results suggest that there is a regular and frequent border crossing by gold miners to go to resting sites (median of 2 times per 6 months). Although gold miners are a mobile population who frequently change mining areas, the resting sites might be potentially strategic stability sites of medical mediation. An empirical transnational global health framework taking into account gold miners' particularities thus leads to innovative

participatory public health models. The boundaries between countries, isolation and migration flows challenge traditional health systems and promote innovative strategies of medical care.

Public health consequences

These findings support that mining in remote area is strongly related to several specific illness. Theoretically, given the strenuous working conditions, gold miners would be presumed to start their economical migration to French Guiana as a healthy group, which is called the “salmon bias” (63,64). However, their living conditions there lead to poor health caused by infectious and non infectious diseases. Their close contact with the fauna creates good conditions for the emergence of new pathogens or the reemergence of zoonoses like rabies, yellow fever or arboviroses (65). International migration of gold miners also causes social disruptions, including residential and conjugal instability, that may generate risky behaviors, in particular for sexually transmitted disease(66).

Other studies in French Guiana, as elsewhere in the world, suggest that undocumented immigrants are most vulnerable with regards to health (67,68). Even if emergency care is theoretically free of charge, access to care is not effective for illegal gold miners because of the remoteness of the mines and the fear of law enforcement(49). Self-medication is thus very common. Many drugs circulate on the black market and the high price pushes miners to reduce the dosage, threatening with the emergence of resistance to antibiotics and antiparasitic drugs (10,26,30). Moving all around the Guiana Shield and Brazil, gold miners could disseminate other pathogens on their way, as already shown with malaria (69). The transborder context complexifies care for this neglected population with political, economical and demographical issues. Prevention measures such as mosquito nets, condoms or drinking boiled water often seem not to be used and could be promoted (26,29)

Conclusion

The hostile living conditions at mining sites erodes the miners health and leads to a broad range of serious non communicable and communicable diseases that may spread beyond mining sites and beyond borders. Improving the knowledge on their specific burden of disease is crucial for health policy planners for disease control. An effective response will benefit from multi-sectoral approaches for dealing with specific disease-related risks, behaviors and environmental Amazonian factors. Consequences of inaction could have repercussion far beyond French Guiana.

List of abbreviations

AIDS: acquired immune deficiency syndrome; CI: confidence interval; DBP: diastolic blood pressure; FG: French Guiana; GDP: gross domestic product; HBP: high blood pressure; HIV: human immunodeficiency virus; SBP: systolic blood pressure; IQR: interquartile range.

Declarations

- **Ethics approval and consent to participate**

The study was approved by the Comité d’Evaluation Ethique de l’Inserm, an Ethics Committee on Research: Process n°14-187 (IRB00003888 FWA00005831). All participants gave their written consent.

- **Consent for publication** : not applicable
- **Availability of data and material**: data are not available online.

- **Competing interests**

The authors declare that they have no conflict of interest.

- **Funding**

This study was funded by European Funds for Regional Development (Feder), N° Presage 32078. Funding body had any role in the study and publication process.

- **Authors' contributions**

MDo, MN, AA and LM designed the study. FC, LH, MD collected the data. CC, LM and MDe performed biological exams. MDo and MN analyzed the data. MD, MN and EM wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to subsequent drafts and have reviewed and agreed with the content of the final manuscript.

- **Acknowledgements**

Authors thank Mr Guillaume Noël for help with the mapping.

- **Authors' information**

Dr Maylis Douine is a medical doctor with an MPH degree at the Clinical Investigation Center in Cayenne. She is working mainly on epidemiological studies assessing infectious diseases as malaria, chikungunya, Buruli ulcer and papillomavirus.

REFERENCES

1. Moullet D, Saffache P, Transler A-L. L'orpaillage en Guyane française : synthèse des connaissances. *Études Caribéennes* [Internet]. 1 juill 2006 [cité 19 juill 2016];(4). Disponible sur: <http://etudescaribeennes.revues.org/753>
2. Petot J. Histoire contemporaine de l'or de Guyane. L'Harmattan. Paris; 1992.
3. World Wild Fund France. Lutte contre l'orpaillage illégal en Guyane : des pistes scientifiques pour tracer les grains d'or [Internet]. 2016 [cité 4 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.wwf.fr/?7202/Lutte-contre-l-orpaillage-illegal-en-Guyane-des-pistes-scientifiques-pour-tracer-les-grains-d-or>
4. World Wild Fund. Dossier de presse : L'orpaillage illégal en Guyane : Fléau majeur pour la forêt, l'eau et la santé humaine [Internet]. 2008 [cité 19 juill 2016]. Disponible sur: <https://documentation.outre-mer.gouv.fr/Record.htm?idlist=1&record=19101265124919294479>
5. Hammond DS, Gond V, de Thoisy B, Forget P-M, DeDijn BPE. Causes and consequences of a tropical forest gold rush in the Guiana Shield, South America. *Ambio*. déc 2007;36(8):661-70.
6. Cire Antilles-Guyane. Le mercure en Guyane. Risques sanitaires et enjeux de santé publique. Numéro thématique [Internet]. 2007. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3855
7. Boudou A, Dominique Y, Cordier S, Frery N. Les chercheurs d'or et la pollution par le mercure en Guyane française : conséquences environnementales et sanitaires. *Environ Risques Santé*. 1 mai 2006;5(3):167-79.
8. Préfecture de la Guyane. [Fight against illegal gold mining in French Guiana] [Internet]. Prefecture of French Guiana; 2014 août. Disponible sur: <http://www.guyane.pref.gouv.fr/Publications/Etudes-sur-la-Guyane/Lutte-contre-l-orpaillage-illegale-Bilan-et-actions/%28language%29/fre-FR>
9. Auriel P. La lutte contre l'orpaillage illégal aux frontières de la Guyane [Internet]. Institut des Hautes Etudes Internationales; 2012 2013. Disponible sur: <http://www.ihei.fr/wp-content/uploads/2011/10/M%C3%A9moire-P.-Auriel-CEJI-2012-2013.pdf>
10. 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.
11. Mosnier E, Carvalho L, Mahamat A, Chappert J, Ledrans M, Ville M, et al. Épidémies multiples dans des camps d'orpaillage en forêt amazonienne (Guyane française) en 2013 : quelles leçons pour l'accès aux soins et à la prévention ? *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. avr 2015;181-9.

12. Niemetzky F, Mosnier E, Nacher M, Stroot J, Brousse P, Pommier de Santi V. [Beri-Beri outbreak in gold miners in French Guiana]. *Bull Veille Sanit - Cire Antill-Guyane*. oct 2015;8-9.
13. de Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Arias JR, Zicker F, Pang L. High prevalence of asymptomatic malaria in gold mining areas in Brazil. *Clin Infect Dis*. févr 1995;20(2):475.
14. Moreno JE, Rubio-Palis Y, PáEz E, Pérez E, SáNchez V. Abundance, biting behaviour and parous rate of anopheline mosquito species in relation to malaria incidence in gold-mining areas of southern Venezuela. *Med Vet Entomol*. 18 déc 2007;21(4):339-49.
15. Castellanos A, Chaparro-Narváez P, Morales-Plaza CD, Alzate A, Padilla J, Arévalo M, et al. Malaria in gold-mining areas in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. janv 2016;111(1):59-66.
16. Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, et al. Malaria in French Guiana linked to illegal gold mining. *Emerg Infect Dis*. févr 2016;
17. Eisler R. Health risks of gold miners: a synoptic review. *Environ Geochem Health*. sept 2003;25(3):325-45.
18. Taubira C. L'or en Guyane. Eclats et Artifices. Rapport remis au Premier Ministre. La documentation Française; 2000 p. 155.
19. de Souza ES, Texeira RA, da Costa HSC, Oliveira FJ, Melo LCA, do Carmo Freitas Faial K, et al. Assessment of risk to human health from simultaneous exposure to multiple contaminants in an artisanal gold mine in Serra Pelada, Pará, Brazil. *Sci Total Environ*. janv 2017;576:683-95.
20. Salas ML, Quezada S, Basagoitia A, Fernandez T, Herrera R, Parra M, et al. Working Conditions, Workplace Violence, and Psychological Distress in Andean Miners: A Cross-sectional Study Across Three Countries. *Ann Glob Health*. juill 2015;81(4):465-74.
21. Kyeremateng-Amoah E, Clarke E. Injuries among Artisanal and Small-Scale Gold Miners in Ghana. *Int J Environ Res Public Health*. 2 sept 2015;12(9):10886-96.
22. Sadler GR, Lee H-C, Lim RS-H, Fullerton J. Research Article: Recruitment of hard-to-reach population subgroups via adaptations of the snowball sampling strategy: Hard-to-reach populations. *Nurs Health Sci*. sept 2010;12(3):369-74.
23. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. World Health Organization; 2011. Disponible sur: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf?ua=1>
24. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the

Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* juin 2007;25(6):1105-87.

25. Le Tourneau FM. Les orpailleurs clandestins de Guyane française. Premier rapport d'étape dans l'étude FAG/CNRS. CNRS; 2016 sept.
26. Egman G. Évaluation des recommandations pour l'amélioration de la prise en charge des urgences médicales sur les sites aurifères en Guyane française. Université de Nancy, France; 2011.
27. Tabor D. Like butterflies in the jungle. The quest for the new El Dorado. *Harper's Magazine.* févr 2011;45-54.
28. Douine M. Paludisme: l'autre fièvre de l'or. *Une Saison En Guyane.* 2015;76-83.
29. Heemskerk M, Duijves C. Study on the knowledge, attitudes and practices of malaria and malaria treatment in the small-scale gold mining sector in Suriname. Submitted to the US Agency for International Development by the Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services (SIAPS) Program.; 2013.
30. Pommier de Santi V, Djossou FCL, Barthes N, Bogreau HC, Hyvert G, Nguyen C, et al. Malaria Hyperendemicity and Risk for Artemisinin Resistance among Illegal Gold Miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis.* mai 2016;22(5):903-6.
31. Fouque F, Garinci R, Gaborit P. Epidemiological and entomological surveillance of the co-circulation of DEN-1, DEN-2 and DEN-4 viruses in French Guiana. *Trop Med Int Health TM IH.* janv 2004;9(1):41-6.
32. Russell BM, Muir LE, Weinstein P, Kay BH. Surveillance of the mosquito *Aedes aegypti* and its biocontrol with the copepod *Mesocyclops aspericornis* in Australian wells and gold mines. *Med Vet Entomol.* avr 1996;10(2):155-60.
33. Causey OR, Maroja OM. Mayaro virus: a new human disease agent. III. Investigation of an epidemic of acute febrile illness on the river Guama in Pará, Brazil, and isolation of Mayaro virus as causative agent. *Am J Trop Med Hyg.* nov 1957;6(6):1017-23.
34. Pinheiro FP, Freitas RB, Travassos da Rosa JF, Gabbay YB, Mello WA, LeDuc JW. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. I. Clinical and virological findings. *Am J Trop Med Hyg.* mai 1981;30(3):674-81.
35. Mutricy R, Epelboin L, Mosnier E, Matheus S, Djossou F, Rousset D. [Not Available]. *Med Mal Infect.* juin 2016;46(4 Suppl 1):106.
36. Carme B. [Human parasitoses in French Guiana]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 3 nov 2001;30(32):1601-8.

37. Carne B, Motard A, Bau P, Day C, Aznar C, Moreau B. Intestinal parasitoses among Wayampi Indians from French Guiana. *Parasite Paris Fr.* juin 2002;9(2):167-74.
38. Mosnier E, Niemetzky F, Stroot J, Pommier de Santi V, Brousse P, Garmit B, et al. A Large outbreak of thiamine deficiency among illegal gold miners in French Guiana. *AJTMH.* in press 2017;
39. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. World Health Organization; 2011.
40. Malta DC, Santos NB dos, Perillo RD, Szwarcwald CL, Malta DC, Santos NB dos, et al. Prevalence of high blood pressure measured in the Brazilian population, National Health Survey, 2013. *Sao Paulo Med J.* avr 2016;134(2):163-70.
41. Dórea JG, de Souza JR, Rodrigues P, Ferrari I, Barbosa AC. Hair mercury (signature of fish consumption) and cardiovascular risk in Munduruku and Kayabi Indians of Amazonia. *Environ Res.* févr 2005;97(2):209-19.
42. Simões MR, Azevedo BF, Fiorim J, Jr Freire DD, Covre EP, Vassallo DV, et al. Chronic mercury exposure impairs the sympathovagal control of the rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* nov 2016;43(11):1038-45.
43. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease--a systematic review. *Environ Health Perspect.* mars 2007;115(3):472-82.
44. Carneiro MFH, Evangelista FS de B, Barbosa F. Manioc flour consumption as a risk factor for lead poisoning in the Brazilian Amazon. *J Toxicol Environ Health A.* 2013;76(3):206-16.
45. Vicco MH, Rodeles L, Yódice A, Marcipar I. Chagas disease, a risk factor for high blood pressure. *Blood Press.* déc 2014;23(6):345-8.
46. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. WHO. [cité 4 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/chagas/en/>
47. Camara Coelho LI, Paes M, Guerra JA, Barbosa M das G, Coelho C, Lima B, et al. Characterization of *Leishmania* spp. causing cutaneous leishmaniasis in Manaus, Amazonas, Brazil. *Parasitol Res.* mars 2011;108(3):671-7.
48. Rotureau B, Couppié P, Nacher M, Dedet JP, Carne B. [Cutaneous leishmaniases in French Guiana]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. oct 2007;100(4):251-60.
49. Douine M, Musset L, Corlin F, Pelleau S, Mutricy L, Adenis A, et al. Paludisme et orpillage illégal en Guyane: un enjeu majeur de santé publique [Malaria and illegal gold

- mining in French Guiana: a major public health challenge]. Bull Epidémiologique Hebd - BEH. in press 2017;
50. Nacher M, Vantilcke V, Parriault MC, Van Melle A, Hanf M, Labadie G, et al. What is driving the HIV epidemic in French Guiana? Int J STD AIDS. 1 mai 2010;21(5):359-61.
 51. Bourdier F. L'avancée du sida dans les zones frontalières guyano-brésiliennes. Hommes & Migrations. 1256^e éd. 2005;116-29.
 52. Parriault M-C, van Melle A, Basurko C, Gaubert-Marechal E, Macena RHM, Rogier S, et al. HIV-testing among female sex workers on the border between Brazil and French Guiana: the need for targeted interventions. Cad Saúde Pública. août 2015;31(8):1615-22.
 53. Diaz J. A AIDS nas fronteiras do Brasil: diagnóstico estratégico da situação da epidemia de AIDS e doenças sexualmente transmissíveis nas fronteiras do Brasil. Ministério da Saude. Coleção DST/AIDS – Série Estudos, Pesquisas e Avaliação. 2003;
 54. Rapport Morlat 2016: Des nouveautés dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH | Vih.org [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://vih.org/20161019/rapport-morlat-2016-nouveautes-prise-en-charge-personnes-vivant-vih/138637>
 55. Bulletin d'information trimestrielle du Corevih. COREVIH Guyane; 2016. Report No.: 25.
 56. Brazil Ministry of Health: National Department of STD, Aids and Viral Hepatitis. Boletim Epidemiológico AIDS/DST. Brasilia; 2013. Report No.: 1.
 57. World Health Organization WH. Global leprosy update, 2015. World Health Organization; 2016 p. 405-20. Report No.: 91.
 58. Domergue V, Clyti E, Sainte-Marie D, Huber F, Marty C, Couppié P. La lèpre en Guyane française: étude rétrospective de 1997 à 2006. Médecine Trop. 2008;68:33-7.
 59. Cardoso T. BA. Le mercure en Guyane française : synthèse des études d'imprégnation et d'impact sanitaires menées de 1994 à 2005. Bull Epidémiologique Hebd - BEH. 13 avr 2010;13:118-20.
 60. Lormée N. Infections sexuellement transmissibles dans une communauté d'orpailleurs à St Élie, Guyane française. Université René Descartes, Paris V; 2005.
 61. Kaji A, Thi SS, Smith T, Charunwatthana P, Nosten FH. Challenges in tackling tuberculosis on the Thai-Myanmar border: findings from a qualitative study with health professionals. BMC Health Serv Res [Internet]. juin 2015 [cité 4 janv 2017];15(1). Disponible sur: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-015-1129-0>

62. Zhou G, Lo E, Zhong D, Wang X, Wang Y, Malla S, et al. Impact of interventions on malaria in internally displaced persons along the China-Myanmar border: 2011-2014. *Malar J.* 15 sept 2016;15:471.
63. Lu Y, Qin L. Healthy migrant and salmon bias hypotheses: a study of health and internal migration in China. *Soc Sci Med* 1982. févr 2014;102:41-8.
64. Diaz CJ, Koning SM, Martinez-Donate AP. Moving Beyond Salmon Bias: Mexican Return Migration and Health Selection. *Demography.* déc 2016;53(6):2005-30.
65. Heraud JM. First Case of Yellow Fever in French Guiana since 1902. *Emerg Infect Dis.* juin 1999;5(3):429-32.
66. Weine SM, Kashuba AB. Labor migration and HIV risk: a systematic review of the literature. *AIDS Behav.* août 2012;16(6):1605-21.
67. Jolivet A, Cadot E, Florence S, Lesieur S, Lebas J, Chauvin P. Migrant health in French Guiana: Are undocumented immigrants more vulnerable? *BMC Public Health* [Internet]. déc 2012 [cité 19 déc 2016];12(1). Disponible sur: <http://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-53>
68. Jolivet A, Florence S, Lebas J, Chauvin P. Migration, health, and care in French overseas territories. *The Lancet.* nov 2010;376(9755):1827-8.
69. Ministério da Saude. Malária nas fronteiras e importada de outros países [Internet]. Brasília; 2016. Disponible sur: www.saude.gov.br/malaria

Figure 1: Provenance of Brazilian gold miners working in French Guiana, 2015

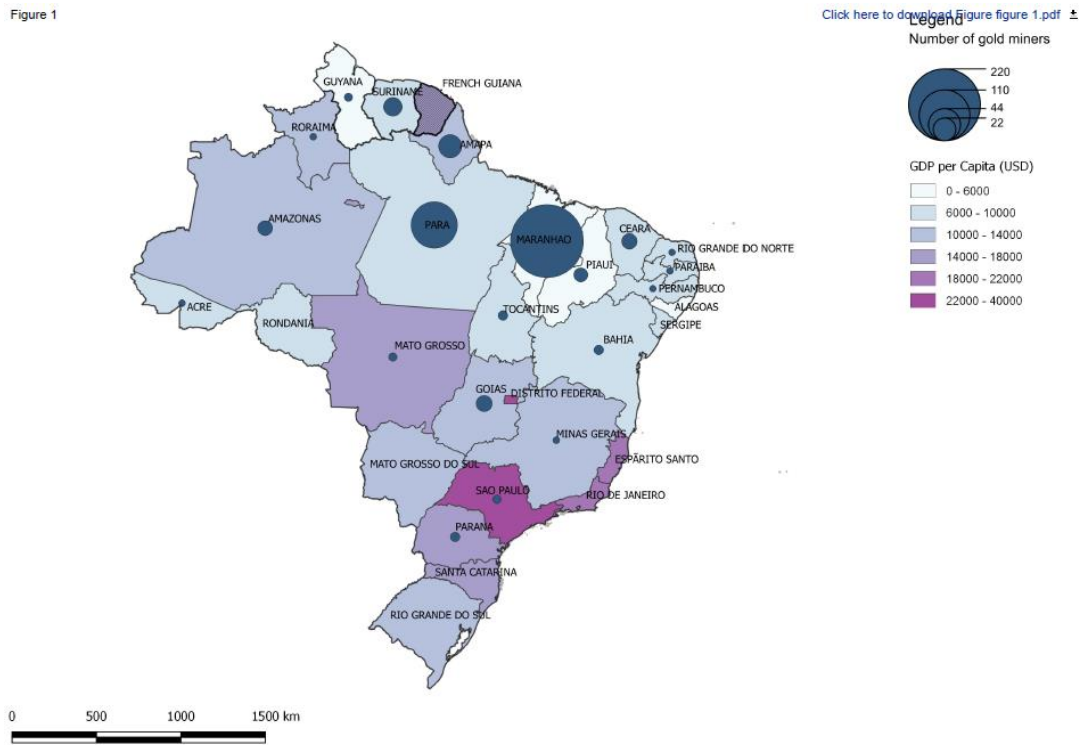


Figure 2: Profession on illegal gold mining according to gender, French Guiana, 2015

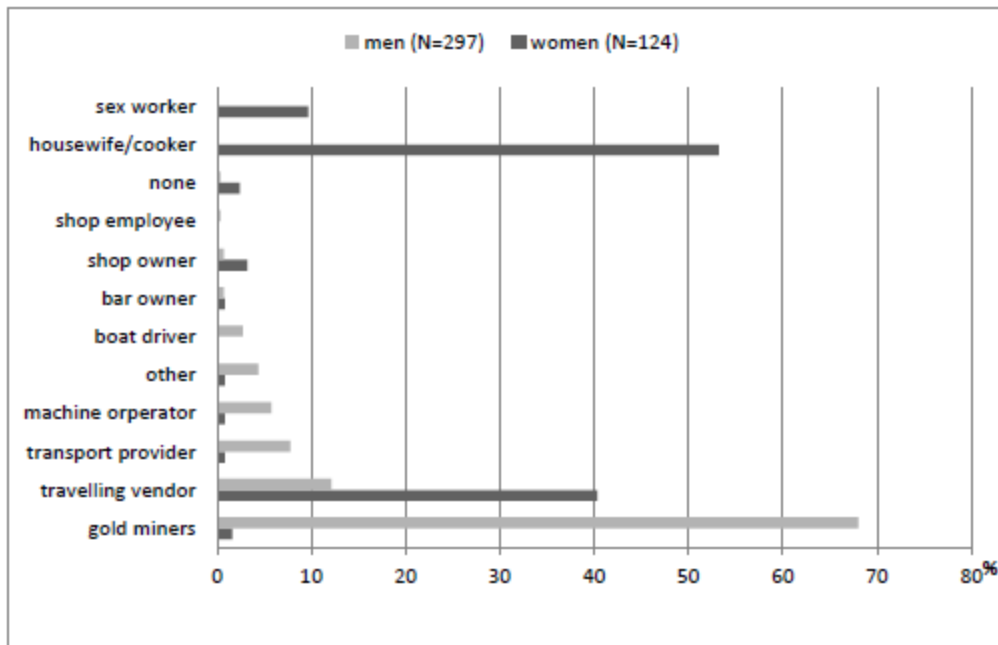


Figure 3: Movement of illegal gold miners working in French Guiana on the main cities of the Guiana Shield, 2015

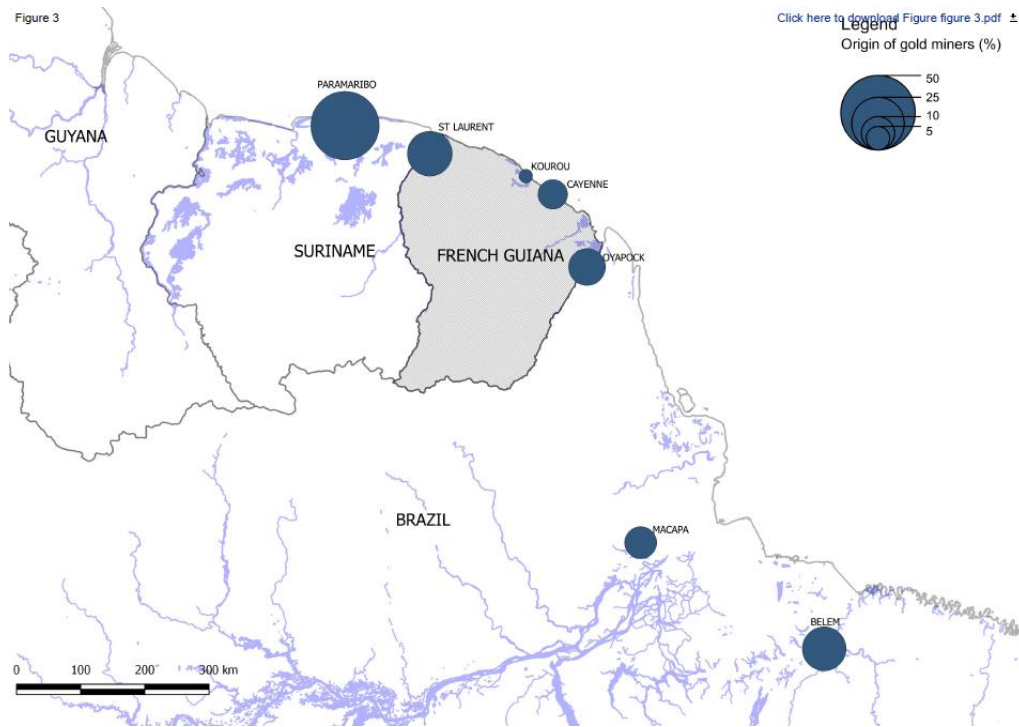
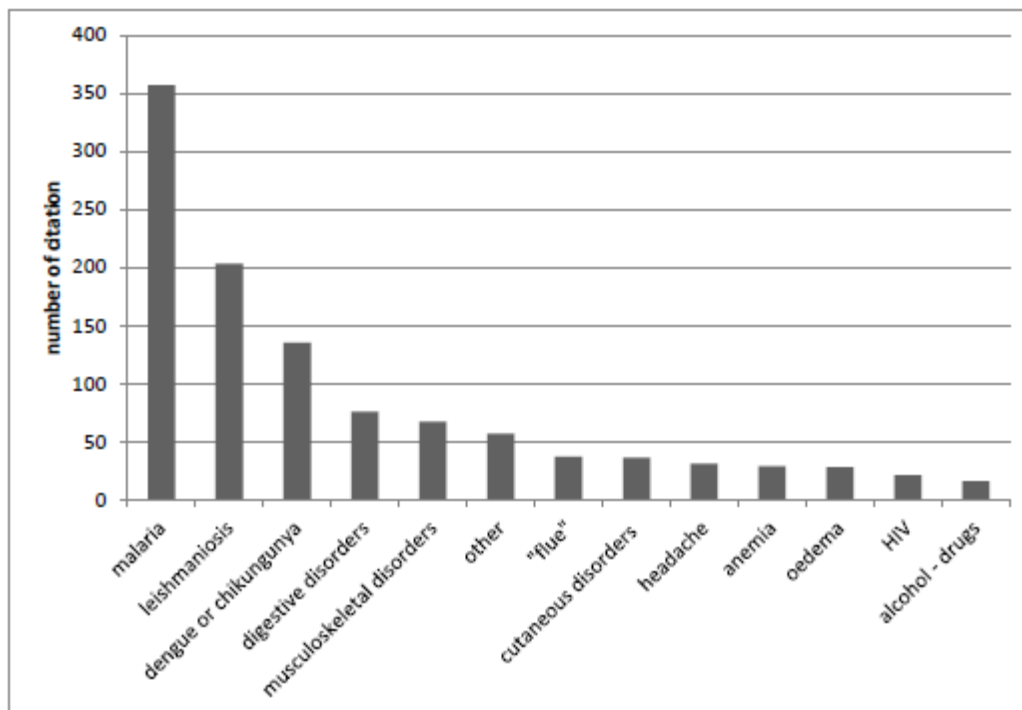


Figure 4: Main health problem occurring on mining site according to gold miners, French Guiana, 2015



PARTIE 3 : DISCUSSION : ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE ET PERSPECTIVES

I. Limites de l'étude

1. Représentativité de l'échantillonnage

L'absence de base de sondage pour la population de l'étude ne permettait pas de d'échantillonnage aléatoire. La méthodologie prévoyait donc des inclusions fortuites et un échantillonnage de type « boule neige », classiquement utilisé pour étudier les populations cachées : chaque personne interrogée doit présenter une autre personne présentant les critères d'inclusion. Or sur le terrain, il était facile d'entrer en contact avec la population de l'étude, donc toutes les personnes présentes sur les sites de repli étaient informées de l'étude. L'échantillonnage était ainsi essentiellement opportuniste. Le nombre de personnes présentes sur les sites de repli variait selon les opérations militaires : lorsque celles-ci étaient en cours sur les sites miniers, les orpailleurs se réfugiaient sur les bases de repli. Le nombre de sujet inclus a dépassé les objectifs : 421 inclusions sur les 387 requises. Pour ne pas inciter les personnes souhaitant réaliser un TDR paludisme à mentir sur les critères d'inclusion, le TDR était réalisé à toute personne le désirant et le traitement délivré gratuitement en cas de test positif.

La qualité de l'échantillonnage a été évaluée par les trois outils mis en place:

- Refus de participation : 44 personnes ont refusé de participer à l'étude. Elles étaient d'âge, de sexe et de pays de naissance similaires aux personnes incluses. Le motif principal de non participation était d'avoir déjà fait un test de diagnostic du paludisme récemment (30/44, 68%), d'avoir peur des piqûres (6/44, 13,6%), de ne pas avoir le temps (5/44, 11,4%) ou de ne pas être intéressé (3/44, 6,8%).
- Non inclusion : 49 personnes souhaitant participer à l'étude ne répondaient pas aux critères d'inclusion. Elles étaient de caractéristiques sociodémographiques similaires aux personnes incluses. Trente étaient présentes sur le site de repli depuis plus de 7 jours (30/49, 61,2%), 18 ne travaillaient pas sur un site d'orpaillage sur le territoire guyanais (18/49, 36,7%) et 1 était âgé de

moins de 18 ans (1/49, 2,1%). Parmi ces 49 personnes, 36 ont bénéficié d'un TDR paludisme, dont 4 ont été positifs.

- Le taux de participation était de 90,5% (421/465). Les personnes acceptaient de participer à l'étude pour « bénéficier d'un test gratuit » (335/421, 79,5%), « par curiosité » (29/421, 6,9%), parce qu'elles « se sentaient malades » (36/421, 8,6%), pour « aider la recherche » (6/421, 1,4%), remercier les acteurs de s'intéresser à leurs problèmes de santé (6/421, 1,4%), s'informer sur le paludisme (5/421, 1,2%), ou obtenir une moustiquaire (4/421, 1%).

2. Biais de sélection

Le recrutement des sujets de l'étude sur les sites de repli entraîne une surreprésentation des personnes les plus mobiles. Afin d'estimer cette surreprésentation, les différentes professions exercées ont été classées en deux catégories : travail permanent sur site (orpailleur, cuisinière...) versus travail itinérant (commerçants ambulants, piroguiers...). Trois cent dix personnes (73,6%) déclaraient une activité permanente sur les sites. En appliquant la même classification aux personnes interrogées lors de l'étude anthropologique réalisée sur des sites de repli mais aussi directement sur des mines au Suriname, 78% avaient une activité dite permanente sur le site d'orpaillage, ce qui n'était pas différent de notre étude ($p=0.222$). La prévalence du portage de *Plasmodium* par PCR ne différait pas dans ces deux groupes : 27% chez les personnes permanentes sur les sites versus 20,7% pour les non permanentes, $p=0.166$. Selon les personnes rencontrées, certains orpailleurs ne quittent jamais les sites d'orpaillage. Ceci n'a pas pu être estimé dans notre étude mais 11 des 26 personnes directement incluses sur des sites d'orpaillage en Guyane déclaraient ne pas avoir quitté la mine dans les 6 derniers mois (42,3%) et dans l'étude menée sur le site d'Eau-Claire 70 personnes sur 205 incluses (34,1%) n'avaient pas quitté la mine au cours de l'année écoulée (158). Ces personnes pourraient avoir un profil de risque différent vis à vis du paludisme qui n'apparaîtrait pas dans cette étude (plus d'automédication, plus de porteurs sains...). Il est également possible que les personnes sur les sites de repli soient en meilleure santé que l'ensemble des orpailleurs, en faisant l'hypothèse que ceux qui sont malades se déplacent moins.

3. Biais de classement

La prévalence du portage de *Plasmodium*, basée sur la PCR, reflète donc la présence d'ADN de plasmodies au niveau plasmatique. Cependant deux formes de paludisme ne sont pas retrouvées par cet examen. D'une part les personnes atteintes de splénomégalie palustre hyperimmune (SPH) n'étaient pas identifiées comme porteuses de *Plasmodium* puisque elles n'ont pas de parasites circulants. La palpation clinique de la rate a identifié cinq personnes avec une splénomégalie, qui ont été orientées dans les Centres de Santé pour une prise en charge, mais l'absence de réalisation d'une sérologie palustre au cours de l'étude ne permettait pas d'identifier cette forme chronique. D'autre part, les sujets porteurs d'hypnozoïtes de *P. vivax* ne présentent pas non plus de parasites circulants. La PCR *Plasmodium* était alors négative et ces sujets considérés à tort comme indemne de paludisme. Toutefois les patients atteints de SPH ou porteurs d'hypnozoïtes ne sont pas transmetteurs de paludisme, étant donné l'absence de gamétocytes dans le sang circulant. Les enjeux de santé publique sont ainsi différents des porteurs sains. L'importance du paludisme dans cette population est donc probablement plus importante que la seule interprétation de la PCR plasmodiale.

4. Durée de l'enquête

Cette étude qualifiée de transversale s'étend sur six mois. La notion de prévalence peut donc être biaisée, et s'entendre plutôt dans le sens de proportion. Cette longue durée d'enquête ne permet pas d'évaluer la saisonnalité. Toutefois, l'ensemble de la période étudiée correspond à la saison des pluies en Guyane.

5. Questionnaire CAP : les limites du déclaratif

Les questionnaires reposent sur la sincérité des réponses. Ainsi certaines questions comme celle sur le travail du sexe ont pu entraîner une sous-déclaration de cette pratique. L'équipe d'inclusion comprenant des professionnels de santé, les personnes ont pu être tentées de répondre par ce qu'elles pensaient être « la bonne réponse » au sens médical du terme, comme par exemple déclarer se protéger des moustiques ou consulter dans un centre de santé en cas de fièvre. L'automédication a pu ainsi être sous-estimée. Le biais de mémoire intervient également (159). Ainsi dans l'étude, les personnes ayant eu leur dernière crise

de paludisme il y a plus de 2 ans déclarent plus souvent avoir eu recours au système de soins. Ceci pourrait être lié à une idéalisation des comportements passés.

6. Limites d'interprétation des objectifs secondaires

Le nombre de sujets nécessaires à l'étude a été calculé selon l'objectif principal, la prévalence du paludisme en PCR dans la population. Cet indicateur ne nécessitait pas une grande précision, les enjeux de santé publique variant peu dans une marge d'erreur de 5%. Toutefois, pour certains des objectifs secondaires, notamment la prévalence du VIH, l'intervalle de confiance très large ne permettait pas d'estimer correctement l'importance de cette pathologie. De même, les intervalles de confiance de la prévalence du paludisme par zone d'orpaillage étaient plus larges par diminution des effectifs. Ces résultats sont donc à prendre avec précaution.

II. Principaux résultats

1. Portage asymptomatique

a. La question de l'immunité

Dans les zones de forte transmission du paludisme, l'exposition à des parasites de diversité génétique conduit au développement d'une immunité partielle (160). C'est pourquoi les enfants sont les plus touchés par le paludisme. Cette immunité, à la fois cellulaire et humorale, ne permet pas la stérilisation complète des parasites mais réduit la parasitémie et la symptomatologie jusqu'au portage asymptomatique de *Plasmodium* (160,161). Dans les zones de plus faible transmission, la plus faible diversité génétique des parasites induit une prémunité plus tardive voire pas de prémunité. Les mécanismes de cette immunité acquise, dont les anticorps spécifiques, sont encore mal connus concernant tous les stades de développement du parasite, avec des capacités de protection et des persistances dans le temps très variables (162). Ces mécanismes très complexes ne seront pas développés dans ce travail.

b. Implications en terme de santé publique

L'immunité acquise contre le *Plasmodium* entraîne deux problématiques de santé publique.

Premièrement les personnes non immunes se rendant dans des zones de transmission du paludisme seront plus fortement touchées et présenteront des formes plus graves de paludisme (159,160).

Deuxièmement, les personnes ayant acquis une immunité suffisante pour être porteurs sains pourront être des réservoirs de paludisme dans des zones non impaludées et disséminer le parasite. En effet, malgré des parasitémies faibles chez les porteurs asymptomatiques, les gamétocytes se développent suffisamment pour poursuivre le cycle parasitaire chez le vecteur (160,163,164). Bien que la proportion d'infection vectorielle soit plus faible que pour des sujets symptomatiques, les personnes asymptomatiques ne sont pas en recherche de soins (165), et restent donc porteuses des parasites beaucoup plus longtemps, jusqu'à 194 jours pour *P. falciparum* (166). Elles constituent ainsi un véritable réservoir de transmission (165). Il est estimé que lorsque la transmission devient faible, les porteurs asymptomatiques seraient source de 20 à 50% des infections (167).

Etant donné la prévalence du paludisme dans l'étude Orpal de 22,3% (IC=18,3-26,3) et une estimation de 10 000 personnes travaillant sur les sites d'orpaillage illégal en Guyane (102), 1 830 à 2 630 personnes seraient porteuses de paludisme à un instant T. Le potentiel de transmission de cette population mobile est donc très important. Les chiffres des cas importés de Guyane au Suriname et au Brésil sont éloquentes. Au Suriname, en 2015 (année de réalisation de l'étude Orpal), 238 cas de paludisme avaient la Guyane pour origine probable de contamination (134). Au Brésil, la même année, 427 cas étaient originaires de Guyane, soit 21% des cas importés, après les provenances du Venezuela et du Pérou (133). Ainsi les 434 cas notifiés à la CIRE cette année-là ne représentaient que 39,5% des cas de paludisme contractés en Guyane (434/1099 (434+427+238)), sans compter tous ceux n'ayant pas eu recours au système de soins (126). A noter que 45 cas de paludisme notifiés en Guyane seraient importés du Brésil (n=21), du Suriname (n=20), d'Afrique (n=3), ou de Haïti (n=1) (126). Les cas importés au Suriname et au Brésil sont quasiment exclusivement liés à l'orpaillage (133,134). Au Suriname, 63,3% des cas déclarés sont importés de Guyane (238/376 cas confirmés (8)), ce qui risque d'anéantir les efforts faits depuis 10 ans dans ce petit pays pour lutter contre le paludisme. Le Maranhão, d'où viennent la majorité des orpailleurs travaillant en Guyane,

est l'Etat du Brésil déclarant le plus de cas importés : 54%, dont 64% de Guyane. En Amapa, bien que seuls 2% des cas notifiés soient considérés comme importés, 98% le seraient de Guyane. Dans le Para, 46% des 1% de cas importés viendraient de Guyane. De plus, au Brésil, 23% des cas importés de Guyane sont liés à *P. falciparum* alors que plus de 90% des cas de paludisme autochtone sont liés au *P. vivax*, ce qui pourrait augmenter la morbi-mortalité liée au paludisme dans ce pays.

2. Une répartition des espèces plasmodiales différente chez les orpailleurs clandestins

a. Données épidémiologiques

Selon les données de la CIRE, 80% des accès palustres notifiés en Guyane en 2015 sont liés à *P. vivax* (126). Il en est de même selon les données recueillies spécifiquement chez les militaires (149). La proportion *P. falciparum*/*P. vivax* s'est inversée en Guyane à partir de 2005 (127).

Or dans l'étude Orpal, les personnes travaillant sur des sites d'orpaillage sont porteuses à 47,9% de *P. falciparum*, 37,2% de *P. vivax* et 10,6% de coinfection *Pf/Pv* (+ 4,3% de *P. malariae*). La répartition des espèces et la proportion de porteurs asymptomatiques ne différaient pas statistiquement selon les sites d'orpaillage, mais les régions du bas Maroni (criques (=rivières) Beiman, Abounami et basse Mana) ne comptaient que des cas de *P. vivax*. Ces zones répertoriaient également les plus faibles prévalences de *Plasmodium* mais étant donné les petits effectifs l'intervalle de confiance était large. Dans ces zones, les sites d'orpaillage semblent plus artisanaux, avec un plus faible nombre de personnes, ce qui pourrait diminuer le réservoir humain de *Plasmodium*. Dans notre étude, nous avons souhaité évaluer la taille des sites d'orpaillage. Cependant nous avons réalisé au cours des inclusions que la question du « nombre de personnes travaillant sur le site d'orpaillage » n'était pas comprise de la même façon par toutes les personnes interrogées: certaines déclaraient le nombre de personnes sur le campement (lieu de vie), d'autres sur la zone d'extraction de l'or, d'autres encore sur le site dans son ensemble. En effet, le lieu de campement peut parfois être commun à plusieurs sites d'orpaillage et le nom du site peut englober plusieurs zones d'extraction différentes. Cette hypothèse n'a donc pas pu être vérifiée et devra être

confrontée aux données de l'ONF ou du PAG. Une différence de vecteurs pourrait être une hypothèse complémentaire.

b. Hypothèses

❖ *Le rôle de la prophylaxie par doxycycline*

Les militaires intervenant sur les sites d'orpaillage prennent une prophylaxie antipalustre par doxycycline journalière et revêtent des treillis imprégnés d'insecticides. Cependant, seuls 40% des militaires déclarent prendre correctement cette prophylaxie. La demi-vie de cette molécule étant courte, l'efficacité est directement liée à l'observance (150). La prophylaxie par doxycycline est efficace pour prévenir des accès palustres à *P. falciparum* (entre 92 et 96% d'efficacité) et des accès primaires à *P. vivax* (98% d'efficacité) mais pas sur les reviviscences de *P. vivax* (168). En effet, la doxycycline agit sur les schizontes responsables de l'accès initial mais n'a pas d'action sur les hypnozoïtes, qui se différencient dans le foie dès les premières minutes de l'infection (169).

Cependant la population autochtone ne prenant pas de prophylaxie par doxycycline, cette explication ne peut expliquer toute la différence de répartition des espèces plasmodiales. Il est possible que les accès palustres dans la population locale concernent essentiellement des reviviscences de *P. vivax*, d'autant plus que le traitement curatif par la primaquine est insuffisamment délivré (78).

❖ *L'interaction avec les helminthes*

Les réticulocytes sont la cible de *P. vivax* (170). Donc en cas de diminution du nombre des réticulocytes, les sujets sont moins touchés par *P. vivax*. Les parasitoses digestives, en particulier les helminthiases dont l'ankylostomiase, provoquent des anémies ferriprives arégénératives par érosion de la muqueuse digestive avec saignement chronique et ont donc un nombre de réticulocytes bas. Bien que les militaires soient également parfois infectés, plutôt par giardiases (171), les orpailleurs semblent multiparasités notamment par des ankylostomiases (136). Dans l'étude Orpal, les parasitoses digestives n'ont pas été recherchées mais 18,4% des personnes étaient anémiées. Bien que non significatif, l'anémie touchait plutôt les personnes ayant une PCR *Plasmodium* positive (24,5% versus 16,6%, $p=0,083$). Parmi elles, l'anémie était

plus fréquente si la PCR était positive à *P. falciparum* (35,5%) ou *P. falciparum* /*P. vivax* (50%) que chez celles ayant une PCR positive à *P. vivax* et/ou *P. malariae* (12,8%, $p=0.017$). Ceci va dans le sens d'une plus faible proportion de *P. vivax* chez les personnes anémiées mais nécessite des études complémentaires pour affirmer le lien avec les parasitoses digestives.

❖ **Une différence de statut immunitaire**

La principale différence entre ces deux populations ayant des proportions d'espèces plasmodiales différentes est que les orpailleurs sont pour la plupart des porteurs sains alors que les cas notifiés à la CIRE concernent des accès cliniques de paludisme. Une différence dans la réponse immunitaire pourrait donc expliquer que les orpailleurs puissent plus facilement être porteurs sains de *P. falciparum* que de *P. vivax*.

c. Un portage de *P. malariae* non négligeable

Quatre personnes de l'étude étaient porteuses de *P. malariae*, dont un coinfecté avec *P. vivax*. Ce pathogène représente donc 4,3% des porteurs de *Plasmodium* (4/94) et 0,1% de la population de l'étude (4/421). Toutes n'étaient diagnostiquées que par la PCR et étaient asymptomatiques, sans différence avec les personnes porteuses d'autres espèces plasmodiales. Ces personnes travaillaient sur quatre mines différentes mais venaient toutes du Maranhão.

En Guyane le dernier cas de *P. malariae* répertorié dans le système de veille sanitaire datait de 2011 (126). En Amérique du Sud, ce *Plasmodium* est considéré comme une infection zoonotique du fait de sa proximité génétique avec *P. brasilianum*, retrouvé chez les singes du Nouveau-Monde (172). Des études de séroprévalence ou de biologie moléculaire sur ce continent, et notamment en Amazonie, montrent que ce pathogène semble relativement fréquent chez les humains (173,174). Une étude en Guyane retrouvait ainsi en 2002 une prévalence d'anticorps antimalariae variant de 19,1 à 45,4% selon les zones géographiques (175). Les TDR utilisés en Guyane, et plus généralement dans le monde, différencient seulement *P. falciparum* des autres *Plasmodium*. Le diagnostic d'infection à *P. vivax* est retenu lorsque le TDR indique un résultat « autre que *P. falciparum* » compte tenu de sa forte prévalence en Guyane. Le frottis sanguin n'est

pas réalisé pour chaque TDR positif et le diagnostic microscopique de *P. malariae* est rendu difficile par des similitudes morphologiques avec *P. falciparum*, notamment en cas de coinfections (176). La prévalence de *P. malariae* pourrait être ainsi sous-estimée dans la population générale (172).

Sur le plan clinique, les symptômes de l'accès palustre à *P. malariae* sont similaires des autres espèces. Une étude en Indonésie laisse supposer que les anémies seraient plus sévères (177). Mais la morbidité de cette infection est surtout liée à l'atteinte rénale: *P. malariae* peut entraîner des glomérulonéphrites conduisant à des insuffisances rénales, non réversibles lorsque plus de 30% des glomérules présentent des lésions (177–179). Peu de données existent sur la mortalité liée à ce pathogène. Seize décès chez des patients atteints de *P. malariae* ont été répertoriés dans l'étude indonésienne, soit 0,3% des personnes ayant un accès palustre à *P. malariae*. Cependant le lien entre le décès et le pathogène n'était pas établi. Ce taux de mortalité n'était pas différent des autres espèces plasmodiales (177). Le traitement de l'accès palustre à *P. malariae* repose sur la chloroquine. Bien que l'existence de formes hypnozoïtes dans le foie n'aie jamais été établie, *P. malariae* peut donner des réviviscences plusieurs années après le premier accès (13,179).

P. malariae n'apparaît donc pas comme un problème de santé publique. Cependant il serait pertinent de le rechercher par microscopie ou PCR pour estimer exactement sa prévalence lors des stratégies d'élimination. Le diagnostic d'infection à *P. malariae* devrait être évoqué devant des tableaux de glomérulonéphrite.

3. Risque d'émergence de résistance à l'artémisinine

Tous les facteurs connus associés à l'émergence de résistances sont présents dans le contexte du paludisme et de l'orpaillage illégal en Guyane: automédication avec mauvaise observance, populations mobiles et isolées du système de soins...

En cas d'émergence, la résistance concernerait dans un premier temps les molécules associées aux dérivés de l'artémisinine dans les ACT, qui ont de durées de demi-vie plus longues. L'utilisation principalement d'Artecom®, et dans une moindre mesure de Coartem® en automédication expose les parasites essentiellement à la pipéraquline et à la luméfantine. Une nouvelle mutation découverte en Guyane, PfCRT C350R, rend *P. falciparum* de nouveau sensible à la chloroquine (180). Or cette mutation, qui aurait émergé

en 2002, est également associée à une baisse de la sensibilité à la pipéraquline et pourrait donc être liée à la pression médicamenteuse, notamment par Artecom®. Elle pourrait être un des premiers signes de diminution de la sensibilité aux ACT.

Concernant l'artémisinine, un échantillon de *P. falciparum* de l'étude Orpal montrait un taux de survie avec la technique RSA supérieur à 1%, donc une sensibilité diminuée, mais ce résultat n'a pas été confirmé par un deuxième test. Aucune mutation sur le gène K13 n'a été retrouvée à l'heure actuelle sur les échantillons analysés de l'étude ni en population autochtone. Au Guyana, 5% des isolats collectés en 2010 présentaient une mutation C580Y sur le gène K13, mutation associée à la résistance à l'artémisinine en Asie du Sud-Est, mais de nouvelles analyses sur des échantillons des années suivantes n'ont pas retrouvé de nouveau cette mutation (63). Cependant le mécanisme de résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine sur le Plateau des Guyanes pourrait être différent de l'Asie du Sud-Est et non encore identifié. En Afrique, des cas d'échec thérapeutique avec des ACT ont été rapportés sans mutation sur le gène K13 chez des patients infectés par *P. falciparum* (181).

Si la résistance émergeait le paludisme résistant toucherait en premier lieu les orpailleurs en situation irrégulière et ceux qui sont en contact avec eux, c'est à dire les militaires et les gendarmes, les orpailleurs légaux et les populations établies le long des fleuves. La diffusion pourrait ensuite être rapide aux pays voisins en raison de la mobilité des orpailleurs clandestins.

Il semble donc urgent de mettre en place des mesures pour éviter l'émergence de résistance car lorsque celle-ci survient il est très difficile, voire impossible, de la contenir (45). Dans un contexte épidémiologique du paludisme assez similaire en Asie du Sud-Est, il n'a fallu que 14 ans pour voir apparaître des résistances à l'artémisinine au Cambodge (45).

4. Etudes complémentaires

Des études complémentaires permettraient d'approfondir ces résultats, en particulier des études longitudinales. En effet la chronologie des accès palustre avec l'espère plasmodiale responsable permettrait

d'étudier la protection par le portage de *P. vivax* des accès palustres à *P. falciparum* ou la survenue de réviviscences à *P. vivax* après un accès à *P. falciparum*. Comparer les espèces responsables d'accès palustres symptomatiques avec les espèces des porteurs asymptomatiques permettrait de mieux comprendre le rôle de l'immunité antipalustre. Concernant la surveillance de la résistance, des données *in vivo* corrélées aux données *in vitro* sont nécessaires. Le suivi des orpailleurs malades, au moins pour contrôler l'examen microscopique à J3, au mieux pour un suivi à J28, permettrait de mieux contrôler la sensibilité aux antipaludiques. Le génotypage des populations de *Plasmodium* et la comparaison avec les génotypes des parasites circulants dans les pays voisins permettraient de cartographier la propagation des parasites. La recherche de mutation HRP2 des *P. falciparum* serait utile pour discuter la pertinence des TDR basés sur cet antigène en Guyane. En effet bien que jamais observée en Guyane (182), les pays voisins ont montré une augmentation de cette mutation au cours des dernières années (18,19). Le dosage des anticorps antiplasmodium serait un autre indicateur intéressant : même s'il est fort probable que les sérologies seraient pour la plupart positives, cela présenterait un intérêt pour rechercher les SPH. Des études complémentaires seraient utiles pour étudier les autres pathologies dont souffrent les orpailleurs. En effet l'examen clinique et l'entretien médical n'étaient pas exhaustifs dans cette étude concernant principalement le paludisme, par manque de temps. Seuls quelques items cliniques ont été ciblés. Or suite à cette expérience, il semble qu'il aurait été pertinent de recueillir des données en lien avec la tuberculose. En effet lors de la période de l'étude, la Croix Rouge française en Guyane a dépisté deux orpailleurs avec une tuberculose bacillifère. Les signes de lèpre n'étaient également pas recherchés, alors que la plupart des cas diagnostiqués en Guyane concerne les orpailleurs et que le Brésil est le deuxième pays notifiant le plus de cas au monde (183,184). Concernant le parcours de soins, un travail de thèse de médecine – sous la direction de MD - est en cours sur l'itinéraire thérapeutique des orpailleurs avant l'arrivée dans un centre de santé guyanais. Les résultats préliminaires montrent que la majorité d'entre eux a recours en priorité à l'automédication, souvent des antibiotiques consommés en dehors de toute posologie recommandée, faisant craindre l'émergence de résistances bactériennes.

III. Perspectives

1. Contexte de la lutte antipaludique en Guyane

Bien que la France soit le pays recevant le plus de cas importés chaque année, les deux seuls départements français où la transmission du paludisme est active sont la Guyane et Mayotte (185). A l'échelle nationale, il n'existe pas de plan national de lutte contre le paludisme. Au niveau régional, les Agences Régionales de Santé (ARS) ont toute latitude pour mettre en place une politique de santé publique. De nombreuses réunions ont été organisées notamment par l'OPS/OMS sur la problématique du paludisme sur le plateau des Guyanes, avec les représentants du Brésil, du Suriname, du Global Fund, de l'OMS ou de l'Agence Française du Développement (AFD). En fonction des directions locales de santé, l'engagement de la Guyane lors de ces réunions a été plus ou moins marqué, avec parfois une absence lors des réunions de prise de décision à l'échelle du plateau des Guyanes. En février 2011, l'ARS de Guyane prit « l'engagement de mettre en œuvre une politique résolue de contrôle et d'élimination du paludisme sur son territoire » (123). Un premier séminaire sur le paludisme chez les orpailleurs clandestins eu lieu en décembre 2012, suivi d'un autre en octobre 2013. Les recommandations ont porté principalement sur l'importance de délivrer une monodose de primaquine pour diminuer la transmission et sur la nécessité d'une dérogation pour qu'un non-professionnel de santé puisse réaliser un test de diagnostic rapide et délivrer un traitement en Guyane. Le HCSP a été saisi et a donné un avis favorable à l'administration d'une monodose de primaquine dans le traitement des accès aigus à *P. falciparum* mais ceci n'a toujours pas été officialisé à la Direction Générale de la Santé (DGS) à ce jour. En juin 2014, le service de Santé des Armées a réalisé une étude sur le site d'orpillage « Eau-Claire » qui a mis en évidence une prévalence du paludisme en PCR très élevée à 47%, première donnée étayant la réalité du problème spécifiquement dans cette population. En 2015, plusieurs groupes de travail organisés par l'ARS ont permis de rédiger un plan de lutte contre le paludisme en Guyane intitulé « Contrôle du paludisme en Guyane 2015-2018 » (123). Ce plan détaille en particulier l'amélioration de la veille épidémiologique, l'accès au traitement curatif par primaquine pour les accès à *P. vivax*, ou encore le renforcement de la lutte antivectorielle. Concernant le paludisme chez les personnes travaillant sur des sites d'orpillage, le plan recommande de « réduire l'incidence et la prévalence du paludisme dans cette population ainsi que l'automédication et de renforcer l'accès à la prévention, au dépistage et aux

soins ». Pour cela il est proposé d'établir un « calendrier des réunions avec les pays voisins pour les mobiliser pour renforcer la surveillance, le dépistage et le traitement de leurs ressortissants » et de « développer du matériel de communication et d'éducation sanitaire commun avec les pays voisins ». Cependant la case « moyens à mobiliser » de ce chapitre est restée vide (123). Cela illustre le manque d'actions effectives mises en œuvre sur cette problématique, pour lequel plusieurs raisons sont évoquées : éloignement géographique, insécurité sur les sites d'orpillage, cadre réglementaire français inadapté à cette problématique en contexte amazonien, ou encore opinion publique guyanaise défavorable. L'OMS poursuit son plaidoyer auprès des autorités françaises pour que des actions spécifiques soient mises en place, d'autant plus que le Suriname et le Brésil, ont implémenté des programmes de lutte sur leurs territoires. Lors des Assises Franco-Brésiliennes de la santé le 24 juillet 2015, la ministre de la santé, Mme Marisol Touraine, a affirmé que « la France est mobilisée dans la lutte contre les maladies infectieuses [...] Il nous faut renforcer notre coopération sanitaire transfrontalière le long de la frontière Guyane-Amapa pour prévenir, traiter et éradiquer les maladies transmissibles, dont le paludisme » (186).

A l'échelle du Plateau des Guyanes, les objectifs sont l'élimination de *P. falciparum* et la limitation du risque d'émergence de résistance à l'artémisinine (187). En Guyane, l'objectif est de « contrôler le paludisme sur l'ensemble de la Guyane » en 2018 (123). Ceci implique nécessairement de prendre en compte la population des orpailleurs clandestins travaillant en Guyane. L'étude Orpal confirme l'importance du problème du paludisme dans cette population spécifique et apporte des données biologiques et comportementales précises permettant de mieux cibler la problématique et de proposer des stratégies d'action adaptées.

2. Pistes pour l'élaboration d'une stratégie adaptée

L'étude Orpal apporte de nombreuses pistes pour définir une stratégie d'action innovantes adaptée à ce contexte singulier.

Le taux de participation élevé (90,5%) indique que les orpailleurs sont soucieux de leur santé et que les sites de repli sont des lieux stratégiques pour mener des actions. La cartographie de la prévalence montre que la région située entre Maripa-Soula et Saül est la plus touchée par le paludisme dans l'ouest guyanais et devrait donc être ciblée prioritairement. Le questionnaire retrouve plusieurs idées reçues à déconstruire

par des messages de prévention ciblés. Par exemple, 25.4% des personnes interrogées (107/421) pensent qu'il vaut mieux prendre un traitement contre le paludisme même si le test est négatif, pour être sûr, et 10,2% (43/421) estiment que l'on peut arrêter le traitement contre le paludisme lorsque l'on se sent mieux. La prévention pourrait être améliorée : bien que 90,7% des personnes citent le moustique comme agent transmetteur du paludisme, seuls 18% se protègent « toujours ou souvent ». La non-utilisation des moustiquaires est principalement liée au fait de ne pas en avoir (63,4%), l'inconfort (19,1%), et la destruction par les gendarmes (8,6%). La distribution de moustiquaires associée à un accord avec les autorités militaires pour leur non destruction pourrait donc améliorer la protection.

Le recours à l'automédication est particulièrement élevé lorsque les orpailleurs sont en Guyane au moment de l'accès palustre, par rapport au Brésil ou au Suriname (AOR=22,1). Le motif évoqué est l'éloignement géographique pour 94,5% (173/183) des personnes lorsqu'elles sont en Guyane, versus 75% (3/4) lorsqu'elles sont au Brésil et 71,4% (5/7) au Suriname. Ceci montre que l'accès aux structures de santé est plus difficile en Guyane. Or, comme dans l'étude au Suriname, l'observance au traitement est meilleure quand celui-ci est délivré suite à un test de dépistage du paludisme (152). La stratégie proposée devra donc permettre un accès facile au dépistage, et une délivrance de traitement gratuit avec des explications sur la nécessité d'une bonne observance.

3. Le projet Malakit

Selon les recommandations de l'OMS, les premières actions de contrôle du paludisme dans une population doivent porter sur la triade 3T : « test, treat and track » : rendre le dépistage accessible au plus grand nombre, traiter toutes les personnes dépistées positives avec un traitement adapté et une bonne observance, et renforcer les systèmes de surveillance épidémiologique (188). Pour répondre à ces besoins, une stratégie nouvelle a été proposée avec Laure Garancher de l'OPS reposant sur la distribution de kits d'autodiagnostic et d'auto-traitement aux orpailleurs au niveau des bases de repli et des centres de santé, avec une formation à la réalisation du TDR et à la bonne prise du traitement. Ce projet, appelé Malakit, est porté en Guyane par le CIC Antilles-Guyane avec l'aide de nombreux partenaires locaux, nationaux et internationaux : OPS/OMS, ARS, ministères de la santé français, brésiliens et surinamais, Institut Pasteur de

la Guyane, Fond Mondial... Le protocole du projet réalisé conjointement avec les trois pays est en cours d'élaboration et devra répondre aux exigences éthiques et réglementaires de chacun et recevoir l'accord de la DGS. Une lettre d'intention tripartite devra être signée par les Ministères compétents de chacun des pays afin d'autoriser et de valider la mise en place du projet. En France, la DGS a de nouveau été interpellée concernant la monodose de primaquine et une circulaire vient d'autoriser en janvier 2017 la réalisation d'un TDR par un infirmier diplômé d'état. Il reste encore une étape à franchir pour la dérogation pour les non professionnels de santé comme c'est le cas pour les médiateurs de santé au Suriname. Les militaires devront également être informés du projet pour que les kits et les moustiquaires distribués ne soient pas détruits lors des opérations de lutte contre l'orpaillage illégal. La mise en place du projet est appuyée financièrement par l'ARS de Guyane, et une demande sera effectuée au Fond Européen pour le Développement en Région (FEDER) pour la réalisation et l'évaluation de l'action.

a. Objectifs du projet Malakit

L'objectif principal de ce projet est de diminuer la prévalence du paludisme à *P. falciparum* dans la population des orpailleurs clandestins travaillant en Guyane.

Les objectifs secondaires sont d'améliorer le recours à un traitement adapté en cas de paludisme avec une bonne observance et ainsi réduire le risque d'émergence de parasites résistants aux traitements antimalariques, et d'améliorer les connaissances et les mesures de prévention vis à vis du paludisme dans cette population

b. Distribution des kits

❖ Lieux de distribution

La distribution des kits et la formation se feraient au niveau des sites de repli situés sur les rives surinamaises et brésiliennes des fleuves Maroni et Oyapock respectivement ainsi que dans les centres de prévention et de soins en Guyane. Les sites de repli ont montré dans l'étude Orpal être un lieu stratégique de promotion de la santé, où les orpailleurs sont accessibles facilement accessibles. Au Suriname, deux

« Malaria Clinics » existent déjà, l'une à Antonio Do Brinco et l'autre à Albina, financées par le Global Fund. Il s'agit de locaux avec une personne salariée, non médicale, formée à la passation du TDR et à la délivrance du traitement et diffusant des messages de prévention. Au Brésil, le centre de santé d'Oiapoque prend en charge toutes les personnes dont les orpailleurs se présentant avec des symptômes de paludisme. Il pourrait être le lieu de formation et de distribution des kits, ainsi que deux autres sites identifiés en amont (Ilha Bella et Villa Brazil). En Guyane, la distribution se ferait au niveau des CDPS lorsque les orpailleurs s'y rendent pour soins.

❖ **Contenu des kits**

Les kits se présenteraient sous forme de pochettes en plastique résistantes à l'eau, légères, avec un anneau pour l'accrocher de façon à être transportées facilement.

Ce kit contiendrait :

- Une notice explicative à base de dessins et de texte en portugais élaborée de manière participative avec les orpailleurs afin de s'assurer de la bonne compréhension des instructions
- Trois tests de diagnostic rapide du paludisme en conditionnement individuel, résistants à la température élevée et à l'humidité.
- Un traitement complet du paludisme à base d'artémether-luméfantrine, ainsi qu'une monodose de primaquine (si accord de la DGS pour la distribution en Guyane).
- Du paracétamol

L'objectif étant le contrôle du paludisme à *P. falciparum* et la limitation de l'émergence de *P. falciparum* résistant à l'artémisinine, les TDR utilisés ne différencieront pas les différentes espèces plasmodiales et le traitement curatif de *P. vivax* ne sera pas implémenté dans le cadre de ce projet.

❖ **Mode de distribution et formation**

Chaque kit sera remis à la condition que la personne ait été formée à la réalisation du TDR, à la nécessité d'un traitement complet si le test est positif, et informée des modes de protection du paludisme. Des

moustiquaires seront également remises aux personnes. La distribution et la formation se feront par des agents de santé et/ou des médiateurs formés au préalable et maîtrisant le portugais.

c. Etude de faisabilité

Ce projet de distribution de kits a été testé sur un site de repli, Antonio do Brinco, en avril 2016. Une quarantaine de personnes travaillant sur des sites d'orpaillage ont été rencontrées et formées à la réalisation des TDR et à l'importance d'une bonne observance au traitement. Toutes ont été très intéressées par le projet et ont réussi à faire les TDR. Trois ont été dépistées positives alors qu'elles ne présentaient aucun symptôme. Certaines ont spontanément aidé les autres à réaliser les tests ou à expliquer le principe du projet. Elles pourraient être des personnes-ressource pour vérifier la bonne utilisation des kits sur les sites ou transmettre des kits aux personnes ne quittant jamais les sites d'orpaillage.

d. Coordination

Un comité de pilotage transfrontalier sera formalisé dont feront partie le CHAR avec le CIC et les CDPS, l'ARS de la Guyane, l'OPS, l'Institut Pasteur de la Guyane et les programmes de lutte contre le paludisme du Suriname et du Brésil.

e. Critères de jugement

Le suivi et l'évaluation de cette nouvelle stratégie nécessitent la mise en place d'outils et d'indicateurs spécifiques.

Au niveau des sites de distribution, le nombre d'orpailleurs rencontrés, de kits distribués, et les mines de provenance des orpailleurs seront notifiés afin de s'assurer que la distribution des kits au niveau des points sélectionnés permet une bonne couverture des sites d'orpaillage en Guyane. D'autres données permettront d'évaluer si les tests et les traitements sont utilisés correctement: nombre d'épisodes de fièvre, nombre de TDR utilisés (les orpailleurs auront pour instruction de rapporter leurs kits déjà utilisés pour remplacement),

résultats des TDR, prise du traitement antipaludéen et observance. Ces données pourraient être recueillies via un questionnaire lorsque les personnes reviennent sur les sites de repli, ou grâce à une application pour smartphone qui permettrait aux personnes d'enregistrer en temps réel ces données, même hors connexion, et synchronisées lors de leurs passages sur les sites de repli. La grande majorité des orpailleurs possèdent un smartphone mais il faudra évaluer l'acceptabilité de cette solution. Le recueil des données serait ainsi centralisé et uniformisé entre les trois pays concernés par le projet.

Une étude « Orpal bis » réalisée un an après la mise en place du projet permettra la comparaison de la prévalence du paludisme en PCR avant et après. Elle devra être réalisée à la même période de l'année que l'étude Orpal pour limiter le biais de saisonnalité et reposera sur la même méthodologie afin de permettre la comparaison des résultats. Côté Oyapock, le début de la mise en place du projet devra s'accompagner d'une étude de prévalence puisque le projet Orpal ne concernait que le Maroni.

f. Limites et risques de cette stratégie

Une des premières craintes évoquées devant la distribution massive de traitements gratuits du paludisme est la revente des ACT par les receveurs des kits. Or cette crainte ne semble en réalité pas un problème. Premièrement, même si le kit est revendu dans un premier temps, le test et le traitement profiteront à une personne malade, le plus important étant que les indications concernant la bonne prise du traitement soient bien suivies (189,190). D'où l'intérêt de la notice explicative dessinée jointe dans le kit. Deuxièmement, le prix du traitement est fonction de l'offre et de la demande. Si la distribution de traitements gratuits est massive, les personnes travaillant sur les sites d'orpillage ne seront plus tentées d'acheter un traitement au marché noir, ni de réserver des comprimés pour un éventuel accès palustre. Troisièmement, le bouche-à-oreille fonctionne bien entre les sites, les orpailleurs utilisent des téléphones cellulaires et satellites, et se croisent régulièrement. Lors de l'étude Orpal, au bout de quelques missions, une bonne partie des personnes rencontrées avait déjà entendu parler de notre action. Rapidement la majorité des orpailleurs ne souhaiteront pas payer pour un traitement qu'ils pourraient obtenir gratuitement. Enfin, la migration sur les sites d'orpillage clandestins est essentiellement économique

(185) : les orpailleurs veulent travailler pour gagner de l'or, ce qui nécessite d'être en bonne santé. Etre malade signifie une perte de quelques jours de salaire, et des frais pour se traiter ou se déplacer jusqu'à un centre de santé. Pouvoir se diagnostiquer et se traiter soi-même présente un intérêt individuel net et rend ainsi peu intéressant la revente du kit.

Une autre limite de cette approche est le fait que les personnes ne quittant jamais ou peu les sites d'orpaillage risquent de n'être pas touchées par cette action. Or lors de la phase pilote, plusieurs personnes ont été spontanément motrices pour guider les autres. Elles pourraient être responsabilisées et formées spécifiquement pour servir de relai sur les sites d'orpaillage, avec un nombre supplémentaire de kits.

La principale difficulté de ce projet est l'évaluation de l'efficacité de cette nouvelle stratégie. Différentes limites à l'évaluation devront être discutées.

La diminution de la transmission du paludisme sur les sites, en comparant la prévalence du paludisme avant et après l'action sera difficile à évaluer du fait de facteurs de confusion, notamment les fluctuations saisonnières du paludisme et les opérations militaires. La première pourra être limitée en réalisant l'étude Orpal bis à la même saison que l'étude Orpal. Concernant les opérations militaires, plusieurs interactions avec l'épidémiologie du paludisme peuvent être discutées:

- Ces opérations visent à détruire les filières logistiques et ainsi à diminuer le nombre d'orpailleurs travaillant clandestinement sur des sites d'orpaillage en Guyane. Or si le nombre d'orpailleurs diminue, le réservoir humain devrait diminuer également et donc diminuer la transmission.
- Les opérations sur un site entraînent des mouvements de personnes, qui peuvent se rendre sur les sites de repli ou changer de site d'orpaillage. Ces déplacements de personnes et donc de réservoir de paludisme pourraient favoriser une propagation du paludisme dans des zones de faible transmission, et donc augmenter la transmission globale du paludisme
- L'intensification des opérations militaires pourrait obliger les orpailleurs à s'enfoncer plus profondément dans la forêt dans des zones encore plus difficiles d'accès, rendant plus difficile leurs déplacements sur les sites de repli et donc l'accès à la distribution des kits, ce qui rendrait la stratégie inefficace.

- Enfin, le fait que la population de l'étude ne soit pas stable, avec des personnes quittant la Guyane et d'autres tentant l'aventure, contribuera également à la difficulté d'interprétation des données épidémiologiques.

Concernant les objectifs secondaires, l'évaluation de la diminution de l'automédication avec des traitements achetés au marché noir et l'amélioration de l'observance s'appuiera sur des données déclaratives, via un questionnaire ou une application smartphone. Les résultats pourraient donc être biaisés par le biais de mémoire, la tentation de donner la réponse attendue, la sous-déclaration des comportements de mauvaise utilisation des kits... Ces biais pourraient être évalués et pris en considération en réalisant des focus group.

Malgré les limites attendues de l'évaluation de cette action, les données présentées au cours de cette thèse l'attestent: ne pas agir expose à des conséquences sanitaires désastreuses.

4. Dans l'avenir : développer des stratégies combinées?

D'autres stratégies complémentaires pourraient être imaginées dans un deuxième temps, en association avec le projet Malakit.

La technique de biologie moléculaire de terrain, la LAMP, pourrait être utilisée sur les sites de repli pour dépister les asymptomatiques avant qu'ils ne se déplacent dans des zones non impaludées pour éviter la dissémination du paludisme. Cet outil a été utilisé dans de nombreuses études (26,27,192) mais nécessite toutefois une logistique et un coût humain non négligeable (193). Cette détection active de cas pourrait concerner toutes les personnes transitant sur les sites de repli ou cibler celles travaillant sur les sites avec les plus fortes prévalences du paludisme (88).

Une autre possibilité serait le traitement systématique de toutes les personnes venant des sites d'orpaillage avant leur déplacement vers des régions non impaludées. En effet, vu la prévalence globale de 22,3% on traiterait à tort environ 3 personnes sur 4, voire qu'une sur 2 en ciblant les personnes venant des sites les plus impaludées (prévalence de 46,4% de paludisme dans la région de Sophia). Ceci ne serait pas une stratégie classique de « mass drug administration » (MDA) qui consiste en le traitement d'une population donnée à une période donnée de façon répétée dans le temps. L'OMS est assez réticente aux stratégies de

MDA devant la crainte d'émergence de résistances par forte pression médicamenteuse, même si celle-ci ne semble pas fondée. A l'heure actuelle ces stratégies n'ont montré leur efficacité que dans des contextes insulaires avec faible transmission de paludisme (89). Mais le traitement systématique de personnes mobiles pour limiter le risque de propagation du paludisme dans des régions non impaludées n'a jamais été évalué.

CONCLUSION

La conjoncture actuelle risque de favoriser l'orpaillage illégal en Guyane. Le cours de l'or reste élevé, autour de 38 000 euros le kilogramme d'or. La situation politique et économique des pays voisins est très difficile : dévaluation massive du dollar surinamais, destitution de la présidente brésilienne, pauvreté au Guyana, crise économique et sociale profonde au Venezuela... Tout ceci entraîne un nombre important de personnes précaires cherchant l'eldorado. A l'heure actuelle, les opérations militaires permettent de contenir cette activité mais ne parviennent pas à l'éradiquer.

Dans cet état de fait, la situation sanitaire des orpailleurs clandestins en Guyane doit nécessairement être prise en compte. Le paludisme y est endémique, et d'autres pathologies sont également très fréquentes comme la leishmaniose, l'hypertension artérielle ou l'anémie. Les risques sont importants à l'échelle individuelle mais également à l'échelle communautaire – population locale, militaires, pays voisins - du fait de la mobilité de cette population avec le risque de propagation des maladies infectieuses. L'autre crainte majeure concerne l'émergence de *Plasmodium* résistants aux artémisinines : tous les facteurs favorisant sont réunis ici. L'histoire a montré que les foyers d'émergence de résistances aux antipaludiques principaux sont l'Asie du Sud-Est et le Plateau des Guyanes. Une fois apparues, la contention des résistances est quasi impossible, entraînant une augmentation de la morbi-mortalité à l'échelle mondiale. Des actions pour l'éviter sont possibles malgré les difficultés règlementaires et logistiques mais nécessitent une volonté politique.

La science permet de produire des données qui sont nécessaires à la prise de décision. Elle peut parfois en démontrant un problème et le présentant sur la scène publique, pousser les autorités à agir. C'est en partie ce qu'il s'est passé avec cette étude. La diffusion des résultats a confirmé la réalité du problème du paludisme chez les orpailleurs clandestins. Avec la pression de l'OMS, les Autorités de Santé françaises commencent à prendre compte le problème et à mobiliser des ressources financières, humaines et diplomatiques, notamment en appui au projet Malakit.

CONCLUSION PERSONNELLE

Sur le plan personnel, ce projet a été très riche en enseignement, rencontres, et opportunités. Après un doctorat de médecine générale et un mastère en santé publique, ce projet de recherche est le premier que j'ai eu à réaliser entièrement, de l'idée à la réalisation du projet : définition des objectifs et rédaction du protocole ; démarches réglementaires ; recherche de financement et gestion budgétaire ; coopération internationale, coordination locale, recrutement et gestion d'équipe ; missions de terrain ; valorisation des données. Les compétences acquises lors de mes expériences passées m'ont été essentielles lors de la réalisation de ce projet, que ce soit les missions avec Médecins sans Frontières sur des épidémies de choléra ou de rougeole, ma thèse de médecine sur la représentation anthropologique de la maladie, ou mon DIU en médecine tropicale.

Les rencontres et discussions avec les orpailleurs autour de leurs histoires personnelles, leurs modes de vie sur les sites d'orpillage, et leur accueil toujours bienveillant m'ont fait découvrir cette autre réalité de la Guyane, en dehors de préjugés sur cette population.

Ce projet m'a également permis de travailler avec la communauté scientifique du paludisme, notamment en Amérique du Sud, ainsi qu'avec les instances internationales de santé comme l'OMS. J'ai ainsi eu l'opportunité de participer à plusieurs séminaires sur le paludisme: séminaire de mise en place du site sentinelle transfrontalier sur l'Oyapock à Rio de Janeiro avec l'IRD et la Fondation Oswaldo Cruz en 2014 ; cours « Malaria : science of Eradication » à Sao Paulo, organisé par l'Université de Sao Paulo et l'Université d'Harvard en 2015 ; séminaire « Laveran et Dean » à Rio de Janeiro mis en place par la Fondation Oswaldo Cruz en 2016. En plus des articles scientifiques, les résultats de l'étude Orpal ont été présentés lors du congrès de l'ASTMH à Philadelphie en 2015 et aux Journées Nationales d'Infectiologie à Lille en 2016. Ils ont également été communiqués lors de réunions organisées par l'OMS, notamment lors de la rencontre AMI/RAVREDA à Bogota en mai 2016 ou au « Guyana Shield Meeting » à Paramaribo en juillet 2016. Toutes ces rencontres et discussions ont abouti à la proposition du projet Malakit. L'aboutissement de ce travail épidémiologique à un projet d'action concret est très gratifiant et montre l'importance du travail collaboratif entre scientifiques, autorités sanitaires, instances politiques et diplomatiques.

Ce travail sur le paludisme m'a également conduite à réaliser une mission d'expertise pour l'OMS en Haïti en 2015 sur l'évaluation du système de surveillance du paludisme. Les connaissances acquises lors de la réalisation de ce projet et de cette thèse pourront me servir pour d'autres missions d'expertise ou de conseil sur des problématiques épidémiologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kwiatkowski DP. How Malaria Has Affected the Human Genome and What Human Genetics Can Teach Us about Malaria. *Am J Hum Genet.* août 2005;77(2):171-92.
2. Diamond J. Le troisième chimpanzé. Essai sur l'évolution et l'avenir de l'animal humain. Folio essais. Gallimard; 2011.
3. Yalcindag E, Elguero E, Arnathau C, Durand P, Akiana J, Anderson TJ, et al. Multiple independent introductions of *Plasmodium falciparum* in South America. *Proc Natl Acad Sci U A.* 10 janv 2012;109(2):511-6.
4. Hawass Z. Ancestry and Pathology in King Tutankhamun's Family. *JAMA.* 17 févr 2010;303(7):638.
5. Josserand-Debacker M. Paludisme: historique, mythes, croyances et idées reçues. Paris VII; 2000.
6. Gonzalez JP, Prugnolle F, Leroy E. Men, Primates, and Germs: An Ongoing Affair. In: Mackenzie JS, Jeggo M, Daszak P, Richt JA, éditeurs. *One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 337-53. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/82_2012_304
7. Etkin NL. The co-evolution of people, plants, and parasites: biological and cultural adaptations to malaria. *Proc Nutr Soc.* mai 2003;62(2):311-7.
8. World Health Organization. World Malaria Report 2016 [Internet]. 2016 [cité 12 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2016/en/>
9. Organisation Mondiale de la Santé. Atteinte de la cible des Objectifs Millénaires pour le Développement pour le paludisme. Inversion de la tendance entre 2000 et 2015. 2015 p. 44.
10. Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. 2015 p. 39.
11. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis.* juin 2004;4(6):327-36.
12. Organisation Mondiale de la Santé. Le paludisme dans le monde 2015 [Internet]. 2015 p. 32. Disponible sur: <http://www.who.int/entity/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/fr/index.html>
13. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet.* 22 févr 2014;383(9918):723-35.
14. Butler AR, Khan S, Ferguson E. A brief history of malaria chemotherapy. *J R Coll Physicians Edinb.* juin 2010;40(2):172-7.
15. Naing C, Whittaker MA, Nyunt Wai V, Mak JW. Is *Plasmodium vivax* Malaria a Severe Malaria?: A Systematic Review and Meta-Analysis. del Portillo HA, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 14 août 2014;8(8):e3071.

16. Camara B, Kantambadouno J-B, Martin-Blondel G, Berry A, Alvarez M, Benoit-Vical F, et al. Splénomégalie palustre hyperimmune : à propos de trois cas cliniques et revue de la littérature. *Médecine Mal Infect.* janv 2009;39(1):29-35.
17. Organisation Mondiale de la Santé. Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme. 2013 p. 182.
18. Center for Disease Control and Prevention. Molecular Surveillance for HRP2 and HRP3 Gene Expression in Plasmodium falciparum Parasites from South and Central America. 2012 p. 27.
19. Cheng Q, Gatton ML, Barnwell J, Chiodini P, McCarthy J, Bell D, et al. Plasmodium falciparum parasites lacking histidine-rich protein 2 and 3: a review and recommendations for accurate reporting. *Malar J.* 2014;13:283.
20. Gillet P, Mori M, Van Esbroeck M, Ende J, Jacobs J. Assessment of the prozone effect in malaria rapid diagnostic tests. *Malar J.* 2009;8(1):271.
21. World Health Organization. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 4. 2014.
22. Organisation Mondiale de la Santé. Techniques de bases pour le diagnostic microscopique du paludisme - Partie I: Guide du stagiaire. Deuxième édition. [Internet]. 2015 p. 85. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9241547820/fr/>
23. Rogier C, Henry M-C, Trape J-F. Evaluation épidémiologique du paludisme en zone d'endémie. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon.* avr 2009;69(2):123-42.
24. Stresman GH, Kamanga A, Moono P, Hamapumbu H, Mharakurwa S, Kobayashi T, et al. A method of active case detection to target reservoirs of asymptomatic malaria and gametocyte carriers in a rural area in Southern Province, Zambia. *Malar J.* 2010;9:265.
25. Harris I, Sharrock WW, Bain LM, Gray K-A, Bobogare A, Boaz L, et al. A large proportion of asymptomatic Plasmodium infections with low and sub-microscopic parasite densities in the low transmission setting of Temotu Province, Solomon Islands: challenges for malaria diagnostics in an elimination setting. *Malar J.* 2010;9:254.
26. Hopkins H, Gonzalez IJ, Polley SD, Angutoko P, Ategeka J, Asiimwe C, et al. Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria-endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *J Infect Dis.* 15 août 2013;208(4):645-52.
27. Canier L, Khim N, Kim S, Sluydts V, Heng S, Dourng D, et al. An innovative tool for moving malaria PCR detection of parasite reservoir into the field. *Malar J.* 2013;12:405.
28. Corran P, Coleman P, Riley E, Drakeley C. Serology: a robust indicator of malaria transmission intensity? *Trends Parasitol.* déc 2007;23(12):575-82.
29. Rodhain F. Le parasite, le moustique, l'homme et les autres: essai sur l'éco-épidémiologie des maladies à vecteurs. Editions Docis; 2015. 443 p.
30. Carnevale P, Robert V. Les anophèles. Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle. IRD Editions. (Didactiques).

31. Zur Wiesch PA, Kouyos R, Engelstädter J, Regoes RR, Bonhoeffer S. Population biological principles of drug-resistance evolution in infectious diseases. *Lancet Infect Dis.* mars 2011;11(3):236-47.
32. Tillequin F. Histoire de la quinine dans la lutte contre le paludisme [Internet]. CNRS. [cité 26 juill 2016]. Disponible sur: http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosbiodiv/index.php?pid=decouv_chapC_p3_c1&zoom_id=zoom_c1_4&savoir_id=savoir_c1_z4_1
33. Da Silva AF, Benchimol JL. Malaria and quinine resistance: a medical and scientific issue between Brazil and Germany (1907-19). *Med Hist.* janv 2014;58(1):1-26.
34. Da Silva R, Hochman G. [A method called Pinotti: medicated salt, malaria, and international health (1952-1960)]. *História Ciênc Saúde--Manguinhos.* 1 juin 2011;18(2):519-43.
35. Payne D. Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today Pers Ed.* août 1987;3(8):241-6.
36. D'Alessandro U, Buttiens H. History and importance of antimalarial drug resistance. *Trop Med Int Health.* nov 2001;6(11):845-8.
37. Peterschmitt, Anne. Sulfamides et associations [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/11760/sulfamides-et-associations>
38. Wernsdorfer WH. Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Trop.* mars 1994;56(2-3):143-56.
39. Sibley CH, Hyde JE, Sims PF, Plowe CV, Kublin JG, Mberu EK, et al. Pyrimethamine-sulfadoxine resistance in *Plasmodium falciparum*: what next? *Trends Parasitol.* déc 2001;17(12):582-8.
40. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med.* oct 2011;17(10):1217-20.
41. White NJ, Hien TT, Nosten FH. A Brief History of Qinghaosu. *Trends Parasitol.* déc 2015;31(12):607-10.
42. Woodrow CJ, White NJ. The clinical impact of artemisinin resistance in Southeast Asia and the potential for future spread. *FEMS Microbiol Rev.* 8 sept 2016;
43. Tambo E, Khater EIM, Chen J-H, Bergquist R, Zhou X-N. Nobel prize for the artemisinin and ivermectin discoveries: a great boost towards elimination of the global infectious diseases of poverty. *Infect Dis Poverty.* 2015;4:58.
44. Pradines BD J Briolant, S Bogreau, H Rogier, C. La résistance aux antipaludiques. *Rev Francoph Lab.* 2010;422:51-62.
45. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med.* 30 juill 2009;361(5):455-67.
46. Jauréguiberry S, Kendjo E, Ndour A, Thellier M, Buffet P. Traitement de l'artésunate intraveineux en France. *Lett Infect.* 2012;XXVII(6):244-53.

47. Okell LC, Drakeley CJ, Ghani AC, Bousema T, Sutherland CJ. Reduction of transmission from malaria patients by artemisinin combination therapies: a pooled analysis of six randomized trials. *Malar J.* 2008;7(1):125.
48. WWARN Gametocyte Study Group. Gametocyte carriage in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria following treatment with artemisinin combination therapy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMC Med* [Internet]. déc 2016 [cité 3 janv 2017];14(1). Disponible sur: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0621-7>
49. Gatton ML, Martin LB, Cheng Q. Evolution of Resistance to Sulfadoxine-Pyrimethamine in *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2004;48(6):2116-23.
50. Wangdi K, Gatton ML, Kelly GC, Clements AC. Cross-border malaria: a major obstacle for malaria elimination. *Adv Parasitol.* juin 2015;89:79-107.
51. Packard RM. The origins of antimalarial-drug resistance. *N Engl J Med.* 31 juill 2014;371(5):397-9.
52. World Health Organization. Chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group. Geneva; 1967. Report No.: 375.
53. Flegg JA, Guérin PJ, Nosten F, Ashley EA, Phyo A, Dondorp AM, et al. Optimal sampling designs for estimation of *Plasmodium falciparum* clearance rates in patients treated with artemisinin derivatives. *Malar J.* 2013;12(1):411.
54. Flegg JA, Guerin PJ, White NJ, Stepniewska K. Standardizing the measurement of parasite clearance in *falciparum* malaria: the parasite clearance estimator. *Malar J.* 2011;10:339.
55. World Health Organization. Status report on artemisinin resistance. 2014.
56. Witkowski B, Amaratunga C, Khim N, Sreng S, Chim P, Kim S, et al. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: in-vitro and ex-vivo drug-response studies. *Lancet Infect Dis.* déc 2013;13(12):1043-9.
57. Arie F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature.* 2 janv 2014;505(7481):50-5.
58. Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, et al. A Worldwide Map of *Plasmodium falciparum* K13-Propeller Polymorphisms. *N Engl J Med.* 23 juin 2016;374(25):2453-64.
59. Phompradit P, Muhamad P, Wisedpanichkij R, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Four years' monitoring of in vitro sensitivity and candidate molecular markers of resistance of *Plasmodium falciparum* to artesunate-mefloquine combination in the Thai-Myanmar border. *Malar J.* 2014;13:23.
60. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. *N Engl J Med.* 31 juill 2014;371(5):411-23.
61. Vreden SG, Jitan JK, Bansie RD, Adhin MR. Evidence of an increased incidence of day 3 parasitaemia in Suriname: an indicator of the emerging resistance of *Plasmodium falciparum* to artemether. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* déc 2013;108(8):968-73.

62. Musset L. Guiana Shield – The next frontier for artémisinine resistance Pf? 64rd annual meeting of the American society of tropical medicine and hygiene; 2015 oct 25; Philadelphia.
63. Chenet SM, Akinyi Okoth S, Huber CS, Chandrabose J, Lucchi NW, Talundzic E, et al. Independent Emergence of the Plasmodium falciparum Kelch Propeller Domain Mutant Allele C580Y in Guyana. *J Infect Dis* [Internet]. 21 déc 2015; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690347>
64. Lubell Y, Dondorp A, Guerin PJ, Drake T, Meek S, Ashley E, et al. Artemisinin resistance: modelling the potential human and economic costs. *Malar J*. 2014;13:452.
65. Boni MF, White NJ, Baird JK. The community as the patient in malaria-endemic areas: preempting drug resistance with multiple first-line therapies. *PLOS Med*. 29 mars 2016;13(3):e1001984.
66. Flannery EL, Chatterjee AK, Winzeler EA. Antimalarial drug discovery: approaches and progress towards new medicines. *Nat Rev Microbiol*. déc 2013;11(12):849-62.
67. Doua JY, Geertruyden J-PV. Registering medicines for low-income countries: how suitable are the stringent review procedures of the World Health Organisation, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency? *Trop Med Int Health*. janv 2014;19(1):23-36.
68. Moran M, Strub-Wourgaft N, Guzman J, Boulet P, Wu L, Pecoul B. Registering New Drugs for Low-Income Countries: The African Challenge. *PLoS Med* [Internet]. févr 2011 [cité 6 févr 2017];8(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051317/>
69. European Medicines Agency. Article 58 applications: Regulatory and procedural guidance [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000157.jsp
70. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. 2015 p. 317.
71. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a Plasmodium falciparum gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malar J*. 2012;11:418.
72. Ashley EA, Recht J, White NJ. Primaquine: the risks and the benefits. *Malar J*. 2014;13:418.
73. Bancone G, Chowwiwat N, Somsakchaicharoen R, Poodpanya L, Moo PK, Gornsawun G, et al. Single Low Dose Primaquine (0.25mg/kg) Does Not Cause Clinically Significant Haemolysis in G6PD Deficient Subjects. *PloS One*. 2016;11(3):e0151898.
74. Graves PM, Gelband H, Garner P. Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing Plasmodium falciparum transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD008152.
75. Steketee RW, ter Kuile F. Single low-dose primaquine to reduce malaria transmission. *Lancet Infect Dis*. févr 2014;14(2):91-2.
76. Troisième conférence de Consensus sur le paludisme en Guyane: Cayenne les 4 et 5 octobre 2002. Comité de consensus; 2002. 36 p.

77. HCSP. Prescriptions de la primaquine dans le traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2008 oct [cité 26 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=48>
78. Nacher M, Stefani A, Basurko C, Lemonnier D, Djossou F, Demar M, et al. The burden of *Plasmodium vivax* relapses in an Amerindian village in French Guiana. *Malar J.* 2013;12:367.
79. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015. juin 2015;(21-22).
80. World Health Organization. Recommandation de politique générale de l'OMS : chimioprévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de forte transmission saisonnière dans la sous- région du Sahel en Afrique. 2012.
81. World Health Organization. Recommandation générale de l'OMS sur le traitement préventif intermittent du nourrisson à la sulfadoxine-pyriméthamine pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en Afrique [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/news/WHO_policy_recommendation_IPTi_032010_fr.pdf?ua=1
82. World Health Organization. WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine/pyrimethamine (IPTp/SP) [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/iptp-sp-updated-policy-brief-24jan2014.pdf?ua=1>
83. Wijesundera M de S. Malaria outbreaks in new foci in Sri Lanka. *Parasitol Today Pers Ed.* mai 1988;4(5):147-50.
84. Abeyasinghe RR, Galappaththy GNL, Smith Gueye C, Kahn JG, Feachem RGA. Malaria Control and Elimination in Sri Lanka: Documenting Progress and Success Factors in a Conflict Setting. *PLoS ONE* [Internet]. 29 août 2012 [cité 5 sept 2016];7(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430652/>
85. Nations Unies. Objectifs du millénaire pour le développement [Internet]. Disponible sur: <http://www.un.org/fr/millenniumgoals/>
86. World Health Organization. Global malaria control and elimination – Report of a technical review [Internet]. 2008 p. 54. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241596756/en/>
87. World Health Organization. From malaria control to malaria elimination. A manual for elimination - scenario planning. 2014 p. 1-64.
88. World Health Organization. Mass drug administration, mass screening and treatment and focal screening and treatment for malaria. Geneva; 2015 p. 27.
89. Newby G, Hwang J, Koita K, Chen I, Greenwood B, von Seidlein L, et al. Review of Mass Drug Administration for Malaria and Its Operational Challenges. *Am J Trop Med Hyg.* 8 juill 2015;93(1):125-34.
90. World Health Organization. Certification process [Internet]. WHO. 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/areas/elimination/certification/en/>

91. World Health Organization. Framework for Artemisinin resistance prevention, containment, and elimination in South America [Internet]. 2016 [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31208>
92. Carter K. Malaria in the Americas. AMI/RAVREDA meeting; 2016 mai 3; Bogota, Colombie.
93. Breeveld FJ, Vreden SG, Grobusch MP. History of malaria research and its contribution to the malaria control success in Suriname: a review. *Malar J.* 2012;11:95.
94. Théveniaut H, Billa M, Cassard D, Delor C, Maldan F. Le plateau des Guyanes et son potentiel minier. *Géosciences.* 2011;60-7.
95. Hammond DS, Gond V, de Thoisy B, Forget P-M, DeDijn BPE. Causes and consequences of a tropical forest gold rush in the Guiana Shield, South America. *Ambio.* déc 2007;36(8):661-70.
96. Croharé P. Etat de production et de la demande d'or en 2016. Vers une pénurie d'or physique et une hausse record des cours d'or? [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: http://www.auplata.fr/pdf/production_or_monde_2016.pdf
97. Orru, JP. Inventaire historique de l'activité d'orpaillage en Guyane française. In: *Le mercure en Amazonie: rôle de l'homme et de l'environnement, risques sanitaires.* IRD. 2001. p. 409-24. (Expertise Collégiale).
98. Petot J. L'or de Guyane. Editions Caribéennes. Paris; 1986.
99. Jolivet M-J. La figure de « Papa Galmot » et les représentations populaires liées à l'exploitation de l'or et du bois de rose en Guyane [Internet]. Quand l'injustice crée le droit : le procès des insurgés de Cayenne à Nantes en 1931; 2011 15 avril [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/divers14-03/010061081.pdf
100. May A. Guyane française. L'or de la honte. Calmann-Lévy. 2007.
101. Moullet D, Saffache P, Transler A-L. L'orpaillage en Guyane française : synthèse des connaissances. *Études Caribéennes* [Internet]. 1 juill 2006 [cité 19 juill 2016];(4). Disponible sur: <http://etudescaribeennes.revues.org/753>
102. Préfecture de la Guyane. Lutte contre l'orpaillage illégal en Guyane. [Internet]. 2014 août. Disponible sur: <http://www.guyane.pref.gouv.fr/Publications/Etudes-sur-la-Guyane/Lutte-contre-l-orpaillage-illegale-Bilan-et-actions/%28language%29/fre-FR>
103. Direction de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement. Activité minière et aurifère en Guyane et réglementation. [Internet]. 2015 [cité 5 janv 2017]. Disponible sur: http://www.guyane.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Activite_miniere_et_aurifere_en_Guyane_et_reglementation_DEAL_mars-15_.pdf
104. Portail français des ressources minérales et énergétiques. Législation et réglementation minière | Minéralinfo [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.mineralinfo.fr/page/legislation-reglementation-miniere>
105. Taubira C. Rapport fait au nom de la commission des Affaires Etrangères sur le projet de loi N°2845 autorisant l'approbation de l'accord entre le Gouvernement de la République française et le Gouvernement de la République fédérative du Brésil dans le domaine de la lutte contre

l'exploitation aurifère illégale dans les zones protégées ou d'intérêt patrimonial, [Internet]. Paris: Assemblée Nationale; 2011. Report No.: 3314. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r3314.asp>

106. Transler A-L, Saffache P, Moullet D. L'activité aurifère en Guyane : contexte et perspectives. *Études Caribéennes* [Internet]. 1 déc 2006 [cité 21 juill 2016];(5). Disponible sur: <http://etudescaribeennes.revues.org/315>
107. Boudou A, Dominique Y, Cordier S, Frery N. Les chercheurs d'or et la pollution par le mercure en Guyane française : conséquences environnementales et sanitaires. *Environ Risques Santé*. 1 mai 2006;5(3):167-79.
108. World Wild Fund France. Les impacts de l'exploitation d'or alluvionnaire [Internet]. Disponible sur: http://www.sololiya.fr/nou_ka_ale/je_comprends/l_orpailage/2_les_impacts_de_l_exploitation_d_or_alluvionnaire
109. Cardoso T. BA. Le mercure en Guyane française : synthèse des études d'imprégnation et d'impact sanitaires menées de 1994 à 2005. *Bull Epidémiologique Hebd - BEH*. 13 avr 2010;13:118-20.
110. Cire Antilles-Guyane. Le mercure en Guyane. Risques sanitaires et enjeux de santé publique. Numéro thématique [Internet]. 2007. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=3855
111. Castoldi AF, Johansson C, Onishchenko N, Coccini T, Roda E, Vahter M, et al. Human developmental neurotoxicity of methylmercury: Impact of variables and risk modifiers. *Regul Toxicol Pharmacol*. juill 2008;51(2):201-14.
112. Catzefflis F, Geraux H, Le Guen R. L'orpailage en Guyane: un mal incurable? *Le Courrier de la Nature*. 198^e éd. 2002;19-25.
113. Fédération des Opérateurs Miniers de Guyane. Plan de développement durable de l'activité minière en Guyane. [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.orkideguyane.org/wp-content/uploads/2015/07/Synth%C3%A8se-P2DAM.pdf>
114. Sénat. La Guyane : une approche globale de la sécurité [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r10-271/r10-2716.html>
115. Sénat. Renforcement de la lutte contre l'orpailage illégal en Guyane. [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2016/qSEQ16041429S.html>
116. Taubira C. L'or en Guyane. Eclats et Artifices. Rapport remis au Premier Ministre. La documentation Française; 2000 p. 155.
117. Question n°414 - Assemblée nationale [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://questions.assemblee-nationale.fr/q14/14-414QOSD.htm>
118. FranceSoir. La Guyane veut lutter contre l'orpailage illégal [Internet]. www.francesoir.fr. 2016 [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.francesoir.fr/politique-monde/la-guyane-veut-lutter-contre-lorpailage-illegal>

119. World Wild Fund France. Lutte contre l'orpaillage illégal en Guyane: des pistes scientifiques pour tracer les grains d'or [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.wwf.fr/?7202/Lutte-contre-l-orpaillage-illegal-en-Guyane-des-pistes-scientifiques-pour-tracer-les-grains-d-or>
120. Auriel P. La lutte contre l'orpaillage illégal aux frontières de la Guyane [Internet]. Institut des Hautes Etudes Internationales; 2013. Disponible sur: <http://www.ihei.fr/wp-content/uploads/2011/10/M%C3%A9moire-P.-Auriel-CEJI-2012-2013.pdf>
121. Ministère des Affaires étrangères et du Développement. La France et le Brésil [Internet]. France Diplomatie: Ministère des Affaires étrangères et du Développement international. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/bresil/la-france-et-le-bresil/>
122. De Theije M, Heemskerk M. Moving frontiers in the Amazon: Brazilian small-scale gold miners in Suriname. *Rev Eur Estud Latinoam Caribe Eur Rev Lat Am Caribb Stud.* 2009;(87):5-25.
123. Agence Régionale de la Santé de Guyane. Plan de lutte contre le paludisme en Guyane. Contrôle du paludisme sur l'ensemble du territoire 2015-2018. [Internet]. 2015 p. 100. Disponible sur: http://ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/Votre_sante/Veille_sanitaire/plan_paludisme_final_v4.pdf
124. Fischer J. Paludisme: contrôle, élimination et éradication. Quelques repères historiques. *Bull Veille Sanit - Cire Antill-Guyane.* févr 2012;1-2:2-4.
125. Ardillon V, Eltges F, Chocho A, Chantilly S, Carvalho L, Flamand C, et al. Evolution de la situation épidémiologique du paludisme en Guyane de 2005 à 2011. *Bull Veille Sanit - Cire Antill-Guyane.* févr 2012;1-2:5-11.
126. Petit-Sinturel M, Carvalho L, Andrieu A, Prince C, Abboud P, Djossou F, et al. Situation du paludisme en Guyane en 2015. *Bull Veille Sanit - Cire Antill-Guyane.* 2016;(2):6-10.
127. Musset L, Pelleau S, Girod R, Ardillon V, Carvalho L, Dusfour I, et al. Malaria on the Guiana Shield: a review of the situation in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* août 2014;109(5):525-33.
128. Migliani R, Pradines B, Michel R, Aoun O, Dia A, Deparis X, et al. Malaria control strategies in French armed forces. *Travel Med Infect Dis.* juill 2014;12(4):307-17.
129. Queyriaux B, Texier G, Ollivier L, Galois-Guibal L, Michel R, Meynard JB, et al. Plasmodium vivax Malaria among military personnel, French Guiana, 1998-2008. *Emerg Infect Dis.* juill 2011;17(7):1280-2.
130. Verret C, Cabianca B, Haus-Cheymol R, Lafille JJ, Loran-Haranqui G, Spiegel A. Malaria outbreak in troops returning from French Guiana. *Emerg Infect Dis.* nov 2006;12(11):1794-5.
131. Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, et al. Malaria in French Guiana linked to illegal gold mining. *Emerg Infect Dis.* févr 2016;
132. Berger F, Flamand C, Musset L, Djossou F, Rosine J, Sanquer MA, et al. Investigation of a sudden malaria outbreak in the isolated Amazonian village of Saul, French Guiana, January-April 2009. *Am J Trop Med Hyg.* avr 2012;86(4):591-7.

133. Ministério da Saude. Malária nas fronteiras e importada de outros países [Internet]. Brasilia; 2016. Disponible sur: www.saude.gov.br/malaria
134. National Malaria Programme of Suriname. Cases by transmission area and malaria type, Suriname. 2015.
135. Niemetzky F, Mosnier E, Nacher M, Stroot J, Brousse P, Pommier de Santi V. Epidémie de Béri-Béri chez des orpailleurs en Guyane française. Bull Veille Sanit - Cire Antill-Guyane. oct 2015;8-9.
136. Mosnier E, Carvalho L, Mahamat A, Chappert J, Ledrans M, Ville M, et al. Épidémies multiples dans des camps d'orpaillage en forêt amazonienne (Guyane française) en 2013 : quelles leçons pour l'accès aux soins et à la prévention ? Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire. avril 2015;181-9.
137. Barbieri AF, Sawyer DO. Heterogeneity of malaria prevalence in alluvial gold mining areas in Northern Mato Grosso State, Brazil. Cad Saúde Pública. déc 2007;23(12):2878-86.
138. Castellanos A, Chaparro-Narváez P, Morales-Plaza CD, Alzate A, Padilla J, Arévalo M, et al. Malaria in gold-mining areas in Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. janv 2016;111(1):59-66.
139. En Colombie, les mines clandestines font grimper le paludisme [Internet]. Le Point. 2016. Disponible sur: http://www.lepoint.fr/monde/en-colombie-les-mines-clandestines-font-grimper-le-paludisme-30-04-2016-2036083_24.php
140. Valle D, Tucker Lima JM. Large-scale drivers of malaria and priority areas for prevention and control in the Brazilian Amazon region using a novel multi-pathogen geospatial model. Malar J. 2014;13(1):443.
141. Kopenawa D, Albert B. La Chute du ciel. Paroles d'un chaman yanomami. Plon. 2010. 1009 p. (Terre Humaine Poche).
142. Moreno JE, Rubio-Palis Y, PáEz E, Pérez E, SáNchez V. Abundance, biting behaviour and parous rate of anopheline mosquito species in relation to malaria incidence in gold-mining areas of southern Venezuela. Med Vet Entomol. 18 déc 2007;21(4):339-49.
143. Sanchez JF, Carnero AM, Rivera E, Rosales LA, Baldeviano GC, Asencios JL, et al. Unstable Malaria Transmission in the Southern Peruvian Amazon and Its Association with Gold Mining, Madre de Dios, 2001-2012. Am J Trop Med Hyg. 8 févr 2017;96(2):304-11.
144. Girod R, Gaborit P, Carinci R, Issaly J, Fouque F. Anopheles darlingi bionomics and transmission of Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax and Plasmodium malariae in Amerindian villages of the Upper-Maroni Amazonian forest, French Guiana. Mem Inst Oswaldo Cruz. nov 2008;103(7):702-10.
145. Hiwat H, Bretas G. Ecology of Anopheles darlingi Root with respect to vector importance: a review. Parasit Vectors. 2011;4:177.
146. Dusfour I, Issaly J, Carinci R, Gaborit P, Girod R. Incrimination of Anopheles (Anopheles) intermedius Peryassú, An. (Nyssorhynchus) nuneztovari Gabaldón, An. (Nys.) oswaldoi Peryassú as natural vectors of Plasmodium falciparum in French Guiana. Mem Inst Oswaldo Cruz. mai 2012;107(3):429-32.

147. Dusfour I, Carinci R, Issaly J, Gaborit P, Girod R. A survey of adult anophelines in French Guiana: enhanced descriptions of species distribution and biting responses. *J Vector Ecol J Soc Vector Ecol*. déc 2013;38(2):203-9.
148. Dusfour I, Jarjaval F, Gaborit P, Mura M, Girod R, Pagès F. Confirmation of the occurrence of *Anopheles (Nyssorhynchus) marajoara* in French Guiana. *J Am Mosq Control Assoc*. déc 2012;28(4):309-11.
149. Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, et al. Malaria in French Guiana Linked to Illegal Gold Mining. *Emerg Infect Dis*. févr 2016;22(2):344-6.
150. Pommier de Santi V, Girod R, Mura M, Dia A, Briolant S, Djossou F, et al. Epidemiological and entomological studies of a malaria outbreak among French armed forces deployed at illegal gold mining sites reveal new aspects of the disease's transmission in French Guiana. *Malar J*. 2016;15(1):35.
151. Nacher M, Guerin PJ, Demar-Pierre M, Djossou F, Nosten F, Carme B. Made in Europe: will artemisinin resistance emerge in French Guiana? *Malar J*. 2013;12:152.
152. Heemskerk M, Duijves C. Study on the knowledge, attitudes and practices of malaria and malaria treatment in the small-scale gold mining sector in Suriname. [Internet]. Submitted to the US Agency for International Development by the Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services (SIAPS) Program.; 2013. Disponible sur: <http://siapsprogram.org/publication/study-on-the-knowledge-attitudes-and-practices-of-malaria-and-malaria-treatment-in-the-small-scale-gold-mining-sector-in-suriname/>
153. Sadler GR, Lee H-C, Lim RS-H, Fullerton J. Research Article: Recruitment of hard-to-reach population subgroups via adaptations of the snowball sampling strategy: Hard-to-reach populations. *Nurs Health Sci*. sept 2010;12(3):369-74.
154. World Health Organization. Malaria microscopy quality assurance manual [Internet]. 2009 p. 149. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/mmicroscopy_qam/en/
155. Le Bras J, Deloron P, Ricour A, Andrieu B, Savel J, Coulaud JP. *Plasmodium falciparum*: drug sensitivity in vitro of isolates before and after adaptation to continuous culture. *Exp Parasitol*. août 1983;56(1):9-14.
156. Lafaix P. *La loi de la jungle*. Chronique d'une zone de non-droit. F Productions; 2003.
157. Nury F, Chapiron K. *Guyane*. Canal Plus - Mascaret films; 2016.
158. Pommier de Santi V, Djossou FCL, Barthes N, Bogreau HC, Hyvert G, Nguyen C, et al. Malaria Hyperendemicity and Risk for Artemisinin Resistance among Illegal Gold Miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. mai 2016;22(5):903-6.
159. Amon J, Brown T, Hogle J, MacNeil J, Magnani R, Mills S, et al. Behavioral Surveillance Surveys, BSS. Guidelines for repeated behavioral surveys in populations at risk of HIV. USAID. 2000;350.
160. Lindblade KA, Steinhardt L, Samuels A, Kachur SP, Slutsker L. The silent threat: asymptomatic parasitemia and malaria transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther*. juin 2013;11(6):623-39.

161. Hill DL, Eriksson EM, Li Wai Suen CSN, Chiu CY, Ryg-Cornejo V, Robinson LJ, et al. Opsonising antibodies to *P. falciparum* merozoites associated with immunity to clinical malaria. *PLoS One*. 2013;8(9):e74627.
162. Hill DL, Wilson DW, Sampaio NG, Eriksson EM, Ryg-Cornejo V, Harrison GLA, et al. Merozoite Antigens of *Plasmodium falciparum* Elicit Strain-Transcending Opsonizing Immunity. *Infect Immun*. août 2016;84(8):2175-84.
163. Alves FP, Gil LH, Marrelli MT, Ribolla PE, Camargo EP, Da Silva LH. Asymptomatic carriers of *Plasmodium* spp. as infection source for malaria vector mosquitoes in the Brazilian Amazon. *J Med Entomol*. sept 2005;42(5):777-9.
164. Bousema T, Drakeley C. Epidemiology and infectivity of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* gametocytes in relation to malaria control and elimination. *Clin Microbiol Rev*. avr 2011;24(2):377-410.
165. Wang B, Han SS, Cho C, Han JH, Cheng Y, Lee SK, et al. Comparison of microscopy, nested-PCR, and Real-Time-PCR assays using high-throughput screening of pooled samples for diagnosis of malaria in asymptomatic carriers from areas of endemicity in Myanmar. *J Clin Microbiol*. juin 2014;52(6):1838-45.
166. Felger I, Maire M, Bretscher MT, Falk N, Tiaden A, Sama W, et al. The dynamics of natural *Plasmodium falciparum* infections. *PLoS One*. 2012;7(9):e45542.
167. Rodovalho S. Malaria in Brazil: challenges to move forward from control to elimination. *seminaire Iveran Deane*; 2016 oct 11; Rio de Janeiro.
168. Tan KR, Magill AJ, Parise ME, Arguin PM. Doxycycline for malaria chemoprophylaxis and treatment: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*. 5 avr 2011;84(4):517-31.
169. Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL, et al. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. *Lancet Infect Dis*. sept 2009;9(9):555-66.
170. Moreno-Pérez DA, Ruíz JA, Patarroyo MA. Reticulocytes: *Plasmodium vivax* target cells. *Biol Cell*. juin 2013;105(6):251-60.
171. Christen J-R, Mura M, Roudaut G, Drogoul A-S, Demar M, Briolant S, et al. Evolution of the prevalence of intestinal parasitic infections among the French armed forces in French Guiana: Table 1. *J Travel Med*. juill 2016;24(1):taw070.
172. Mueller I, Zimmerman PA, Reeder JC. *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale*: the « bashful » malaria parasites. *Trends Parasitol*. juin 2007;23(6):278-83.
173. Niño CH, Cubides JR, Camargo-Ayala PA, Rodríguez-Celis CA, Quiñones T, Cortés-Castillo MT, et al. *Plasmodium malariae* in the Colombian Amazon region: you don't diagnose what you don't suspect. *Malar J* [Internet]. déc 2016;15(1). Disponible sur: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1629-3>

174. Scopel KKG, Fontes CJF, Nunes AC, Horta MF, Braga EM. High prevalence of *Plasmodium malariae* infections in a Brazilian Amazon endemic area (Apiacás-Mato Grosso State) as detected by polymerase chain reaction. *Acta Trop.* mars 2004;90(1):61-4.
175. Volney B, Pouliquen J-F, De Thoisy B, Fandeur T. A sero-epidemiological study of malaria in human and monkey populations in French Guiana. *Acta Trop.* avr 2002;82(1):11-23.
176. Black J, Hommel M, Snounou G, Pinder M. Mixed infections with *Plasmodium falciparum* and *P. malariae* and fever in malaria. *Lancet Lond Engl.* 30 avr 1994;343(8905):1095.
177. Langford S, Douglas NM, Lampah DA, Simpson JA, Kenangalem E, Sugiarto P, et al. *Plasmodium malariae* Infection Associated with a High Burden of Anemia: A Hospital-Based Surveillance Study. Sillis P, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 31 déc 2015;9(12):e0004195.
178. Eiam-Ong S. Malarial nephropathy. *Semin Nephrol.* janv 2003;23(1):21-33.
179. Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium malariae*: parasite and disease. *Clin Microbiol Rev.* 1 oct 2007;20(4):579-92.
180. Pelleau S, Moss EL, Dhingra SK, Volney B, Casteras J, Gabryszewski SJ, et al. Adaptive evolution of malaria parasites in French Guiana: Reversal of chloroquine resistance by acquisition of a mutation in *pfprt*. *Proc Natl Acad Sci.* 15 sept 2015;112(37):11672-7.
181. Sutherland CJ, Lansdell P, Sanders M, Muwanguzi J, van Schalkwyk DA, Kaur H, et al. *pfk13*-Independent treatment Failure in four imported cases of *Plasmodium falciparum* malaria treated with artemether-lumefantrine in the United Kingdom. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2017;61(3).
182. Trouvay M, Palazon G, Berger F, Volney B, Blanchet D, Faway E, et al. High performance of histidine-rich protein 2 based rapid diagnostic tests in French Guiana are explained by the absence of *pfhrp2* gene deletion in *P. falciparum*. *PLoS One.* 2013;8(9):e74269.
183. World Health Organization. Global leprosy update, 2015. 2016 p. 405-20. Report No.: 91.
184. Domergue V, Clyti E, Sainte-Marie D, Huber F, Marty C, Couppié P. La lèpre en Guyane française: étude rétrospective de 1997 à 2006. *Médecine Trop.* 2008;68:33-7.
185. Tatem AJ, Jia P, Ordanovich D, Falkner M, Huang Z, Howes R, et al. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. *Lancet Infect Dis.* janv 2017;17(1):98-107.
186. Touraine M. Intervention de Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits de femmes. [Internet]. Assises franco-brésiliennes de la santé; 2015 juill 27; Brazilia. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/intervention-de-marisol-touraine-ministre-des-affaires-sociales-de-la-sante-et>
187. Musset L. *Plasmodium* resistance to drugs: a constant escape to effects of the antimalarial drugs. Séminaire Laveran Deane; 2016 oct 12; Rio de Janeiro.
188. World Health Organization. Test, Treat, Track. Améliorer l'accès au diagnostic et au traitement du paludisme et intensifier la surveillance épidémiologique [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/test_treat_track_brochure_fr.pdf

189. Yakasai AM, Hamza M, Dalhat MM, Bello M, Gadanya MA, Yaqub ZM, et al. Adherence to Artemisinin-Based Combination Therapy for the Treatment of Uncomplicated Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Med*. 2015;2015:189232.
190. Saran I, Yavuz E, Kasozi H, Cohen J. Can rapid diagnostic testing for malaria increase adherence to artemether-lumefantrine?: A randomized controlled trial in Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. avr 2016;94(4):857-67.
191. Le Tourneau FM. Les orpailleurs clandestins de Guyane française. Premier rapport d'étape dans l'étude FAG/CNRS. CNRS; 2016 sept.
192. Aydin-Schmidt B, Xu W, Gonzalez IJ, Polley SD, Bell D, Shakely D, et al. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) accurately detects malaria DNA from filter paper blood samples of low density parasitaemias. *PLoS One*. 2014;9(8):e103905.
193. Manual of standard operating procedures for malaria LAMP. [Internet]. Eiken Chemicals Co., Ltd. Tokyo, Japan; 2012. Disponible sur: <https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2016/04/SOP-LAMP-Malaria-Aug2012.pdf>

ANNEXE : CAHIER D'OBSERVATION ORPAL



Centre d'Investigation Clinique Antilles-
Guyane CIC1424
CH Andrée Rosemon
Avenue des Flamboyants - BP 6006
97306 Cayenne Cedex
05 94 39 48 64



TITRE DE LA RECHERCHE
**« Prévalence du portage de *plasmodium* chez les
personnes travaillant sur des sites d'orpillage
clandestins en Guyane française »**

Titre abrégé *ORPAL*

Cahier d'observation
Version : 3.1

Investigateur Coordonnateur :
Dr Maylis DOUINE
CIC Antilles-Guyane
CH Andrée Rosemon
3 rue des Flamboyants
BP 6006
97356 CAYENNE
Mail : maylis.douine@ch-cayenne.fr
Tél : 05.94.39.48.64

Numéro d'inclusion du patient:

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Consignes de remplissage du CRF :

Afin d'avoir des informations et données de qualité, nous vous demandons de bien vouloir suivre les consignes de remplissage du CRF :

- Utilisez un stylo pointe bic noir pour remplir les données demandées sur le CRF
- Ne pas utiliser de blanc sur le CRF pour corriger une donnée
- S'il y a une erreur sur le CRF :
 - o Barrez la donnée, de manière à ce qu'elle reste lisible
 - o Réécrivez à côté la donnée corrigée à côté
 - o Datedez et paraphiez
- Remplissez tout les bordereaux d'identification du patient en tête de page
- Ne laissez pas de cases non remplies
- Pour la date le format est JJ/MM/AAAA

Exemple : Pour le 12 Mai 2014 le format est 12/05/2014

- Pensez à signer la dernière page du CRF afin de valider les données qui y sont contenues

Initiales du site : _ _	Numéro d'inclusion : _ _ _
-----------------------------	--------------------------------

Critères d'éligibilités :

Q1 : Vérification des critères d'inclusion :	
Q1-1 : Travaillez-vous sur un site d'orpaillage en Guyane Française ? <i>Você trabalha no garimpo na Guiana Francesa ?</i>	<input type="checkbox"/> 0.non <input type="checkbox"/> 1. oui
Q1-2 : Etes-vous sur ce site de repli depuis moins de 7 jours ? <i>Você ficou neste garimpo desde menos de 7 dias ?</i>	<input type="checkbox"/> 0.non <input type="checkbox"/> 1. oui
Q1-3 : Avez-vous plus de 18 ans ? <i>Você tem mais de 18 anos ?</i>	<input type="checkbox"/> 0.non <input type="checkbox"/> 1. oui
<i>Si toutes les réponses à ces questions sont « Oui », la personne est incluse dans l'étude. Si l'une de ces réponses est négative, la personne n'est pas incluse.</i>	

Q1-4 : Recueil du consentement écrit	<input type="checkbox"/> 0.non <input type="checkbox"/> 1. oui
Q1-5 : Inclusion du patient	<input type="checkbox"/> 0.non <input type="checkbox"/> 1. oui

Q2-1 : Date d'inclusion : / /
Q2-2 : Nom de la personne réalisant l'inclusion :
Q2-3 : Lieu de recrutement : (initiales de la commune) : _ _ _
Q2-4 : N° anonymat patient : (N° d'incrémentation sur ce site) _ _ _ _

Q3 : Lieu de recrutement : <input type="checkbox"/> Site de repli : Lieu : <input type="checkbox"/> Centre de santé <input type="checkbox"/> Maripasoula <input type="checkbox"/> Papaïchton <input type="checkbox"/> Grand Santi <input type="checkbox"/> Apatou <input type="checkbox"/> Site d'orpaillage : Nom/lieu : <input type="checkbox"/> Le long d'une crique Nom de la crique : <input type="checkbox"/> Bourg d'un village/ville : <input type="checkbox"/> Maripasoula <input type="checkbox"/> Papaïchton <input type="checkbox"/> Grand Santi <input type="checkbox"/> Apatou <input type="checkbox"/> Saint Laurent <input type="checkbox"/> Autre :

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Données sociodémographiques

Dados sociodemográficos

Q4 : Sexe *Sexo* : Féminin masculin

Q4-1 : si Féminin, enceinte ? Si feminino : grávida ? 0.non 1. oui

Q5 : Age (années) *Idade (anos)* :

Q6 : Dans quel pays êtes-vous né ? *Em que país você nasceu ?*

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1.Brésil | <input type="checkbox"/> 4.Guyana |
| <input type="checkbox"/> 2.Guyane française | <input type="checkbox"/> 5.République dominicaine |
| <input type="checkbox"/> 3.Suriname | <input type="checkbox"/> 6.autre : |

Q6-1 : Si Brésil, préciser l'Etat : *Se no Brasil, citar o Estado :*

- | | |
|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 1.Amapa | <input type="checkbox"/> 4.Maranhão |
| <input type="checkbox"/> 2.Para | <input type="checkbox"/> Autre : |
| <input type="checkbox"/> 3.Roraima | |

Q7 : Quelle(s) langue(s) parlez-vous ? *Qual (Quais) lingua(s) você fala ? (cocher les cases correspondantes dans chaque ligne)*

	Oui, couramment <i>Sim, correntemente</i>	Un petit peu <i>Um pouco</i>	Non <i>Não</i>
Portugais			
Sranantongo/bushiningé			
Français			
Anglais			
Néerlandais			
Espagnol			

Q7-1 : Autre :

Q8 : Quel est votre plus haut niveau d'études ? *Qual é o seu nível de estudo ?*

- 0.aucun *nenhum*
 1. primaire *escola fundamental*
 2.secondeira *ensino médio*
 3.supérieur *ensino superior*
 4. nsp *não sei*

Données liées à l'activité d'orpaillage

Q9 : Depuis combien de temps travaillez-vous dans l'orpaillage ? *há quantos meses/anos que você trabalha no garimpo ? (bien préciser l'unité)*

..... mois / années

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Q10 : Sur quelle crique travaillez-vous actuellement ? (préciser au maximum, donner les 2 noms si différentes nominations)

Em que garimpo ou grota você trabalha atualmente ? (detalhar ao máximo, dar os dois nomes se diferentes designações)

.....

Q11 : Depuis combien de temps êtes-vous sur ce site d'orpaillage? (en mois ou années, bien préciser l'unité) *Hã quanto tempo você está neste garimpo? (em meses OU anos)*

..... mois / années

Q12 : A quelle distance est le site ? (en temps) *A que distância daqui, fica o garimpo ? (par rapport au lieu de rencontre du patient)*

- 1. < 2h
- 2. 2h à <1/2 journée
- 3. 1 journée
- 4. > 1 journée
- 5. nsp

Q13 : Par quels moyens vous rendez-vous sur le site ? (Plusieurs réponses possibles)

Quais os meios de transporte até esse garimpo/local ? (várias respostas possíveis)

- 1. A pied *a pé*
- 2. en quad *de quad*
- 3. en pirogue *de catraia*
- 4. en avion *de avião*
- 5. autre :
- 6. nsp *Não sei*

Q14 : Que faites-vous sur le site en ce moment ? (**NUMEROTER** deux réponses maximum : activité principale et secondaire le cas échéant)

Quala sua ocupação naquele garimpo atualmente ?

- 1. orpailleur *garimpeiro*
- 2. conducteur d'engin *Operador de máquinas*
- 3. travailleur(se) du sexe *profissional do sexo*
- 4. transporteur *transportador*
- 5. tenancier de bar *dono de bar*
- 6. employé(e) de magasin *empregado comércio*
- 7. propriétaire de magasin *dono de bar*
- 8. femme de ménage/cuisinière *faxineira/cozinheira*
- 9. vendeur ambulant *vendedor ambulante*
- 10. sans emploi *desempregado*
- 11. autre *outro*
- 12. nsp *não sei*

Q15 : Sur combien de mines différentes avez-vous travaillé dans les 3 dernières années
Em quantos garimpos você trabalhou nos últimos 3 anos ?

.....

Q16 : Dans quels pays avez-vous travaillé les 3 dernières années?

Em que países você trabalhou nos últimos 3 anos ?

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

- 1. Guyane française seulement
- 2. Guyane et Suriname
- 3. Guyane et Brésil
- 4. Guyane, Suriname, Brésil
- 5. Guyane et autre (préciser):

Q17 : Sur quel type de mine travaillez-vous actuellement ?

Em que tipo de garimpo que você trabalha atualmente ?

- 1. alluvionnaire *aluvionário*
- 2. puits *poço*
- 3. les deux *os dois*
- 4. autre :

Q18 : Combien de personnes vivent sur le même campement que vous ?

Quantas pessoas trabalham no mesmo garimpo que você ?

- 1. <10
- 2. 11-50
- 3. 51-100
- 4. >100
- 5. nsp

Q19 : Travaillez-vous : *Você trabalha :*

- 1. de jour seulement *só de dia*
- 2. de nuit seulement *só de noite*
- 3. les deux *os dois*
- 4. nsp *não sei*

Q20 : Dans les 6 derniers mois, combien de fois avez-vous quitté le lieu où vous travaillez pour plus de 3 jours ?

Nos últimos 6 meses, quantas vezes você se ausentou mais de 3 dias do seu local (garimpo) de trabalho ?

.....

Q21 : Pour quelle(s) raison(s) quittez-vous la mine? *Por que motivo(s) ? (plusieurs réponses possibles)*

- 1. repos *descanso*
- 2. visite de la famille *visita à família*
- 3. soins médicaux *tratamento médico*
- 4. approvisionnement *compras*
- 5. autre :

Q22 : Au cours de la dernière année, êtes-vous allé à, et si oui combien de fois (*cocher les villes où la personne s'est rendue*):

No ano passado, você foi a : (Se « Sim », quantas vezes):

- 1. A Macapa :..... fois
- 2. A Bélem:..... fois
- 3. A Oiapoque:..... fois
- 4. A Cayenne:..... fois

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

5. A Kourou:..... fois
 6. A Saint Laurent:..... fois
 7. A Paramaribo:..... fois

Q23 : Quels sont les trois principaux problèmes de santé que vous rencontrez sur les sites (présenter la question de manière ouverte, ne pas orienter les réponses, et NUMÉROTÉ l'ordre des réponses spontanées des patients)

Quais são os 3 principais problemas de saúde que você encontra no garimpo (numerar a ordem das respostas espontâneas dos pacientes) Enumerar as respostas

1. paludisme *malária*
 2. leishmaniose cutanée *leishmaniose cutânea*
 3. troubles digestifs *problemas digestivos*
 4. troubles musculosquelettiques *problemas músculo-esqueléticos*
 5. céphalées *dores-de-cabeça*
 6. « grippe »
 7. VIH
 8. problèmes cutanés autres que leishmaniose (vers macaque, mycose, etc...) *problemas de pele outros que leishmaniose*
 9. autre.....
 10. autre.....
 11. autre.....

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Connaissances, attitudes et pratiques vis-à-vis du paludisme

(Conhecimentos, atitudes e práticas em relação a malária)

Q24 : Qu'est-ce qui, selon vous, cause le paludisme ?

O que, na sua opinião, transmite malária ? (ne pas lire les réponses, NUMEROTER les réponses spontanées, 3 réponses maximum)

- 1. piqûre de moustique *picada de mosquito*
- 2. ingestion d'eau de rivière impropre *beber a água suja dos rios*
- 3. vivre à côté d'une rivière sale *viver ao lado de um rio sujo*
- 4. vivre dans un environnement sale *viver num local sujo*
- 5. autre :
- 6. nsp

Q25 : Pouvez-vous indiquer si les affirmations suivantes sont vraies ou fausses : (entourer les réponses données par la personne)

Indique se as seguintes afirmações são verdadeiras ou falsas

	Faux <i>Falso</i>	Vrai <i>Verdadeiro</i>	nsp
a. on peut stopper le traitement du paludisme lorsqu'on se sent mieux <i>Podemos parar o tratamento contra a malária quando nos sentimos melhor.</i>	0	1	2
b. le paludisme tue les gens <i>A malária mata.</i>	0	1	2
c. Les médicaments de Guyane sont mieux que ceux du Suriname <i>Os remédios da Guiana Francesa são melhores do que os do Suriname.</i>	0	1	2
d. Les médicaments de Guyane sont mieux que ceux du Brésil <i>Os remédios da Guiana Francesa são melhores do que os do Brasil.</i>	0	1	2
e. Quand on fait un test de paludisme et qu'il est négatif, c'est mieux de prendre quand même un traitement contre le paludisme, juste pour être sûr <i>Depois de um resultado de malaria negativo, assim mesmo é melhor fazer o tratamento para estarmos seguros.</i>	0	1	2
f. Quand on a le paludisme une fois, on l'a toute sa vie <i>Quando pegamos a malaria uma vez, e para a vida toda.</i>	0	1	2
g. On peut guérir tout seul du paludisme sans médicaments	0	1	2

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

<i>QPodemos curar A malaria , sem tratamento</i>			
--	--	--	--

Q26 : Quels sont les symptômes du paludisme (*question ouverte, cocher les réponses spontanées du patient, ne pas lire les réponses, plusieurs réponses possibles, pas besoin de numéroter*)

Cuais são os sintomas da malaria (pergumata aberta, marque as respostas espontâneas dos pacientes

- 1. Fièvre *febre*
- 2. Vomissements *vômitos*
- 3. Céphalées *dor de cabeça*
- 4. Douleurs abdominales *dor de estomago*
- 5. Courbatures *dor nos músculos*
- 6. frissons
- 7. sensation de froid
- 8. Autre :
- 9. Autre :
- 10. Autre :

Q27 : Vous protégez-vous contre les moustiques ?

Você se proteger contra as picadas de mosquitos?

- 1. Oui toujours
- 2. Oui souvent
- 3. Oui parfois
- 4. Jamais
- 5. nsp Não sei

Q27-1 : Si oui, comment ? *Se « Sim », como ? (plusieurs réponses possibles):*

- 1. Moustiquaire/ *mosquiteiro*
- 2. Répulsifs/ *Repelente*
- 3. Vêtements longs/ *Roupa longa*
- 4. médicaments prophylactiques/ *medicação profiláticas* (préventifs)
- 5. rester loin des eaux usées/ *fico longe de agua parada*
- 6. ne pas boire d'eau sale/ *nao bebo agua sem ser tratada*
- 7. Autres :
- 8. nsp

Q28 : Avez-vous dormi sous moustiquaire la dernière nuit sur le site ?

Você dormiu debaixo de um mosquiteiro na sua última noite no garimpo ?

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

- 0. Non *Não*
- 1. Oui *Sim*
- 2. nsp *Não sei*

Q28-1 : Si oui : la moustiquaire était-elle imprégnée ? si « sim » o mosquiteiro estava envenenado ?

- 0. Non *Não*
- 1. Oui *Sim*
- 2. nsp *Não sei*

Q28-2 : Si non, pourquoi ? Se « Não », por quê ? (plusieurs réponses possibles)

- 1. inconfortable desconfortável
- 2. pas de maladie sur le site nao tem malaria nesse garimpo
- 3. n'en a pas não tenho
- 4. ne voit pas l'intérêt não acho necessario
- 5. trop cher muito caro
- 6. trop contraignant
- 7. rend difficile de fuir rapidement si besoin atrapalha na hora de correr « dos home »
- 8. autre :

Q29 : Utilisez-vous des médicaments pour vous protéger contre le paludisme ? Si oui quel est le dernier médicament utilisé ? você toma algum remédio pra se proteger contra a malaria ?

- 0. non
- 1. j'utilise Artecom tomo Artecom
- 2. j'utilise : tomo outro remédio
- 3. j'utilise un produit mais je ne connais pas le nom nao conheço o nome
- 4. nsp

Q30 : Avez-vous déjà eu le paludisme ? você ja contraiu malaria

- 0. Jamais/ nunca
- 1. oui une fois/ uma vez
- 2. oui 2-3 fois/ duas ou três vezes
- 3. oui 4-7 fois quatro ou sete vezes
- 4. oui > 7 fois / mais de sete vezes
- 5. Nsp : nao sei

- Si jamais : aller directement à la dernière question Q38

- Si oui :



Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Q31 : Quand avez-vous eu le paludisme pour la dernière fois ? ? *Quando você contou malária pela última vez (bien préciser l'unité)*
il y a mois / année

Q32 : Dans quel pays étiez-vous (la dernière fois que vous avez eu le paludisme ?) você estava em qual país quando contou malária pela última vez ?

- 1. Brésil
- 2. Guyane française
- 3. Suriname
- 4. Autre :.....
- 5. Nsp

Q33 : Qu'avez-vous fait la dernière fois que vous avez eu le paludisme ?
O que você fez da última vez que teve malária ?

- 0. rien nada
- 1. automédication tomei remédio sozinho (automedicação)
- 2. je suis allé faire un test fui fazer um teste
- 3. autre outro :.....
- 4. nsp

- Si rien, autre ou nsp, aller directement à la question Q36
- Si automédication : aller à la question Q34
- Si « je suis allé faire un test » : aller à la question Q35

SI AUTOMEDICATION

Q34 : Si automédication : Se automedicação :

Q34-1 : Où avez-vous obtenu le traitement contre le paludisme ?
Onde você conseguiu o tratamento contra a malária ?

- 1. commerçant sur site d'orpaillage *comerciante no garimpo*
- 2. commerçant en Guyane française *comerciante na Guiana Francesa*
- 3. commerçant au Suriname/Brésil *comerciante no Suriname/Brasil*
- 4. pharmacie en Guyane française *farmácia na Guiana Francesa*
- 5. pharmacie au Suriname/Brésil *farmácia no Suriname/Brasil*
- 6. amis/famille
- 7. autre
- nsp

Q34-2 : Quel était le nom du médicament ? (plusieurs réponses possibles)
Qual era o nome do remédio ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Artecom | <input type="checkbox"/> 5. Adesunate |
| <input type="checkbox"/> 2. Riamet | <input type="checkbox"/> 6. Anate |
| <input type="checkbox"/> 3. Coartem | <input type="checkbox"/> 7. Lariam |
| <input type="checkbox"/> 4. Chloroquine/nivaquine | <input type="checkbox"/> 8. Primaquine |

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

9. autre :
10. nsp

Q34-3 : Combien a coûté ce traitement ? (préciser l'unité : grammes d'or, euros, reals, dollars surinamais...) Quanto custou esse tratamento ? (precisar a unidade : gramas de ouro, euros, reais...)

.....

Q34-4 : Est-ce que le médicament a été efficace ? O remédio foi eficaz ?

0. non 1. oui 2. juste un petit peu 3. nsp

Q34-5 : Est-ce qu'il vous restait des comprimés lorsque vous avez arrêté le traitement contre le paludisme ?

Sobravam comprimidos quando você parou o tratamento contra a malária ?

0. Non Não
1. Oui Sim
2. nsp Não sei

Q34-6 : Pourquoi avez-vous pris un traitement en automédication plutôt que d'aller faire un test ? (plusieurs réponses possibles) Porque você não procurou um médico em vez de se auto medicar ?

1. je ne sais pas où aller Não sei onde ir
2. j'avais le paludisme mais le test était négatif donc le professionnel de santé n'a pas voulu me donner de traitement/ eu estava com malária mas o teste deu negativo, e o profissional de saúde se recusou me prescrever um tratamento
3. c'était trop loin pour aller faire un test/ muito longe para fazer um teste
4. il fallait payer pour faire le test/ o teste era pago
5. je savais que j'avais le paludisme, ça ne servait à rien de faire le test/ eu sabia que tinha malária, o teste nao era necessário
6. le médicament que j'achète marche mieux que ceux que les professionnels de santé donnent./ o remédio que eu comprei é melhor do os que o profissional de saúde prescreve
7. autre :
8. nsp

→ Aller à la question Q36

SI A FAIT UN TEST

Q35 : Si la personne est allée faire un test : Se a pessoa foi fazer um teste :

Q35-1 : Où êtes-vous allé pour faire le test ? A onde você foi fazer o teste ?

1. Centre de santé/ hôpital en Guyane Posto de saúde/ hospital na Guiana Francesa
2. Centre de santé/hôpital au Suriname Posto de saúde/hospital no Suriname
3. Centre de santé/hôpital au Brésil Posto de saúde/hospital no Brasil
4. test fait par un MSD (non professionnel de santé formé aux tests sur les sites d'orpillage au Suriname qui se déplacent également sur sites de repli) teste feito por um Não profissional de saúde surinamês MSD numa base de abastecimento
5. autre :

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

6. nsp

Q35-2 : Pourquoi êtes-vous allé à cet endroit ? *por voçê procurou esse local ?*
(plusieurs réponses possibles)

1. facile d'accès / *facil acesso*
 2. Gratuit/ *gratuito*
 3. pas de crainte de la police/ *nao tinha policia*
 4. le personnel parle ma langue/ *os funcionarios falam minha lingua*
 5. Autre/ *outro*
 6. Nsp *Não sei*

Q35-3 : Avez-vous dû payer ? (la consultation et/ou le traitement) *a consulta era paga ?*

0. Non/ *Não*
 1. oui tout : coût et unité (euros/dollar) *sim tudo era pago* _____
 2. oui une partie : coût et unité (euros/dollar) *uma parte* _____
 3. oui mais je ne sais plus combien/ *sim mas Não lembro do preço*
 4 nsp/ *Não sei*

Q35-4 : Est-ce que le médicament a été efficace ? *O remédio foi eficaz ?*

0. non 1. oui 2. juste un petit peu 3. nsp

Q35-5 : Est-ce qu'il vous restait des comprimés lorsque vous avez arrêté le traitement contre le paludisme ?

Sobravam comprimidos quando você parou o tratamento contra a malária?

0. Non *Não*
 1. Oui *Sim*
 2. nsp *Não sei*

Q36 : Avez-vous toujours le même comportement à chaque fois que vous avez le paludisme ?

Você sempre tem o mesmo comportamento cada vez que tem malária?

0. non, ça dépend *Não, depende*
 1. oui, je fais toujours comme ça *Sim, eu sempre faço assim*
 2. nsp

Q37 : Achetez-vous parfois des médicaments contre le paludisme par vous-même ? (sans prescription par un personnel de santé) *voçê as vezes compra remédios contra a malária sem receita médica ?*

0. Non *Não*
 1. Oui *Sim*
 2. nsp *Não sei*

Q37-1 : Si oui : Quel est le nom du dernier médicament acheté par vous-même ?
Si sim... qual o nome do ultimo remédio que você comprou ?

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

- 1. Artecom
- 2. Riamet
- 3. Coartem
- 4. Chloroquine/nivaquine
- 5. Adesunate
- 6. Anate
- 7. Primaquine
- 8. Lariam
- 9. autre :
- 10. nsp

Q37-2 : Si oui, où avez-vous obtenu le traitement contre le paludisme ?

Onde você conseguiu o tratamento contra a malária ?

- 1. commerçant sur site d'orpaillage *comerciante no garimpo*
- 2. commerçant en Guyane française *comerciante na Guiana Francesa*
- 3. commerçant au Suriname/Brésil *comerciante no Suriname/Brasil*
- 4. pharmacie en Guyane française *farmácia na Guiana Francesa*
- 5. pharmacie au Suriname/Brésil *farmácia no Suriname/Brasil*
- 6. amis/famille
- 7. autre
- nsp

Q38 : Pour quelle raison avez-vous participé à l'étude ? Porquê participar você participou estudo? (1 seule réponse possible)

- 1. Par curiosité *Curiosidade*
- 2. Pour pouvoir faire un test gratuitement *Para poder fazer o teste gratis*
- 3. Parce que je me sentais malade *Por que eu me sentia doente*
- 4. Pour m'informer sur le paludisme *Para me informar sobre a malária*
- 5. Parce q'un(e) ami(e) m'a dit de venir *Por que um amigo/uma amigo me aconselhou*
- 6. autre :

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Données médicales à l'inclusion

Q39 : Avez-vous pris un traitement contre le paludisme le mois précédent ?

Você tomou um tratamento contra a malária no mês passado ?

0. Non *Não*
 1. Oui *Sim*
 2. nsp *Não sei*

Q39-1 : Si oui :

- Nom *nome do remédio*
- Traitement : (*qualification par médecin*) complet incomplet nsp

Q40 : Température tympanique : *Temperatura timpânica* :

- <38°C
 >=38°C

Q41 : Tension artérielle poignet (prise au repos, après questionnaire, en position assise):

--- / ---

Q42 : Avez-vous plus de 3 selles par jour en ce moment ? *voçe vai ao sanitario mais de vezes por dia ?*

0. Non *Não*
 1. Oui *Sim*
 2. nsp *Não sei*

Q43 : Présence d'ictère cutanéomuqueux :

0. Non *Não*
 1. Oui *Sim*
 2. douteux

Q44 : Présence de lésions évocatrices de leishmaniose cutanée :

Q44-1 : présence d'ulcérations chroniques (>1mois)

0. Non *Não*
 1. Oui *Si* Date probable de contamination: / (mois/année)
 2. nsp *Não sei*

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Q44-2 : Si oui : remplir le tableau suivant (cocher les cases correspondantes et compléter la localisation):

N° lésion	Aspect	Bords surélevés	Papules satellites	Lymphangite froide	ADP	Douleur	Localisation

Aspect :
 1= Papules
 2= Nodules
 3= Ulcère croûteux
 4= Ulcéro-nodulaire
 5= Ulcération nécrotique

Localisation :
 1=tête
 2=membre supérieur
 3= torse/abdomen antérieur
 4= torse/abdomen postérieur
 5=membre inférieur

0 : non 1 : oui 2 : nsp

Q44-3 : Avez-vous utilisé du Pentacarinat ou du glucantime dans l'année précédente ? Voçe usou Pentacarinat ou glucantime no ano passado ?

0. Non *Não*
 1. Oui *Sim*
 2. nsp *Não sei*

Q44-4 : si oui, combien de fois ? Si sim... quantas vezes ?

Q45 : Poids : ___ kg

Q46 : Mesure de la distance talon-genou : cm

Q47 : Mesure de la splénomégalie par l'indice de Hackett :

- 0 3
 1 >3
 2

Q48 : Présence d'oedèmes des membres inférieurs

0. Non *Não*
 1. Oui *Sim*
 2. nsp *Não sei*

Q49 : Mesure du taux d'hémoglobine par hémocue : g/dl

Q50 : Type de TDR utilisé

Nom : ;
 N° lot : ;
 Date d'expiration :/...../.....

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Q51 : Résultat du TDR :

Bande C	Bande Pan	Bande Pf	Cocher la case correspondante
-	-	-	
+	-	-	
+	+	-	
+	+	+	
+	-	+	

Q51-1 : Si bande C négative :

Test refait : oui non

Q51-2 : Si oui, résultat :

Bande C	Bande Pan	Bande Pf	Cocher la case correspondante
-	-	-	
+	-	-	
+	+	-	
+	+	+	
+	-	+	

Q51-3 : Si non : pourquoi.....

Q52 : Traitement donné :

- aucun traitement
 Riamet® : 4 comprimés deux fois par jour pendant 3 jours
 Nivaquine® : comprimés à J1, comprimés à J2, comprimés à J3.

Q52-2 : Antécédents cardiaques :

- non
 oui :

Q52-3 : Auscultation cardiaque :

- normale
 anormale :

Q52-4 : Antécédents d'infection par le VIH :

0. Non *Não*
 1. Oui *Sim*
 2. nsp *Não sei*

Date et signature du médecin :

Initiales du site : □□	Numéro d'inclusion : □□□□
---------------------------	------------------------------

Données biologiques recueillies dans un deuxième temps:

Date de résultat :
Nom de l'investigateur :
N° Anonymat patient :

Q53 : Frottis sanguin	
Q53-1 : Présence de formes asexuées de <i>falciparum</i>	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q52-2 : Si oui : Parasitémie =%	
Q53-3 : Présence de formes asexuées de <i>vivax</i>	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q53-4 : Si oui : Parasitémie =%	
Q53-5 : Présence d'une autre espèce de plasmodium :	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q53-6 : Si oui :	
<input type="checkbox"/> malariae <input type="checkbox"/> ovale	
Q53-7 : Si oui : Parasitémie =%	
Q53-8 : Présence de gamétocytes	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui

Q54 : Frottis sanguin	
Q54-1 : Présence de formes asexuées de <i>falciparum</i>	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q54-2 : Si oui : Parasitémie = classe : (1 à 5)	
Q54-3 : Présence de formes asexuées de <i>vivax</i>	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q54-4 : Si oui : Parasitémie = classe : (1 à 5)	
Q54-5 : Présence d'une autre espèce de plasmodium :	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q54-6 : Si oui :	
<input type="checkbox"/> malariae <input type="checkbox"/> ovale	
Q54-7 : Si oui : Parasitémie = classe : (1 à 5)	
Q54-8 : Présence de gamétocytes	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui

Initiales du site : [][]	Numéro d'inclusion : [][][]
-------------------------------	-----------------------------------

Date de résultat :
Nom de l'investigateur :
N° Anonymat patient :

Q55 : PCR	<input type="checkbox"/> 0. négative <input type="checkbox"/> 1. positive
<i>Si positif :</i>	
Q55-1 : Présence de falciparum	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-2 : Présence de vivax	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-3 : Présence d'une autre espèce de plasmodium	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-4 : Si oui laquelle

Date de résultat :
Nom de l'investigateur :
N° Anonymat patient :

Q56 : Géotypage K13	
Q55-1 : Souche sauvage	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-2 : C580Y	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-3 : R539T	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-4 : Y493H	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-5 : Autre :	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-6 : Autre :	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-7 : Autre :	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui
Q55-8 : Autre :	<input type="checkbox"/> 0.Non <input type="checkbox"/> 1.Oui

