



HAL
open science

Évaluation de l'efficacité d'une nouvelle intervention de lutte contre le paludisme sur le plateau des Guyanes

Yann Lambert

► **To cite this version:**

Yann Lambert. Évaluation de l'efficacité d'une nouvelle intervention de lutte contre le paludisme sur le plateau des Guyanes. Santé publique et épidémiologie. Université de Guyane, 2023. Français. NNT : 2023YANE0003 . tel-04533516

HAL Id: tel-04533516

<https://theses.hal.science/tel-04533516v1>

Submitted on 4 Apr 2024

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.



Thèse

En vue de l'obtention du grade de
Docteur de l'université de Guyane

Discipline : *Biologie, Santé, Médecine*

Spécialité : *Recherche Clinique, Innovation Technologique et Santé Publique*

Présentée et soutenue publiquement le *5 septembre 2023* par :

YANN LAMBERT

Evaluation de l'efficacité d'une nouvelle intervention de lutte contre le paludisme sur le plateau des Guyanes

JURY

Dr Lise MUSSET	PharmD, PhD, HDR	Examineur
Pr Philippe GUÉRIN	MD, PhD, HDR	Examineur
Dr Florence FOUQUE	PhD, HDR	Rapporteur
Pr Jean GAUDART	MD, PhD, HDR	Rapporteur
Pr Maylis DOUINE	MD, PhD, HDR	Directrice de Thèse
Pr Mathieu NACHER	MD, PhD, HDR	Co-Directeur de Thèse

RAPPEL DU TITRE

Evaluation de l'efficacité d'une nouvelle intervention de lutte contre le paludisme sur le plateau des Guyanes

TABLE DES MATIERES

Résumé.....	7
Abstract.....	8
Remerciements	9
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	13
Abréviations.....	15
Introduction générale	17
1. Introduction – L'évaluation des interventions de santé publique....	19
1.1. Une santé publique fondée sur des données probantes	19
1.1.1. Intervention en santé publique et en promotion de la santé	19
1.1.2. Evaluer pour produire des données probantes.....	21
1.2. Evaluer l'efficacité d'une intervention	23
1.2.1. Inférence causale.....	23
1.2.2. Schémas d'étude	26
1.2.3. Etudes quasi-expérimentales	28
2. Introduction – La lutte contre le paludisme	35
2.1. Stratégie de lutte antipaludique	35
2.1.1. Physiopathologie du paludisme.....	35
2.1.2. Stratégie mondiale de lutte contre le paludisme	36
2.1.3. Interventions de lutte antipaludique.....	39
2.2. Paludisme et orpaillage illégal en Guyane	42
2.2.1. Défis de la lutte antipaludique auprès des populations mobiles et isolées	42
2.2.2. Orpaillage illégal en Guyane.....	43
2.2.3. Obstacles et leviers pour une intervention innovante.....	45
3. Cadre méthodologique.....	47
3.1. L'intervention Malakit.....	47
3.1.1. Principe.....	47
3.1.2. Population cible et objectifs de l'intervention	47

3.1.3.	Première composante : le kit	47
3.1.4.	Deuxième composante : la formation	49
3.1.5.	Troisième composante : l'application mobile	50
3.2.	Mise en œuvre de l'intervention	52
3.2.1.	Sites de distribution et calendrier de mise en œuvre	52
3.2.2.	Déroulement de l'intervention : visites d'inclusion et de suivi.....	53
3.2.3.	Gouvernance partenariale et financement du projet	54
3.3.	Evaluation de l'intervention	56
3.3.1.	Evaluation de l'efficacité.....	56
3.3.2.	Evaluation de l'impact	58
3.3.3.	Evaluation de la sécurité	59
3.3.4.	Evaluation des processus et de la mise en œuvre	59
3.4.	Objectifs de cette thèse.....	60
4.	Résultats.....	61
4.1.	<i>Axe 1 – Tailoring mobile data collection for intervention research in a challenging context: development and implementation in the Malakit study</i>	<i>61</i>
4.2.	<i>Axe 2 – Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: results of Malakit, an international multicentric intervention research project.</i>	<i>81</i>
4.3.	<i>Axe 3 – Modeling the impact of Malakit intervention: one more step towards malaria elimination in the Guiana Shield?</i>	<i>97</i>
5.	Discussion.....	119
5.1.	Examen de la validité interne des résultats : Malakit, une intervention efficace ? 119	
5.1.1.	Limites de l'évaluation par un schéma pré-post	119
5.1.2.	Amélioration de l'inférence causale à partir des données du projet de recherche	121
5.1.3.	Triangulation avec des données externes au projet de recherche.....	123
5.2.	Perspectives de l'évaluation dans le champ de la recherche interventionnelle en santé des populations	127
5.2.1.	Démonstration d'efficacité : un juste niveau de preuve ?	127
5.2.2.	Comment intégrer le contexte de l'intervention dans son évaluation ?.....	128
5.2.3.	La modélisation multi-agents : vers une possible synthèse ?.....	131
	Conclusion	135
	Bibliographie	137
	Annexe 1 – Outils d'information d'éducation et de communication de l'intervention Malakit	149
	Annexe 2 – Chronogramme, organigramme et circuit de notification des effets indésirables du projet de recherche	153

Annexe 3 – Informations complémentaires à l’axe 1	156
Annexe 4 – Informations complémentaires à l’axe 2	163
Annexe 5 – Informations complémentaires à l’axe 3	172

RESUME

Contexte : L'élimination du paludisme au sein des populations mobiles, migrantes et éloignées des systèmes de santé requiert le développement et l'évaluation d'interventions de lutte antipaludique innovantes et adaptées. Le contexte de ces populations rend difficile la mise en œuvre des méthodes d'évaluation randomisées de référence et la production de données probantes permettant d'informer les politiques de santé publique nationales et internationales. Une méthodologie d'évaluation produisant des données de qualité et permettant d'estimer au mieux l'efficacité et l'impact de ces interventions est donc indispensable.

Méthode : Fruit d'une collaboration internationale et transdisciplinaire, Malakit est une intervention de promotion de la santé reposant sur la distribution de kits d'auto-diagnostic et d'auto-traitement aux personnes travaillant sur des sites d'orpillage illégal en Guyane, après une formation délivrée par un médiateur. Malakit a été mise en œuvre entre avril 2018 et mars 2020 sous la forme d'un projet de recherche interventionnelle, sur cinq sites stratégiques situés aux frontières de la Guyane avec le Brésil et le Suriname. Afin de répondre à la question « Malakit est-elle une intervention efficace ? », ce travail de thèse explore la question de l'évaluation de l'efficacité d'une intervention de santé publique dans un contexte présentant d'importants défis techniques et méthodologiques, selon trois axes. Le premier axe de cette thèse aborde la conception d'un système d'information permettant de soutenir la mise en œuvre et le suivi d'une intervention dans un environnement difficile. Le deuxième axe synthétise les résultats principaux de l'évaluation d'efficacité de Malakit reposant sur un schéma quasi-expérimental pré-post. Le troisième axe explore l'impact de l'intervention sur la transmission du paludisme au moyen de la modélisation mathématique.

Résultats : Innovant, le système d'information de Malakit a permis le suivi en temps réel de l'intervention grâce à des données de bonne qualité collectées par des médiateurs de santé sur cinq sites éloignés, et gérées à l'aide d'une combinaison de logiciels libres et de logiciels développés en interne. En deux ans, 3 733 personnes ont participé à Malakit, soit 30 % de la population cible. Les enquêtes pré-post intervention ont mesuré une augmentation de 54,2 % à 68,2 % de la proportion de participants déclarant avoir utilisé un traitement antipaludique recommandé, après un diagnostic positif de paludisme, ainsi qu'une baisse de la prévalence en PCR d'infection par Plasmodium. Un travail de modélisation mathématique reposant sur trois sources de données indépendantes estime que l'amélioration d'accès au traitement du paludisme associé à Malakit aurait permis d'éviter un total de 6 943 nouvelles infections à Plasmodium pendant la période d'intervention, ce qui correspond à une réduction de 48,7 % de l'incidence et de 43,9 % de la prévalence.

Discussion : Sur le plan méthodologique, ce projet de recherche montre qu'il est possible d'évaluer l'efficacité d'une intervention de promotion de la santé, dans un environnement difficile et pour une population vulnérable, grâce à un système d'information adapté aux contraintes du terrain, une production de données de qualité par des non-professionnels de la recherche, et l'amélioration de l'inférence causale d'un schéma pré-post par triangulation des éléments de preuves à l'aide d'un modèle mathématique. Sur le plan des résultats, Malakit montre que des personnes ayant un faible niveau d'éducation peuvent prendre en charge de manière autonome le diagnostic et le traitement d'un accès palustre dans un contexte d'isolement du système de santé. En améliorant l'accès au traitement, Malakit a eu un impact significatif sur la transmission du paludisme sur les sites d'orpillage illégal en Guyane, faisant un pas supplémentaire vers l'élimination du paludisme sur le Plateau des Guyanes. Cette nouvelle intervention pourrait être envisagée dans d'autres régions du monde confrontées à un paludisme résiduel dans des populations mobiles, migrantes et isolées.

ABSTRACT

Context: Achieving malaria elimination in mobile, migrant, and hard-to-reach populations requires the development and evaluation of innovative and tailored malaria control interventions. However, the context of these populations often poses challenges for employing randomized gold-standard methods, and generating evidence to guide national and international public health policies. The implementation of an evaluation methodology capable of producing high-quality data and offering the most accurate estimation of intervention effectiveness and impact is therefore essential.

Method: Malakit is the result of an international and transdisciplinary collaboration. It is a health promotion intervention based on the distribution of self-diagnosis and self-treatment kits to people working on illegal goldmining sites in French Guiana, following a training provided by a facilitator. Malakit was implemented between April 2018 and March 2020 as an interventional research project at five strategic sites located on French Guiana's borders with Brazil and Suriname. In order to answer the question "Is Malakit an effective intervention?", this dissertation explores the issue of evaluating the effectiveness of a public health intervention in a context posing major technical and methodological challenges, along three axes. The first axis of this thesis addresses the design of an information system to support the implementation and monitoring of an intervention in a challenging environment. The second axis summarizes the main results of the evaluation of Malakit's effectiveness, based on a quasi-experimental pre-post design. The third axis explores the impact of the intervention on malaria transmission using mathematical modelling.

Results: An innovative information system allowed the intervention to be monitored in real time using high-quality data collected by facilitators at five remote sites, and managed using a combination of software both open-source and developed in-house. In two years, 3,733 people participated in Malakit, representing 30% of the target population. Pre- and post-intervention surveys showed an increase from 54.2% to 68.2% in the proportion of participants reporting taking a recommended medication after a positive diagnosis of malaria, and a fall in the PCR prevalence of Plasmodium infection. Mathematical modelling based on three independent data sources estimated that the improved access to malaria treatment associated with Malakit would have prevented a total of 6,943 new Plasmodium infections during the intervention period, corresponding to a 48.7% reduction in incidence and a 43.9% reduction in prevalence.

Discussion: From a methodological perspective, this research project shows that it is possible to evaluate the effectiveness of a health promotion intervention in a challenging environment and for a vulnerable population, thanks to an information system adapted to field constraints, the production of quality data by non-research professionals, and the improvement of the causal inference of a pre-post design by triangulating evidence with the help of a mathematical model. From a results perspective, Malakit shows that people with a low level of education can autonomously diagnose and treat a malaria attack when isolated from the healthcare system. By improving access to treatment, Malakit has had a significant impact on malaria transmission at illegal goldmining sites in French Guiana, taking a further step towards eliminating malaria in the Guiana Shield. This new intervention could be considered in other regions of the world facing residual malaria in mobile, migrant and hard-to-reach populations.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Florence Fouque et Jean Gaudart, qui me font l'honneur d'être rapporteur de cette thèse.

A Lise Musset et Philippe Guérin, que j'ai le plaisir de compter parmi les membres de mon jury.

A mes directeurs et encadrants,

A Maylis Douine, ma directrice de thèse et mentor : merci pour ton énergie, ta patience et ton intransigeance. Merci de m'avoir accueilli dans l'équipe et de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet de thèse, et de m'avoir laissé l'espace et le temps pour le développer. Cette thèse m'a construit en tant que médecin et chercheur en santé publique, et c'est en premier lieu grâce à toi.

A Mathieu Nacher, mon co-directeur de thèse : tu m'as encouragé et challengé quand j'en avais besoin, merci pour ta finesse et ta perspicacité pendant toutes ces années de thèse et d'internat.

A Chiara Poletto et Raphaëlle Métras, merci pour votre expertise, votre disponibilité et votre soutien sur mon travail de modélisation, un grand merci en particulier à Pierre-Yves Boëlle pour avoir rendu cette collaboration possible.

A Loïc Epelboin et Stéphanie Vandentorren, membres de mon comité de suivi de thèse, merci de m'avoir accompagné avec bienveillance pendant ces cinq années de doctorat.

A celles et ceux qui m'ont accompagné pendant ces années de thèse,

A Antoine Adenis : merci pour ta bienveillance, ta hauteur de vue et pour la grande liberté que tu m'as accordée pendant ces années d'internat, et plus encore pendant cette première année de clinicat. Une bonne chose de faite !

A Muriel Galindo, ma binôme de terrain et mon poil à gratter intellectuel : merci pour cette aventure incroyable qu'a été Malakit et pour nos interminables discussions et interrogations sur ce travail scientifique commun. Cette thèse te doit énormément.

A Alice Sanna : merci pour ton soutien indéfectible, ta constante clairvoyance, ta finesse d'analyse et tes encouragements à approfondir mes questionnements philosophiques interminables. A toi maintenant, *in culo alla balena!*

A Irene Jimeno-Maroto, pour avoir encore continué à m'aiguiser le regard sur mon sujet de recherche et à m'ouvrir à d'autres approches en santé des populations. Merci pour ta générosité et ta gentillesse incomparables. L'aventure continue !

A Louise Mutricy : merci pour ton amitié et ta prévenance dans les moments où j'en ai eu sincèrement besoin.

A Laure Garancher, pour m'avoir fait découvrir l'art du jeu et du dessin, tu as été la première à me faire percevoir le terrain autrement.

A André-Anne Parent, pour m'avoir fait découvrir les méthodes qualitatives et contribué à ouvrir une brèche épistémique dans mes certitudes.

A Emmanuel Roux, pour tes conseils en modélisation et ton constant enthousiasme envers mes travaux ; tu as catalysé la discussion de cette thèse et je t'en remercie.

A Solène Wiedner-Papin, pour m'avoir permis de donner corps à ma vision politique de la santé publique, tu as complété la « quadrature du cercle » de ma formation d'interne.

A Oscar Mesones Lapouble, merci pour ton expertise et ta finesse sur le plan scientifique et politique. Tu m'as beaucoup appris.

A Rachelle Ho Coui Youn, merci pour votre soutien et vos conseils. L'École doctorale n'existerait pas sans votre rigueur et votre vigilance.

A Martha Suarez-Mutis, Stephen Vreden, Hélène Hiwat, Jane Bordallo-Miller, José Gomes, ainsi que l'ensemble des partenaires du projet Malakit, aux médiateurs et aux participants du projet Malakit sans qui ce travail de thèse n'aurait pas pu exister.

A Teddy, Lorraine, Carlotta, membres de l'équipe Curema, ainsi qu'à l'ensemble des membres du DRISP actuels et historiques, que j'ai côtoyés depuis mon arrivée en Guyane il y a bientôt six ans, c'est un plaisir de travailler avec vous.

A mes amis et à ma famille,

A William, Edith et Roxane : merci pour votre présence, votre écoute, vos encouragements et vos relectures attentives. A Sandra, Hélène, Charlotte et Robinson, merci pour votre soutien bienvenu dans la dernière ligne droite. Ma santé mentale est préservée, et je le dois à chacun et chacune d'entre vous !

Enfin, à vous mes parents, mes sœurs, Charlotte et Elsa, à toi Manou, et l'ensemble de la famille qui s'est récemment agrandie : merci pour votre amour et votre soutien pendant toutes ces années. Tout ça, encore, c'est grâce à vous.

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Carte des déterminants de santé.</i>	20
<i>Figure 2 : Production de données probantes en promotion de la santé.</i>	22
<i>Figure 3 : Classification des schémas d'études selon Campbell.</i>	29
<i>Figure 4 : Le continuum de la typologie des schémas expérimentaux, quasi-expérimentaux et non-expérimentaux traduisant une tension entre validité interne et validité externe.</i>	30
<i>Figure 5 : Représentation des schémas d'évaluation reposant sur une comparaison temporelle.</i>	32
<i>Figure 6 : Cycle parasitaire du paludisme et formes parasitaires ciblées par différentes molécules antipaludiques.</i>	36
<i>Figure 7 : Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme.</i>	37
<i>Figure 8 : Evolution de l'incidence mondiale du paludisme de 2000 à 2021.</i>	38
<i>Figure 9 : Zones d'orpaillage en Guyane et au Suriname et axes de mobilités des orpailleurs.</i>	44
<i>Figure 10 : Photographies illustrant les différents composants du kit.</i>	48
<i>Figure 11 : Étapes de la formation des participants à l'intervention Malakit.</i>	50
<i>Figure 12 : Captures d'écran de l'application mobile développée pour l'intervention Malakit.</i>	51
<i>Figure 13 : Cartographie des lieux de distribution de Malakit.</i>	52
<i>Figure 14 : Représentation schématique du parcours d'un participant à l'intervention Malakit.</i>	53
<i>Figure 15 : Illustrations des instructions imprimées du kit, en portugais.</i>	149
<i>Figure 16 : Captures de la vidéo décrivant les étapes de réalisation d'un TDR.</i>	150
<i>Figure 17 : Captures d'écran de la vidéo de présentation de Malakit, également embarquée dans l'application smartphone.</i>	150
<i>Figure 18 : Dessins utilisés par les médiateurs au cours de la formation.</i>	151
<i>Figure 19 : Composants du jeu sur le paludisme développé dans les suites du projet Malakit.</i>	152
<i>Figure 20 : Chronogramme de l'ensemble du projet de recherche Malakit.</i>	153
<i>Figure 21 : Organigramme du projet de recherche Malakit.</i>	154
<i>Figure 22 : Circuit de notification des évènements indésirables au cours de l'intervention Malakit.</i>	155
<i>Figure 23 : Parution de l'article dans le JMIR Formative Research relayée sur le réseau social Twitter par Open Data Kit le 30 juin 2022.</i>	156

<i>Figure 24 : Répartition de l'ensemble des clics enregistrés sur les différents modules de l'application Malakit sur la totalité des applications installées (n = 391).</i>	157
<i>Figure 25 : Proportion d'applications ayant envoyé des données d'utilisation 24 heures, 48 heures, sept jours (J7) et un à quatre mois après l'installation (M1-M4).</i>	157
<i>Figure 26 : Capture d'écran de l'application « patch » DayNight insérée dans le démonstrateur de l'application mobile Malakit.</i>	158
<i>Figure 27 : Vue de l'écran principal de l'application Viagem pour la collecte de l'itinéraire d'un participant en intégration avec ODK Collect.</i>	159
<i>Figure 28 : Vue de l'application Viagem, écran d'ajout d'un nouveau lieu dans la liste d'itinéraire.</i>	160
<i>Figure 29 : « Galaxie » des clusters de noms de sites d'orpaillage phonétiquement proches.</i>	161
<i>Figure 30 : Quatre exemples de clusters phonétiques pour des noms de sites d'orpaillage présentant une grande diversité orthographique.</i>	162
<i>Figure 31 : Evolution de la proportion de TDR positifs parmi les participants aux visites d'inclusion de Malakit, au cours des différents semestres de mise en œuvre de l'intervention.</i>	163
<i>Figure 32 : Mise en évidence d'une relation dose-effet de l'intervention entre l'indicateur composite et le nombre de visites Malakit. Barres verticales : IC95%.</i>	164
<i>Figure 33 : Méthode de la double différence appliquée à l'indicateur composite. Barres verticales : IC95%.</i>	164
<i>Figure 34 : Evolution de la proportion de participants déclarant avoir dormi sous moustiquaire la nuit précédant l'enquête (indicateur OMS). Barres verticales : IC95%.</i>	165
<i>Figure 35 : Les orpailleurs ont une bonne mémoire : erreur d'estimation de la date de première visite Malakit par les participants aux visites de suivi, en fonction du délai depuis la première visite.</i>	165

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Obstacles à la validité interne selon le paradigme de Campbell et correspondance avec la terminologie utilisée en épidémiologie.....</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 2 : Objectifs de la stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030.....</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 3 : Recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé concernant les interventions collectives de prévention et d'accélération de l'élimination du paludisme, actualisées en 2022.</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 4 : Répartition des financements du projet Malakit par organisme financeur.</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 5 : Conception, principaux résultats et critères d'inclusion de l'intervention Malakit et enquêtes transversales pré- et post-intervention.</i>	<i>56</i>

ABREVIATIONS

ACT : Thérapie combinée à base d'artémisinine (*artemisinin-based combination therapy*)

AFD : Agence Française de Développement

ARIMA : Moyenne mobile autorégressive intégrée (*autoregressive integrated moving average*)

ARS : Agence Régionale de Santé

AZP : Hôpital Académique de Paramaribo

CDPS : Centre Délocalisés de Prévention et de Soins

CHC : Centre Hospitalier de Cayenne

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CNR : Centre National de Référence

CRB : Centre de Ressources Biologiques

CRT : Essai contrôlé randomisé (*randomized controlled trial*)

CTG : Collectivité Territoriale de Guyane

DPAC : Desenvolvimento, Prevenção, Acompanhamento e Cooperação de Fronteiras

EBHP : Promotion de la santé fondée sur les données probantes (*Evidence Based Health Promotion*)

EBM : Médecine fondée sur les données probantes (*Evidence Based Medicine*)

FAG : Forces armées de Guyane

FM : Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GRADE : *Grading of Recommendations Assesment, Development and Evaluation*

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %

ICrI95% : Intervalle de crédibilité à 95 %

IPG : Institut Pasteur de la Guyane

IQR : Intervalle interquartile

MILDA : Moustiquaire imprégnée à longue durée d'action

MDA : Administration massive de médicaments (*mass drug administration*)

MMA : Modèle multi-agents

MS : Ministère de la Santé

MSD : *Malaria Service Deliverers*

OMS : Organisation mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
OPS : Organisation panaméricaine de la santé
PCIA : Programme de Coopération Interreg Amazonie
PCR : Réaction en chaîne par polymérase (*polymerase chain reaction*)
PNLP : Programme national de lutte contre le paludisme
RISP : Recherche interventionnelle en santé des populations
SDP : Monodose de primaquine (*single dose primaquine*)
SWOS : Fondation pour la recherche scientifique Suriname.
TDA : Administration ciblée de médicaments (*targeted drug administration*)
TDR : Test de diagnostic rapide
UMIT : Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales.

INTRODUCTION GENERALE

L'accès au diagnostic et à un traitement de qualité pour les populations mobiles, migrantes et éloignées des systèmes de santé pose d'importants défis aux efforts internationaux de lutte contre le paludisme. Pour y répondre, des équipes de recherche dans plusieurs régions du monde développent des interventions adaptées aux spécificités de chacune de ces populations. Cependant, l'efficacité et l'impact de ces interventions innovantes souffrent d'un manque d'évaluation. Le contexte des populations cibles, si favorable à la transmission résiduelle du paludisme, présente aussi le plus d'obstacles aux méthodes d'évaluation classiquement mises en œuvre en épidémiologie. En conséquence, le manque de données probantes concernant ces nouvelles interventions freine leur diffusion et leur intégration dans les stratégies nationales et internationales de lutte contre le paludisme. Mettre en œuvre une méthodologie produisant des données de qualité et permettant au mieux d'évaluer ces interventions relève donc d'une question à la fois éthique et d'équité en santé.

Ce travail de thèse explore la question de l'évaluation de l'efficacité de Malakit, une intervention de santé publique innovante visant à compléter les efforts de lutte contre le paludisme dans la région du plateau des Guyanes, auprès d'une population particulièrement mobile et isolée : les hommes et femmes travaillant sur les sites d'orpillage illégal de Guyane.

L'introduction est structurée en deux parties, nécessaires pour nourrir la discussion des résultats et de la méthodologie d'évaluation de Malakit. La première partie couvre l'évaluation des interventions de santé publique, une question complexe, à l'interface entre la pratique et la recherche. La seconde partie traite de la problématique de la lutte contre le paludisme et des spécificités du contexte guyanais, préalable à l'intervention Malakit. Le cadre méthodologique, commun à l'ensemble des axes de cette thèse, décrit l'intervention et la mise en place de Malakit, ainsi que la stratégie d'évaluation mise en place. La section résultats présente ensuite trois articles illustrant chacun un axe de cette thèse. Le premier axe aborde la question de la conception d'un système d'information permettant de soutenir la mise en œuvre et le suivi d'une intervention dans un environnement difficile. Le deuxième axe synthétise les résultats principaux de l'évaluation d'efficacité de Malakit. Le troisième axe explore l'impact de l'intervention sur la transmission du paludisme au moyen de la modélisation mathématique. Enfin, la discussion examine dans un premier temps les limites méthodologiques de l'évaluation et les différentes stratégies d'amélioration de la validité interne de ses résultats, puis dresse dans un deuxième temps des perspectives sur l'évaluation dans le champ pluridisciplinaire de la recherche interventionnelle en santé des populations.

1. INTRODUCTION – L'ÉVALUATION DES INTERVENTIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

1.1. Une santé publique fondée sur des données probantes

1.1.1. Intervention en santé publique et en promotion de la santé

Dans son premier glossaire de la promotion de la santé paru en 1998, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la santé publique comme « *science et art de favoriser la santé, de prévenir la maladie et de prolonger la vie grâce aux efforts organisés de la société.* » (1). Ainsi, à l'image de la médecine, la santé publique est une discipline hybride relevant à la fois de la science et de l'art, du savoir et de la pratique. C'est cet aspect pratique de la santé publique que l'OMS développe dans sa définition : « *elle vise à améliorer la santé, à prolonger la vie et à donner une meilleure qualité de vie à des populations entières, par la promotion de la santé, la prévention de la maladie et d'autres types d'intervention sanitaire.* » (1).

Le but premier de la santé publique est donc l'amélioration de la santé, dans son sens le plus large, et cette amélioration, qui renvoie à une notion de transformation du réel, repose sur l'intervention déclinée notamment sous deux formes fondatrices : la prévention et la promotion de la santé. Le concept d'intervention peut renvoyer à toute forme d'action en santé : de l'action de prévention menée localement, au programme de santé complet porté par les agences sanitaires, voire pour certains auteurs au système de soin dans son intégralité. Selon Brouselle, « *une intervention peut être conçue comme un système organisé d'action qui vise, dans un environnement donné et durant une période de temps donnée, à modifier le cours prévisible d'un phénomène pour corriger une situation problématique.* » (2).

En 1986, la Charte d'Ottawa synthétise les principes de la promotion de la santé et lui donne pour but de « *donner aux individus davantage de maîtrise de leur propre santé et davantage de moyens de l'améliorer* » (3). Elle propose un cadre d'intervention sur un éventail de déterminants de santé : individuels, sociaux, économiques, politiques et environnementaux (Figure 1).

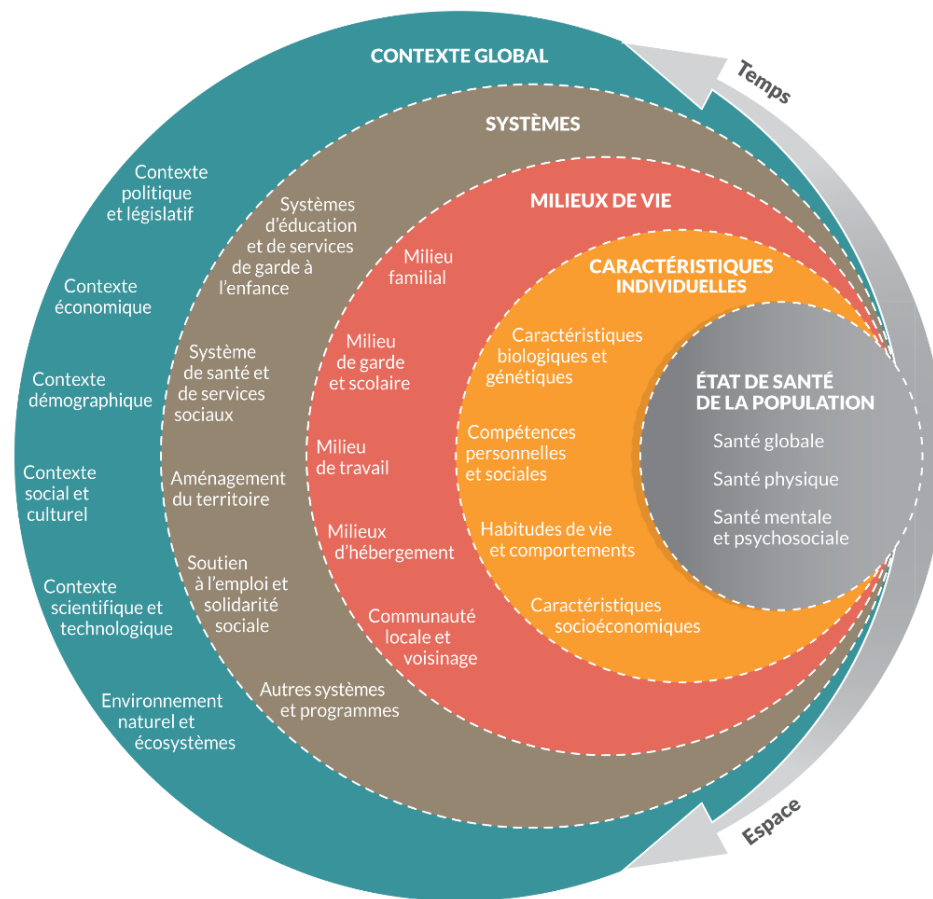


Figure 1 : Carte des déterminants de santé.
Source : Jobin et al. (4)

Motivée par le contexte de crise sanitaire et climatique, la Charte de Genève réaffirme en 2021 l'ambition donnée à la promotion de la santé par la Charte d'Ottawa en mettant en avant le « bien-être ». Ceci marque une évolution importante : plus que des « sociétés favorables à la santé », la Charte vise dorénavant à l'émergence de « sociétés du bien-être » en insistant sur la dimension politique de cet objectif. En effet, malgré la diffusion des concepts de promotion de la santé dans le champ de la santé publique, la Charte de Genève reflète l'échec de leur intégration concrète au sein des politiques publiques (5). Un élément d'explication pourrait peut-être se trouver dans un manque de clarté ontologique dans l'utilisation des concepts de la santé, de la santé publique et de la promotion de la santé entre les différents acteurs (6).

Dans une perspective de promotion de la santé, une intervention de santé publique cible donc l'ensemble des déterminants de la santé, sans se limiter à l'approche proximale et individuelle privilégiée par les interventions cliniques. Cette stratégie, qui embrasse les objectifs de développement durable pour 2030 de l'Organisation des Nations Unies (ONU), suppose un soutien politique et une approche multisectorielle, avec l'adoption de politiques de santé au sein des secteurs non sanitaires (7).

1.1.2. Evaluer pour produire des données probantes

Sur le modèle de l'*Evidence Based Medicine* (EBM) développée dans le champ de la médecine clinique se sont développés les concepts d'*Evidence Based Public Health* (8–11) et d'*Evidence Based Health Promotion* (EBHP) (12,13). Smith *et al.* définissent l'EBHP comme « *l'utilisation d'informations, issues de la recherche et des études systématiques, permettant d'identifier les déterminants et facteurs qui influencent les besoins de santé ainsi que les actions de promotion de la santé qui s'avèrent les plus efficaces pour y remédier dans un contexte et une population donnés* » (12,13). Cette définition renvoie ainsi à la création et l'utilisation de données probantes dans le domaine de la santé publique et de la promotion de la santé pour guider la pratique et la décision, aboutissant au concept d'intervention fondée sur les données probantes (13). D'après Rychetnik *et al.*, les interventions en santé publique se caractérisent par une plus grande complexité que dans le domaine biomédical. L'appréciation du niveau de preuve est également plus complexe et ne peut pas se résumer à la question du schéma d'étude utilisé (10).

Nutbeam distingue quatre catégories de parties prenantes d'une intervention de santé publique : la population qui en bénéficie, les acteurs responsables de la mise en œuvre, les décideurs responsables de l'attribution des ressources et les chercheurs intéressés par l'amélioration des connaissances (14). Tous ont intérêt à ce que l'intervention soit évaluée pour déterminer si elle est efficace et bénéfique pour la population ciblée, pour comprendre comment elle fonctionne et déterminer si elle est correctement mise en place, et pour décider de son maintien, sa modification ou son interruption (14,15). Ainsi, pour apprécier le niveau de preuve d'une intervention, au-delà de la mesure de son efficacité et de son impact, Rychetnik *et al.* soulignent l'importance d'évaluer la pertinence des résultats pour les parties prenantes de l'intervention et la description des effets anticipés et non anticipés, intentionnels et non intentionnels, désirables et indésirables (10).

Au cœur de la production des données probantes se pose alors la question de l'approche de l'évaluation. Celle-ci peut se concevoir selon deux paradigmes : la recherche interventionnelle et l'évaluation de programme. La recherche interventionnelle vise la création de connaissances en évaluant des interventions innovantes ou leur mise en œuvre dans un contexte nouveau. Elle partage certains concepts et méthodes avec l'évaluation de programme qui, ancrée dans la pratique, s'adresse aux parties prenantes d'un programme pour guider sa mise en œuvre et son amélioration (16,17). L'évaluation de programme est un vaste champ disciplinaire qui dépasse le seul domaine de la santé publique et mobilise des approches méthodologiques diverses issues des sciences politiques, des sciences de l'éducation, des sciences sociales, de l'économie et de l'épidémiologie (2,16,18,19).

D'un point de vue pratique, l'évaluation d'une intervention peut se concevoir selon deux axes principaux, chacun ayant pour but de répondre à une question distincte : l'évaluation d'efficacité (en anglais *outcome/effectiveness evaluation* ; synonymes : évaluation des effets/des résultats) qui comme son nom l'indique a pour but de déterminer si l'intervention est efficace, et l'évaluation des processus (en anglais

process/implementation evaluation ; synonymes : évaluation de mise en œuvre) qui s'intéresse au contexte de mise en œuvre de l'intervention afin de comprendre pourquoi et comment celle-ci fonctionne, et d'envisager sa transférabilité (17,20). Ce second axe est particulièrement important. En effet, en cas d'absence de mise en évidence de l'efficacité, l'évaluation des processus peut permettre de différencier un échec de l'évaluation d'efficacité (manque de puissance statistique, risque I ; biais et confusion résiduelle, risque II) d'un échec de la mise en œuvre ou de la théorie de l'intervention (risque III) (10,21). L'appréciation de l'efficacité d'une intervention de santé publique est indissociable de la compréhension de son contexte et des mécanismes d'impact (10,13).

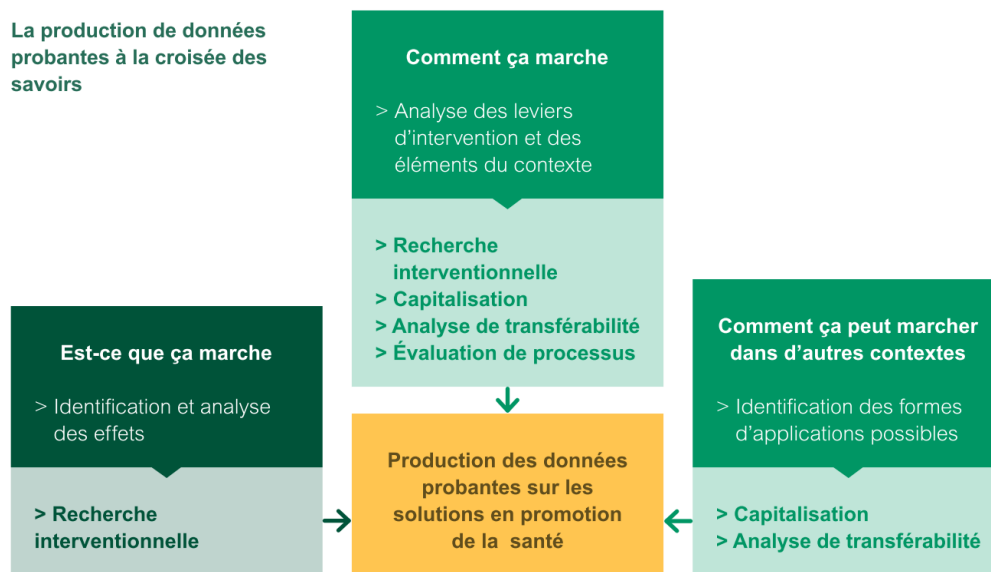


Figure 2 : Production de données probantes en promotion de la santé.

Source : Hamant *et al.*, Fnes (17)

1.2. Évaluer l'efficacité d'une intervention

1.2.1. Inférence causale

1.2.1.1. Hill : arguments de causalité

Évaluer l'efficacité d'une intervention signifie mesurer l'effet de cette intervention (exposition d'intérêt) sur l'état de santé (critère de jugement) d'un groupe d'individus (population cible). Ces trois composantes fondamentales de la question de recherche évaluative doivent être définis avec précision avant de sélectionner la méthode d'évaluation adaptée, c'est-à-dire le schéma d'étude. Attribuer un effet à une intervention relève de l'inférence causale : les changements observés sont-ils effectivement causés par l'intervention ou bien sont-ils la conséquence d'un autre événement sans rapport avec l'intervention ? (22).

La question de la causalité en épidémiologie est classiquement associée à la réflexion de Sir Austin Bradford Hill. Dans une présentation célèbre en 1965 il décline neuf arguments (*viewpoints*) parfois considérés abusivement comme des « critères » de causalité (23,24). Ces arguments constituent une grille de lecture pragmatique permettant d'apprécier la causalité d'une association entre une exposition et un état de santé : le lien entre le tabagisme et le cancer du poumon en est l'exemple historique. Dans son approche, Hill suscite une réflexion sur le niveau de preuve exigible pour la mise en œuvre d'une intervention – c'est-à-dire la balance bénéfice-risque entre précaution et prévention. Prudent, il ne se rattache à aucune conception philosophique de la causalité en particulier : « *I have no wish, nor the skill to embark upon a philosophical discussion of the meaning of 'causation'.* ». Ce n'est pas non plus l'objet de cette introduction de thèse – sur ce sujet, l'ouvrage de Beebe *et al.* offre un des panoramas les plus complets de la question de la causalité en Philosophie, notamment son traitement par Hume, Stuart Mill, Russel et Lewis (25).

L'approche de la causalité proposée par Hill est moins opérante dans le cadre de l'évaluation des effets d'une intervention (26). West décrit deux perspectives complémentaires : le modèle des résultats potentiels de Neyman et Rubin, et l'examen des obstacles à la validité selon le paradigme de Campbell (27).

1.2.1.2. Neyman et Rubin : modèle des résultats potentiels

Le modèle des résultats potentiels, formalisé par Neyman et Rubin et issu de la théorie contrefactuelle de la causalité développée par David Lewis, est une approche de l'inférence causale largement adoptée en épidémiologie, en économie et en sciences sociales, et qui génère d'intenses débats (26,28,29).

Le modèle des résultats potentiels peut se concevoir au travers d'une expérience idéale visant à mesurer l'effet d'une intervention (30,31). Dans cette expérience idéale, nous appliquerions l'intervention à un groupe d'individus, puis nous remonterions dans le temps pour observer ce qui se serait produit si l'intervention n'avait pas eu lieu (32). Cette situation de comparaison, fictive, est également appelée

« contrefactuelle » par opposition à la situation « factuelle » où l'intervention a effectivement été mise en œuvre. En ayant accès à la situation contrefactuelle, nous serions capables d'observer le résultat de la présence et de l'absence d'intervention pour chaque individu c'est-à-dire les « résultats potentiels individuels » (*potential outcomes*). Pour chaque individu, la différence entre les deux résultats potentiels correspond à l'effet causal individuel de l'intervention.

Puisqu'il est impossible d'observer simultanément le résultat de l'intervention et celui de son absence chez un même individu, nous sommes contraints de comparer deux groupes, le premier recevant l'intervention et le second ne recevant pas l'intervention. Dans chaque groupe, nous mesurons alors la moyenne des résultats potentiels individuels, observés d'une part en présence et d'autre part en absence de l'intervention.

Comment alors s'assurer que la différence observée entre les deux groupes est effectivement causée par l'intervention et non par un autre facteur ? Il faut pour cela que les deux groupes soit interchangeables : selon le formalisme de Neyman-Rubin, il faut que l'allocation de l'intervention à un individu soit indépendante du résultat potentiel de cet individu. Cette condition est remplie si l'allocation est effectuée de façon aléatoire, par randomisation. En effet, la randomisation permet de faire en sorte que les caractéristiques des individus dans chaque groupe soient les mêmes. Si les groupes ne sont pas complètement interchangeables, la différence observée pourrait être expliquée, entièrement ou partiellement, par un ou plusieurs tiers-facteurs distincts de l'exposition à l'intervention. S'ils sont à la fois associés à l'exposition (allocation dans le groupe d'intervention ou groupe contrôle) et au critère de jugement (résultat potentiel), ces facteurs dits « de confusion » peuvent altérer la mesure de l'effet de l'intervention. La confusion est un des obstacles à la validité de l'inférence causale.

1.2.1.3. Campbell : examen des obstacles à la validité interne

L'approche de Campbell consiste à examiner les potentiels obstacles à la validité de l'inférence causale (33). Il distingue la validité interne, qui interroge la relation causale de l'effet mesuré dans la population et le contexte de l'étude, et la validité externe qui interroge la généralisabilité des conclusions à la population dont est issue la population de l'étude, et leur transférabilité à d'autres contextes que celui étudié. Cette typologie peut être complétée par la validité de la conclusion statistique et la validité des construits. La validité statistique examine l'existence d'une association statistique, en amont de l'existence d'une relation causale (notamment par le respect des hypothèses des tests statistiques). La validité des construits interroge la pertinence des constructions mobilisées dans le cadre de l'évaluation (terminologie, catégorisation, instruments, mesures).

Les différents obstacles à la validité interne proposés par Campbell peuvent être rattachés aux trois grandes catégories classiquement considérées en épidémiologie : confusion, biais de sélection, biais d'information (34) (Tableau 1). Toutes les méthodes d'évaluation sont exposées à un risque de biais. Ce risque est plus ou moins important selon le schéma d'étude et la stratégie d'analyse statistique choisis. Par exemple, le risque de confusion est en principe écarté par la randomisation, mais celle-ci peut être mise à mal par un biais de sélection si un nombre plus important de participants

sont perdus de vue dans un groupe par rapport à l'autre. En amont de l'évaluation d'efficacité, l'approche de Campbell est donc déterminante pour guider le choix de la méthode offrant le meilleur compromis entre faisabilité et validité interne. En aval, l'examen rigoureux de chaque obstacle potentiel à la validité interne permet d'identifier les hypothèses alternatives à l'attribution du changement observé à un effet de l'intervention.

Tableau 1 : Obstacles à la validité interne selon le paradigme de Campbell et correspondance avec la terminologie utilisée en épidémiologie.

Source : adapté de Shadish *et al.* et Lopez-Bernal (33,34).

Obstacle	Description	Terminologie utilisée en épidémiologie
Préséance temporelle ambiguë	Manque de clarté sur le fait que l'exposition à l'intervention précède la survenue du critère de jugement.	Causalité inverse
Sélection	Des différences systématiques entre les caractéristiques des participants pourraient également causer l'effet observé.	Biais de sélection Confusion liée à une différence entre les groupes
Histoire	Des événements survenant en même temps que l'exposition à l'intervention pourraient causer l'effet observé.	Confusion associée à des événements contemporains de l'intervention
Maturation	Des changements survenant naturellement au fil du temps pourraient être confondus avec un effet de l'intervention.	Confusion par un facteur variable dans le temps
Régression	Lorsque des participants sont sélectionnés sur des résultats extrêmes, ils obtiennent souvent des résultats moins extrêmes pour d'autres variables.	Confusion (régression à la moyenne)
Attrition	La perte de participants plus importante dans un groupe par rapport à l'autre.	Biais de sélection (perdus de vue)
Mesure	La mesure faite avant l'intervention affecte la réaction de la personne après l'intervention.	Confusion (effet Hawthorne)
Instrumentation	La nature d'une mesure peut changer au fil du temps.	Biais d'information ou biais de mesure
Interaction entre plusieurs obstacles	L'impact d'un obstacle peut s'ajouter à celui d'un autre, ou dépendre du niveau d'une autre.	-

1.2.2. Schémas d'étude

1.2.2.1. Classification selon le niveau de preuve

En 1963 Campbell et Stanley proposent une typologie exhaustive des différents schémas d'étude et une classification selon leur degré de validité interne et externe (35). Grâce à l'allocation aléatoire, les essais contrôlés randomisés (*randomized controlled trials*, RCT) présentent le moins d'obstacles à la validité de l'inférence causale et il est fréquent de les opposer aux autres études dites « observationnelles ».

S'inscrivant dans les développements de l'EBM, plusieurs initiatives ont cherché à rationaliser l'évaluation des recommandations de pratique clinique. En 1979, la *Canadian Taskforce on the Periodic Health Examination* attribue un niveau de preuve à une intervention en fonction des schémas d'étude utilisés pour mesurer son efficacité : le plus haut niveau de preuve (I) est attribué si au moins un essai contrôlé correctement randomisé est disponible (36). Dans les années 2000 le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) s'est imposé comme méthode de référence pour l'évaluation des recommandations en médecine clinique et a été notamment adopté par la Cochrane et l'OMS pour évaluer le niveau de preuve associé à des recommandations dans le champ de la médecine et de la santé publique (37). L'évaluation de la qualité des éléments de preuve (*evidence quality*) avancé par une étude repose sur la distinction entre les essais randomisés, auxquels est attribuée une qualité élevée, et les études observationnelles, de qualité basse. Les schémas observationnels principalement utilisés en épidémiologie clinique sont les études transversales, les études cas-témoins et les études de cohorte (32).

Etablie pour apprécier le risque de confusion résiduelle, l'opposition terminologique entre schémas d'étude « randomisés » et « observationnels » ne reflète pas la diversité des schémas permettant d'évaluer l'efficacité des interventions. Elle confond (paradoxalement) deux dimensions différentes : la randomisation et l'expérimentation. La Cochrane choisit de résoudre cette ambiguïté en substituant « observationnel » par « non-randomisé », terme jugé plus adapté et transparent pour désigner tout ce qui n'est pas un essai randomisé (38). Cependant, ce changement n'apporte pas de nuance supplémentaire sur la question de l'expérimentation. Dans cette dimension, qui oppose les études expérimentales aux études non-expérimentales (observationnelles), les chercheurs et les évaluateurs distinguent une troisième catégorie particulièrement intéressante en santé publique : les études quasi-expérimentales.

1.2.2.2. Limites des essais randomisés

Le haut niveau de preuve attribué dans les recommandations internationales à la méthode de l'essai contrôlé randomisé pour l'évaluation des interventions cliniques a contribué à son statut de « *gold standard* » (9,10). Le financement des essais randomisés et leur publication sont plus simples que pour les autres méthodes d'évaluation, au risque pour certains auteurs de décourager l'exploration de questions de recherche innovantes (39).

A l'échelle de l'évaluation d'une intervention individuelle (essai clinique), les essais randomisés ont été souvent critiqués pour leur limite à mesurer des événements rares ou des effets à long-terme (40). La plus grande critique concerne la validité externe (*effectiveness* vs. *efficacy*) : la généralisabilité des résultats des essais randomisés est limitée par les conditions de mise en œuvre de l'intervention dans un contexte expérimental « idéal », avec des critères d'inclusion et d'exclusion souvent stricts et éloignés de la « vie réelle » (39,41).

La méthodologie des essais randomisés rencontre plusieurs limites pour l'évaluation des interventions « en population », plus complexes (10). Lorsque l'intervention porte non pas uniquement sur les individus mais aussi sur la communauté elle-même (par exemple une intervention sur l'environnement), la randomisation individuelle n'est plus adaptée. L'alternative est alors la randomisation par grappe (*cluster*), ce qui complexifie le calcul du nombre de sujets nécessaires et génère des coûts supplémentaires (39,40,42,43). La randomisation par grappe se heurte à des questions de faisabilité si le nombre de grappes est limité, ou si le risque de contamination entre grappes de contrôle et d'intervention est important (par exemple en cas de grande mobilité des individus) (39,43).

Comme toute méthode d'évaluation, les essais randomisés ne sont pas exempts des biais de sélection et d'information. Pour Victora *et al.*, la randomisation n'est pas une garantie de la validité interne, notamment dans le cas d'interventions communautaires dont le chemin causal est complexe et le long duquel chaque étape doit faire l'objet d'une attention particulière au cours de la mise en œuvre (41). Pour Biglan, les essais randomisés offrent peu de compréhension sur les mécanismes et processus conduisant aux effets observés de l'intervention, limitant de fait la transférabilité à d'autres contextes (43).

Pour Black, l'allocation aléatoire pourrait contribuer à réduire à l'efficacité de l'intervention, notamment dans les cas où l'effet de l'intervention dépend de la participation active des individus, de leurs croyances et de leurs préférences (40). La randomisation soulève des questions éthiques, tant au niveau individuel qu'au niveau communautaire notamment si l'équipose (une balance bénéfice-risque équilibrée) perçue au niveau communautaire n'est pas transférable à l'échelle individuelle, et inversement (bénéfices potentiels individuels mais avec des effets indésirables communautaires). La question du consentement est aussi difficile : quel est le niveau acceptable de collecte du consentement lorsque la randomisation n'est pas effectuée à l'échelle individuelle ? (39). Dans ce cas, le risque de non-participation et de refus de la randomisation peut entraîner de sérieux problèmes de mise en œuvre, et des biais de sélection.

1.2.3. Etudes quasi-expérimentales

1.2.3.1. Tentative de définition

Le maintien d'une typologie dichotomique entre études « randomisées » vs. « non-randomisées » invisibilise les études quasi-expérimentales, contribuant à leur méconnaissance et leur sous-utilisation (44). Une explication supplémentaire est sans doute à trouver dans la difficulté 1) à définir ce qu'est une étude quasi-expérimentale (45) et 2) à appréhender la diversité des approches méthodologiques utilisées (46). En effet, établir une taxonomie des études quasi-expérimentales est difficile, d'autant plus que les termes employés par les chercheurs peuvent désigner des approches différentes. Afin de réduire cette ambiguïté, le groupe de travail de la Cochrane sur les études non-randomisées a établi en 2009 une grille d'analyse basée sur les caractéristiques des différentes études. L'objectif est de se référer à ce que les auteurs « ont fait » plutôt qu'au seul nom utilisé pour définir leur étude. Cette grille a été actualisée en 2017 (46).

La définition du concept d'expérience est plus ou moins restrictive selon les auteurs. Par exemple, la définition « évaluative » de Reichardt est la plus large : selon lui, une expérience désigne toute étude qui estime l'effet d'une intervention (*treatment*) (47). Pour Haccoun et McDuff « *c'est la présence d'un groupe de comparaison qui distingue les modèles expérimentaux et quasi-expérimentaux des modèles non expérimentaux* » et l'allocation aléatoire différencie les schémas expérimentaux des schémas quasi-expérimentaux (48).

Le terme « expérience naturelle » (*natural experiment*) est utilisé par certains auteurs pour qualifier une intervention dont les évaluateurs ne maîtrisent pas le mécanisme d'allocation comme au cours de la mise en place d'une politique de santé publique (49). Dunning définit très strictement une expérience naturelle en ne retenant que les études pour lesquelles l'allocation de l'intervention peut être assimilée à un mécanisme aléatoire (par exemple en reposant sur une loterie nationale). Cette définition écarte les schémas quasi-expérimentaux du champ des expériences (50).

En opposition à Dunning, Campbell propose une définition interventionnelle de l'expérience : « *une étude dans laquelle une intervention est introduite délibérément pour observer ses effets* », c'est-à-dire que l'allocation des individus dans le groupe d'intervention ou le groupe contrôle est maîtrisée par les chercheurs. Si l'allocation est aléatoire, c'est une expérience randomisée, si l'allocation n'est pas aléatoire c'est une quasi-expérience (33).

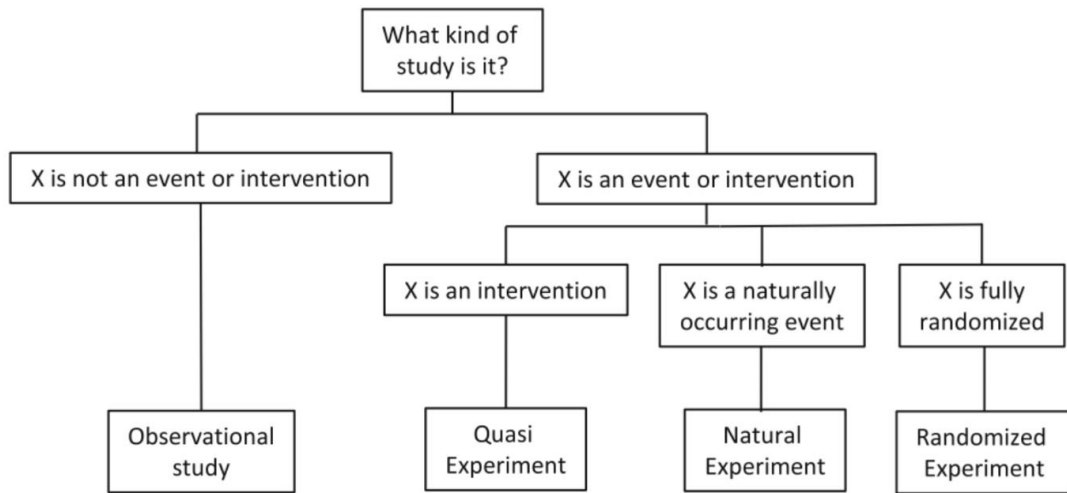


Figure 3 : Classification des schémas d'études selon Campbell.
 Source : de Vocht *et al.* (45)

Pour Rockers c'est l'allocation selon une variable exogène « aussi bonne qu'aléatoire » (*as good as random*) qui définit une étude quasi-expérimentale (51). Cette définition consensuelle inclut les quasi-expériences ainsi que les schémas considérés les plus robustes : variable instrumentale, analyse de discontinuité, série chronologique interrompue (52).

Parmi ces différentes définitions un consensus semble se dégager sur les points suivants :

- 1) Les études quasi-expérimentales « crédibles » sont celles qui peuvent être considérées « comme randomisées » (« *as good as random* », « *as if randomized* »), c'est-à-dire que l'estimation de la relation causale repose sur une variation de l'exposition à l'intervention « exogène », indépendante du critère de jugement et des facteurs de confusion observables ou non-observables (51,52).
- 2) Le premier point est mieux garanti par le choix d'un schéma quasi-expérimental robuste plutôt que par l'application de méthodes statistiques permettant de réduire la confusion (« *primacy of control by design* ») (33,50).
- 3) Il existe un continuum dans les études quasi-expérimentales selon le schéma et la méthode d'analyse, dont la meilleure compréhension permettra d'encourager leur utilisation pour l'évaluation des interventions et l'appréciation du niveau de preuve correspondant (38,46).

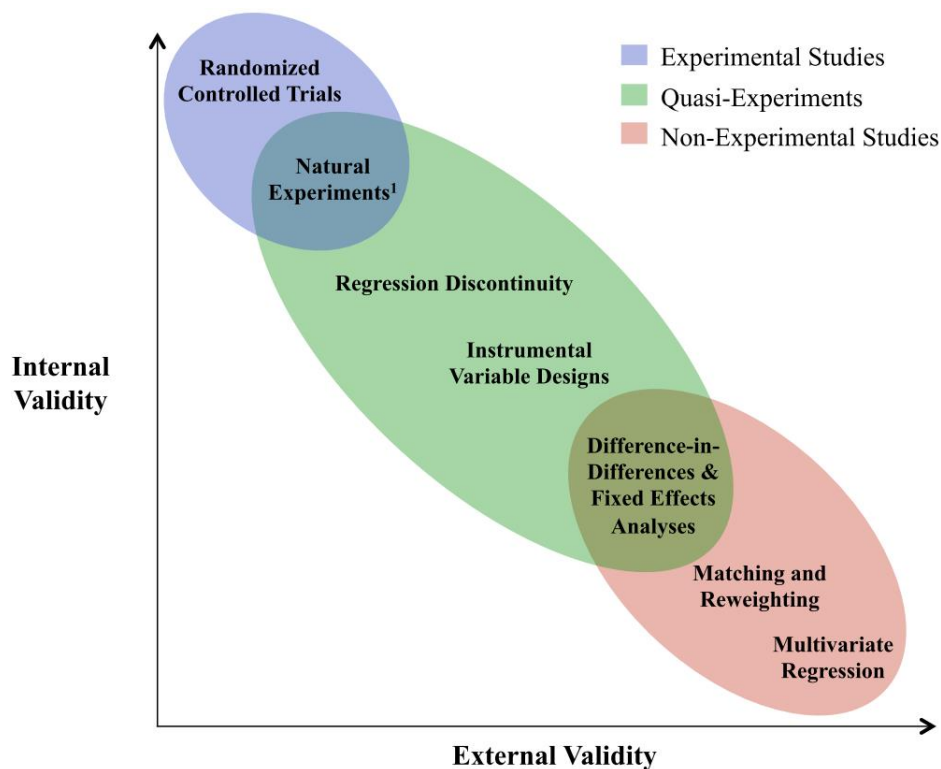


Figure 4 : Le continuum de la typologie des schémas expérimentaux, quasi-expérimentaux et non-expérimentaux traduisant une tension entre validité interne et validité externe.

Source : Geldsetzer et Fawzi (44)

Le concept d'étude quasi-expérimentales recouvre donc différents schémas d'étude et différentes méthodes d'analyse statistique qui ont pour point commun de comparer un groupe d'individus exposés à l'intervention à un groupe contrôle, non-exposé. Deux grandes approches peuvent être distinguées pour la constitution du groupe contrôle : la comparaison temporelle et l'utilisation du mécanisme d'allocation de l'intervention. La question importante est de savoir dans quelle mesure le schéma de l'étude et la méthode d'analyse statistique permettent d'approcher une allocation randomisée afin de réduire la confusion résiduelle. La grille d'analyse actualisée de Reeves *et al.* complétée par l'évaluation du risque de biais avec l'outil ROBINS-I permettent de formuler une réponse structurée à cette question, sans trop s'égarer dans le labyrinthe sémantique du concept de quasi-expérience (38,46).

1.2.3.2. Méthodes reposant sur une comparaison temporelle

Comparaison ponctuelle : schémas pré-post

L'évaluation est réalisée en deux temps, avant et après l'intervention sous la forme d'une étude transversale. Dans ce cas, la population d'étude est son propre contrôle (schéma pré-post à groupe unique/*one-group pre-post study* ; Figure 5, schéma B). Plusieurs menaces pèsent sur la validité interne de cette approche ; par exemple selon la typologie de Campbell : biais d'histoire, de maturation, ou régression à la moyenne (34). En présence de facteurs de confusion externes non contrôlés, l'effet ne peut être attribué à l'intervention (22). Selon Haccoun et McDuff, ce schéma « permet de déterminer si les participants au programme sont « différents » après l'intervention,

mais il ne permet pas d'identifier la cause de cette différence, puisque d'autres événements qui coïncident avec l'intervention pourraient aussi en être la cause. ». Ces derniers ne considèrent pas ce schéma comme quasi-expérimental (48).

Certains défauts du schéma pré-post à groupe unique peuvent être corrigés par l'introduction d'un groupe contrôle qui ne reçoit pas l'intervention (schéma pré-post avec comparaison indépendante/*controlled before and after design*, Figure 5, schéma C), également évalué avant et après l'intervention. Cette approche renforce l'inférence causale. Dans un schéma pré-post avec un groupe contrôle il est possible d'utiliser la méthode de la double différence, ou « différence dans les différences » (*difference in differences*). L'estimation de l'effet de l'intervention sur le critère de jugement repose sur la comparaison de la différence de mesure entre les groupes avant l'intervention, et de la différence de mesure post-intervention. L'hypothèse sous-jacente est que la variation du critère de jugement se serait produite à la même vitesse dans les deux groupes en absence d'intervention (« hypothèse des lignes parallèles »). Des arguments en faveur de cette hypothèse peuvent être développés en examinant l'évolution de critères que l'on suppose non impactés par l'intervention (46,48,49).

Comparaison longitudinale : séries chronologiques

Cette méthode quasi-expérimentale procède selon le même principe que les schémas pré-post en étendant la comparaison de mesures ponctuelles à la comparaison des tendances temporelles de séries chronologiques, c'est-à-dire d'un ensemble de mesures répétées, avant et après la mise en place d'une intervention (Figure 5, schéma D) (34,48). Les données peuvent provenir du suivi longitudinal d'une même cohorte d'individus, ou à l'inverse de mesures répétées d'un état de santé dans une même population : cette deuxième approche est applicable notamment à l'analyse de données de surveillance sanitaire (22,46). L'avantage de cette approche par rapport au pré-post est la possibilité de tenir compte des tendances séculaires agissant en parallèle de la mise en place de l'intervention.

Le principe est celui de l'analyse par série chronologique interrompue (*interrupted time series analysis*) qui modélise l'évolution avant et après l'intervention. Plusieurs approches de modélisation peuvent être utilisées, notamment la régression linéaire par segments et la moyenne mobile autorégressive intégrée (ARIMA, *autoregressive integrated moving average*). Dans le cas de la régression par segments, il est possible de prendre en compte l'autocorrélation temporelle des mesures pour ne pas sous-estimer l'erreur standard du modèle (34,43,49,53).

Comme dans le schéma pré-post, la comparaison de deux séries chronologiques différentes, l'une issue d'un groupe recevant l'intervention et la deuxième d'un groupe contrôle (Figure 5, schéma E) renforce l'inférence causale en permettant de mieux contrôler les facteurs de confusion intercurrents, notamment l'effet d'autres interventions mises en place au cours de la même période sur la même population (49). Lorsqu'une série chronologique issue d'un groupe contrôle est disponible, la méthode de la double différence peut être utilisée comme dans le schéma pré-post avec groupe contrôle (49,54). Lorsqu'il n'existe pas de groupe contrôle adapté, la méthode des

contrôles synthétiques (*synthetic controls*) développée en sciences politiques peut être une solution. Elle repose sur la constitution d'un groupe contrôle « synthétique » par combinaison de plusieurs populations différentes, pondérées selon leurs caractéristiques respectives, afin de correspondre à la tendance mesurée dans la population exposée avant l'intervention (49).

Une variante est le schéma avec niveau de base multiple (*multiple baseline*) qui étend le principe des séries chronologiques avec groupe contrôle (22). Elle repose sur la mise en place de l'intervention dans plusieurs groupes à des dates distinctes avec une analyse par un modèle linéaire généralisé (Figure 5, schéma F) (43). Ce principe est analogue à celui de l'essai randomisé en grappe de type « *stepped wedge* », dans lequel la date de début de l'intervention dans chaque grappe est déterminée de façon aléatoire (22,55).

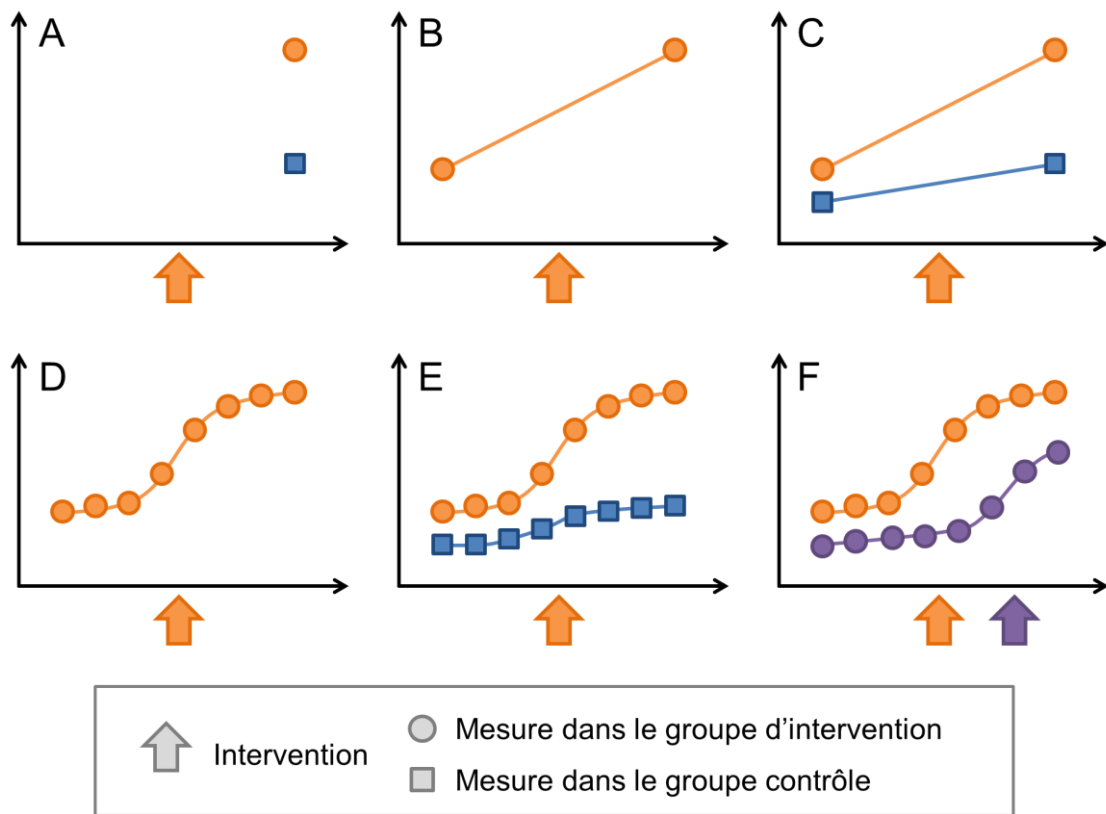


Figure 5 : Représentation des schémas d'évaluation reposant sur une comparaison temporelle.

A : étude transversale post-intervention ; B : pré-post sans groupe contrôle ; C : pré-post avec groupe contrôle ; D : série chronologique interrompue sans groupe contrôle ; E : série chronologique interrompue avec groupe contrôle ; F : niveau de base multiple

Source : adapté de Haccoun et McDuff (48).

1.2.3.3. Méthodes reposant sur le mécanisme d'allocation

Ces approches peuvent être mises en œuvre notamment pour les études observationnelles, le plus souvent avec un schéma transversal, dans lesquelles le résultat de l'intervention n'est mesuré qu'a posteriori dans une population d'étude regroupant des individus exposés et des individus non exposés. Le point commun de ces méthodes est de mettre à profit la connaissance du mécanisme d'allocation de l'exposition des individus à l'intervention. Cette approche de l'inférence causale repose notamment sur les critères d'identifiabilité à un essai randomisé idéal (30,31).

Analyse de discontinuité

L'analyse de discontinuité tire profit de l'existence d'une discontinuité dans l'exposition des individus à l'intervention. C'est notamment le cas lorsque le mécanisme d'allocation repose sur la valeur seuil d'une variable continue comme par exemple l'âge, les revenus, la distance du domicile à un centre d'inclusion, la mesure d'un paramètre biologique, ou un score. L'idée centrale est que les individus juste au-dessus et en-dessous de la valeur seuil ont des caractéristiques similaires sauf en ce qui concerne leur exposition à l'intervention. Comme dans le cas des séries chronologiques interrompues, il est possible d'estimer l'effet de l'intervention à l'aide d'une régression par segments en utilisant la discontinuité de la variable d'allocation (34,46,49,54,56).

Variable instrumentale

La méthode de l'estimation par variable instrumentale vise à éliminer la confusion entre l'exposition à l'intervention et le critère de jugement, liée à l'exposition sélective des individus. Elle repose sur le remplacement de la variable d'exposition à l'intervention par une autre variable « instrumentale » prédisant sans biais l'allocation des individus dans l'intervention, de façon analogue à l'allocation aléatoire des essais randomisés (46,49).

Une variable instrumentale doit satisfaire trois critères : 1) association avec l'exposition, 2) aucune association avec d'autres facteurs associés avec l'exposition et 3) association avec le critère de jugement, uniquement à travers son association avec l'exposition (46,49,57). En pratique, ces conditions sont difficiles à réunir, ce qui pourrait expliquer la faible utilisation des variables instrumentales en épidémiologie et en évaluation des interventions de santé publique (49).

Score de propension et méthodes généralisées

Ces méthodes sont des alternatives aux méthodes traditionnellement utilisées en épidémiologie pour réduire les biais de confusion, en particulier les modèles de régression multivariable. Elles sont basées sur le modèle causal à résultats potentiels développé notamment par Rubin (58,59). Le score de propension modélise l'exposition tandis que les méthodes généralisées cherchent à modéliser le critère de jugement à

partir des facteurs de confusion. La difficulté de ces méthodes provient de celle à mesurer l'ensemble des facteurs de confusion (49).

Le score de propension correspond à la probabilité pour un individu d'être alloué au groupe d'intervention, conditionnellement à ses caractéristiques initiales (58). En l'absence de randomisation, le score de propension vise à reconstituer le mécanisme d'allocation des individus à l'intervention, c'est-à-dire la probabilité conditionnelle d'un individu à être exposé à l'intervention compte-tenu d'un ensemble de covariables (49). On distingue quatre approches pour l'utilisation du score de propension : l'appariement (*propensity score matching*), la stratification (*propensity score stratification*), la pondération de probabilité inverse de traitement (*inverse probability weighting*) et l'ajustement sur les covariables (*propensity score adjustment*) (58). Le but n'est pas de prédire le critère de jugement mais d'équilibrer les groupes sur les facteurs de confusion.

Dans le paradigme des résultats potentiels, les méthodes généralisées de Robins, également appelées « méthodes g » (*g methods*) permettent de produire des estimations d'effets à partir d'un ensemble moins restrictif de conditions d'identifiabilité (à un essai randomisé idéal) par rapport aux méthodes de régression habituelles (60). Les méthodes g créent un modèle du critère de jugement à partir des facteurs de confusion – contrairement au score de propension qui modélise l'exposition. Le score de propension et la g-computation peuvent également être associées dans des méthodes dites « doublement robustes » (59).

2. INTRODUCTION – LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME

2.1. Stratégie de lutte antipaludique

2.1.1. Physiopathologie du paludisme

Le paludisme, également appelé *malaria*, est une maladie parasitaire et vectorielle causée par plusieurs protozoaires du genre *Plasmodium* et transmise à l'Homme par les moustiques anophèles. Bien qu'il ait fallu attendre la fin du XIXe et les travaux d'Alphonse Laveran et Ronald Ross pour identifier respectivement son agent pathogène et son vecteur, le paludisme est connu depuis l'Antiquité comme en attestent les descriptions faites par Hippocrate dans ses traités *Aphorismes* et *Epidémies* (61).

Le paludisme est la maladie parasitaire avec la plus grande morbidité et mortalité au monde : l'OMS estime à 247 millions le nombre de cas de paludisme en 2021, en augmentation de 2 millions par rapport à 2020, dont 619 000 morts (62). Parmi les cinq espèces de *Plasmodium* identifiées comme pathogènes pour l'Homme, *P. falciparum* et *P. vivax* sont les plus fréquentes ; elles sont toutes deux présentes sur le continent Sud-Américain.

Le paludisme suit un cycle entre l'Homme et l'anophèle femelle, avec plusieurs formes parasitaires (Figure 6). Trois formes ont une importance particulière d'un point de vue épidémiologique : les trophozoïtes, forme asexuée responsable des symptômes, les gamétocytes, forme sexuée présente dans la circulation sanguine et infectante pour l'anophèle, et les hypnozoïtes, forme dormante présente dans le foie et responsable chez *P. vivax* du phénomène de reviviscence.

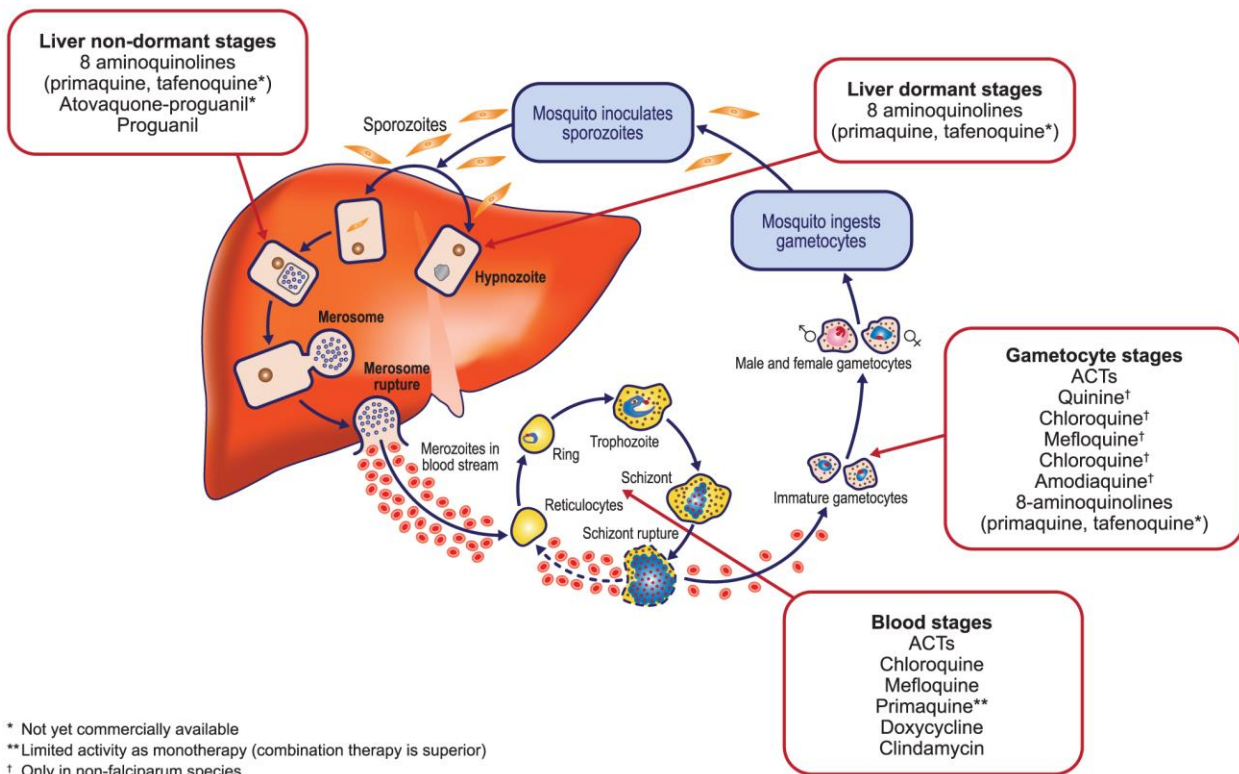


Figure 6 : Cycle parasitaire du paludisme et formes parasitaires ciblées par différentes molécules antipaludiques.
Source : Bassat (63).

Le tableau clinique du paludisme non compliqué se caractérise par une fièvre, classiquement décrite comme intermittente (« fièvre tierce » et « fièvre quarte »), des frissons, un ictère, associés à des céphalées, des myalgies et des signes digestifs. Les formes cliniques graves, peuvent survenir chez des patients à risque ou en cas de retard de diagnostic (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, patients immunodéprimés) (64). Ces formes graves sont en majorité associées à *P. falciparum*, notamment responsable du neuropaludisme, forme neurologique particulièrement grave, mais elles sont également rencontrées au cours d'infections par les autres espèces de *Plasmodium* (65). En zone d'endémie, les formes asymptomatiques sont fréquentes et s'expliquent notamment par le développement d'une immunité acquise (ou pré-munition) par l'exposition plus fréquente au parasite (66).

2.1.2. Stratégie mondiale de lutte contre le paludisme

Le programme mondial de lutte contre le paludisme (*Global Malaria Programme*) de l'OMS coordonne les actions à l'échelle internationale visant à l'élimination progressive du paludisme dans chaque pays d'endémie. La stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme pour la période 2016-2030 repose sur trois piliers parmi lesquels l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme (Figure 7) (67).

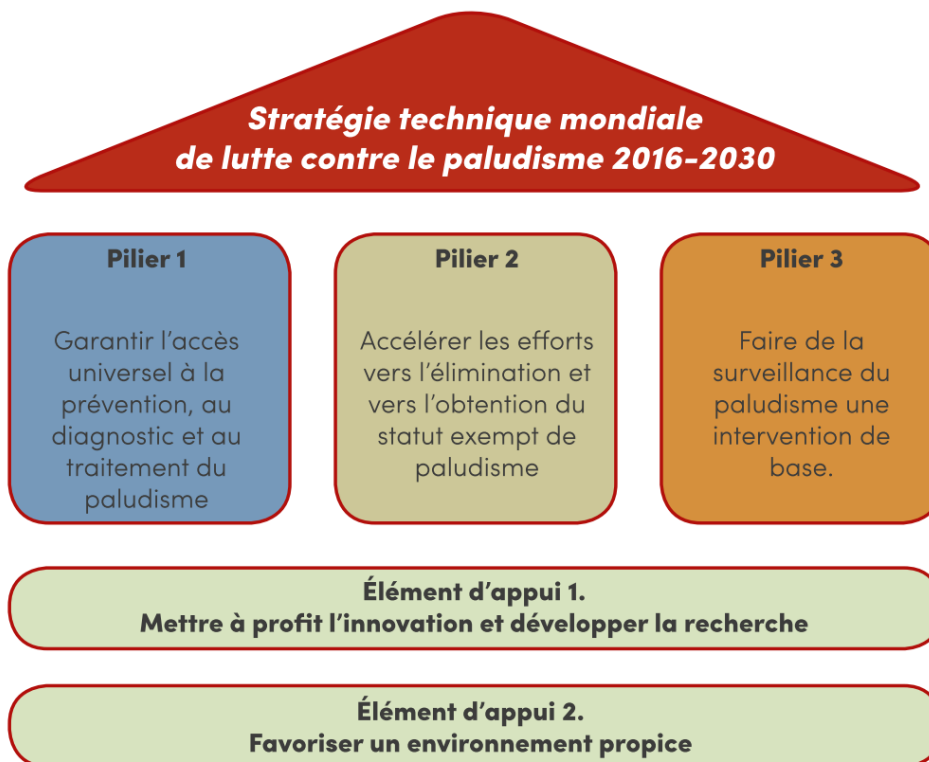


Figure 7 : Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme.
Source : OMS, cadre pour l'élimination du paludisme (68)

La lutte contre le paludisme vise d'abord à réduire la morbidité et la mortalité du paludisme sur un territoire, puis à tendre progressivement vers l'élimination complète de la transmission. L'OMS définit l'élimination du paludisme comme « *l'interruption de la transmission locale d'une espèce déterminée du parasite, dans une zone géographique définie, à la suite d'activités spécifiquement menées à cette intention* » et l'éradication comme « *la réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par les parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées* » (69).

En plus des conséquences sur la santé des individus et des populations, le paludisme a des conséquences néfastes sur l'économie des pays endémiques (70). La lutte contre le paludisme s'intègre donc dans les objectifs de développement durable des Nations Unies pour 2030, de façon explicite dans l'objectif numéro trois « *permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge* », et indirectement sur l'objectif numéro un « *éliminer la pauvreté sous toutes ses formes et partout dans le monde* » (7).

D'après sa stratégie, l'OMS traduit sa vision d'un « monde sans paludisme » par plusieurs objectifs de réduction de taux de mortalité et d'incidence du paludisme, ainsi qu'un nombre minimum de pays ayant éliminé le paludisme d'ici 2020, 2025 et 2030 (Tableau 2). En 2022, par la Guyane, la France intègre la liste des pays ayant pour objectif d'éliminer le paludisme en 2025 (initiative E-2025) (62).

Tableau 2 : Objectifs de la stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030.
 Source : OMS, cadre pour l'élimination du paludisme (68)

BUTS	OBJECTIFS INTERMÉDIAIRES		CIBLES
	2020	2025	2030
Réduire les taux de mortalité liée au paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
Réduire l'incidence du paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
Éliminer le paludisme des pays où il y avait transmission en 2015	Au moins 10 pays	Au moins 20 pays	Au moins 35 pays
Empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts	Réapparition évitée	Réapparition évitée	Réapparition évitée

En 2021, l'OMS réactualise sa stratégie et dresse un premier bilan. Les objectifs intermédiaires fixés par rapport à 2015 n'ont pas été atteints : le taux de mortalité a baissé de 22 % (objectif d'au moins 40 % par rapport à 2015), et l'incidence n'a reculé que de 3 % (objectif d'au moins 40 % par rapport à 2015) avec un nombre annuel de cas en augmentation (Figure 8) (62,67). L'OMS acte la fragilité des systèmes de santé face à des événements tels que la pandémie de COVID-19 et ses conséquences délétères sur les efforts d'élimination du paludisme. L'amélioration des efforts de lutte contre le paludisme exige notamment, dans les dix prochaines années, « d'atteindre les nombreuses personnes qui sont encore exclues pour leur proposer l'ensemble de services dont elles ont besoin », « d'améliorer l'efficacité et la qualité des services de santé » et « de compléter la panoplie d'interventions existante avec de nouvelles interventions extrêmement efficaces » (67).

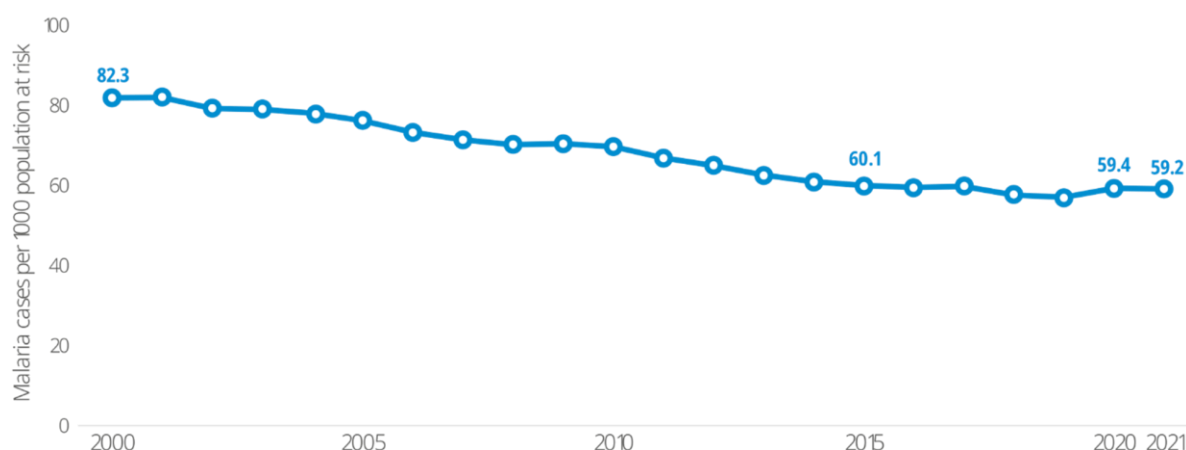


Figure 8 : Evolution de l'incidence mondiale du paludisme de 2000 à 2021.
 Source : OMS, *World Malaria Report 2022* (62)

2.1.3. Interventions de lutte antipaludique

2.1.3.1. Prise en charge et prévention individuelle

Le premier pilier de la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme repose notamment sur la prise en charge de tous les cas de paludisme. Pour cela, tous les cas suspects de paludisme doivent bénéficier d'un test diagnostique et tous les cas confirmés doivent recevoir un traitement antipaludique recommandé, et de qualité. Lorsque c'est pertinent, l'amélioration de l'accès à la prise en charge du paludisme peut s'appuyer sur la formation d'agents de santé communautaires travaillant en relais du système de santé (68).

L'OMS maintient à jour des recommandations sur les différents outils et interventions de lutte antipaludique, élaborées avec la méthode GRADE et rassemblées dans des lignes directrices thématiques (*guidelines*) couvrant le traitement, le diagnostic, la lutte antivectorielle ainsi que les interventions collectives ayant pour but d'accélérer l'élimination (71). La goutte épaisse, technique microscopique, est l'examen de référence pour le diagnostic de confirmation du paludisme. Peu coûteuse, elle permet la détection de parasitémies jusqu'à un seuil minimum de 50 parasites par microlitre de sang avec un technicien expérimenté. Les tests de diagnostic rapides (TDR) basés sur la détection immunologique d'antigènes plasmodiaux tendent à supplanter la microscopie dans les contextes où il est matériellement compliqué de maintenir celle-ci (site isolé, incidence faible) (64). Les techniques moléculaires reposant sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR, *polymerase chain reaction*) sont plus sensibles et peuvent détecter jusqu'à un parasite par microlitre pour la technique classique, mais leur usage en diagnostic de routine reste encore limité (72).

Historiquement, le traitement du paludisme a longtemps reposé sur la quinine et ses dérivés comme la chloroquine. Si ces derniers restent recommandés en première ligne pour le traitement d'un accès à *P. vivax*, ce n'est plus le cas pour *P. falciparum* suite à l'émergence de résistances du parasite dans le monde entier. Le traitement recommandé actuellement pour le traitement de l'accès palustre à *P. falciparum* non compliqué repose ainsi sur la thérapie combinée à base d'artémisinine (ACT) telle que l'arthéméter-luméfantrine. Le traitement radical, seul moyen de prévenir les reviviscences de *P. vivax*, repose sur le traitement par un dérivé de la 8-amino-quinoléine (primaquine ou tafénoquine) en l'absence de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). La monodose de primaquine (SDP, *single dose primaquine*) est également recommandée par l'OMS « à visée altruiste » dans le cadre d'un accès palustre à *P. falciparum*, car son action gamétocytocide rapide contribue à réduire la transmission à l'anophèle et, par extension, à d'autres individus.

La prévention individuelle repose sur la protection antivectorielle, c'est-à-dire essentiellement l'utilisation de répulsifs et moustiquaires imprégnées à longue durée d'action (MILDA), et sur la chimioprophylaxie dans certains cas précis (voyageurs) (64,71).

2.1.3.2. Interventions collectives

A l'échelle collective, les moyens de lutte contre le paludisme reposent sur un volet entomologique avec la lutte antivectorielle, par l'utilisation d'insecticides et l'élimination des gîtes larvaires, et sur un volet humain avec la surveillance, le diagnostic et le traitement rapide des cas de paludisme (dans les 48 heures) pour limiter la transmission. Des interventions en population ont été développées afin d'accélérer l'élimination du paludisme. En 2022, l'OMS a procédé à une évaluation systématique de ces interventions afin de formuler des recommandations dans le cadre des lignes directrices sur le paludisme (62,73). Ces interventions reposent par exemple sur l'administration d'un traitement du paludisme de façon systématique (administration massive de médicaments, MDA, *mass drug administration*) ou bien de façon ciblée pour une population particulièrement à risque (administration ciblée de médicaments, TDA, *targeted drug administration*) (Tableau 3).

Tableau 3 : Recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé concernant les interventions collectives de prévention et d'accélération de l'élimination du paludisme, actualisées en 2022.

Source : OMS, lignes directrices sur le paludisme 2023 (73)

	Recommendation	Quality of evidence
INTERVENTION FOR COLLECTIVE PREVENTION		
Preventive chemotherapies		
Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy	Strong recommendation for	Moderate
Perennial malaria chemoprevention - formerly intermittent preventive treatment of malaria in infants	Conditional recommendation for	Moderate
Seasonal malaria chemoprevention	Strong recommendation for	Moderate
Intermittent preventive treatment of malaria in school-aged children	Conditional recommendation for	Low
Post-discharge malaria chemoprevention	Conditional recommendation for	Moderate
Mass drug administration for burden reduction	Conditional recommendation for	Low
Mass drug administration for burden reduction in emergency settings	Conditional recommendation for	Low
Mass drug administration to reduce transmission of <i>P. falciparum</i> in very low to low transmission settings	Conditional recommendation for	Low
Mass drug administration to reduce transmission of <i>P. falciparum</i> in moderate to high transmission settings	Conditional recommendation against	Very low
Mass drug administration to reduce transmission of <i>P. vivax</i>	Conditional recommendation for	Very low
Mass relapse prevention to reduce transmission of <i>P. vivax</i>	Conditional recommendation against	Very low
Vaccine		
Malaria vaccine RTS,S/AS01 for the prevention of <i>P. falciparum</i> malaria in children	Strong recommendation for	High

INTERVENTIONS IN THE FINAL PHASE OF ELIMINATION AND PREVENTION OF RE-ESTABLISHMENT

Interventions recommended for mass implementation in delimited geographical areas

Mass testing and treatment	Conditional recommendation against	Moderate
----------------------------	------------------------------------	----------

Interventions targeting infections in people at higher-risk

Targeted drug administration	Conditional recommendation for	Very low
Targeted testing and treatment	Conditional recommendation against	Very low
Routine malaria testing and treatment at points of entry	Conditional recommendation against	Very low
Malaria testing and treatment of organized or identifiable groups arriving or returning from malaria-endemic areas	Conditional recommendation for	Very low

Interventions in response to detection of confirmed malaria cases

Reactive drug administration	Conditional recommendation for	Low
Reactive case detection and treatment	Conditional recommendation for	Very low
Reactive indoor residual spraying	Conditional recommendation for	Moderate

2.2. Paludisme et orpaillage illégal en Guyane

2.2.1. Défis de la lutte antipaludique auprès des populations mobiles et isolées

L'élimination progressive du paludisme dans un territoire conduit à une plus grande hétérogénéité géographique de la transmission du paludisme et notamment à la persistance de foyers de transmission (68). Au sein d'un même foyer, la transmission peut également être très hétérogène avec des « points chauds » (*hotspots*) où des facteurs micro-épidémiologiques conduisent localement à une transmission plus élevée (74,75). La logique de la stratification préconisée par l'OMS repose sur la prise en compte de cette hétérogénéité afin d'adapter de manière efficiente la stratégie de lutte antipaludique au contexte local.

Les programmes de lutte antipaludique rencontrent plus d'obstacles dans les zones rurales, forestières ou frontalières, plus éloignées du système de santé et où la lutte antivectorielle est plus complexe à mettre en œuvre (76). Killeen définit le paludisme résiduel comme la persistance de la transmission du paludisme associée à une efficacité sous-optimale ou à l'inapplicabilité des méthodes de lutte antivectorielle, mais cette définition peut être étendue à l'ensemble des interventions antipaludiques dont l'accès au diagnostic et au traitement (77,78).

Sur le plan démographique, le paludisme résiduel se traduit par la persistance d'un risque important de transmission au sein de communautés parfois qualifiées de *hot populations* (79). On retrouve des caractéristiques similaires de ces populations dans plusieurs régions du monde : mobilité, clandestinité, isolement géographique, minorités ethniques ou politiques. Ce sont plus souvent des hommes de plus de 15 ans, particulièrement exposés au paludisme lorsqu'ils travaillent dans des activités associées à la déforestation (agriculture, extraction de bois, de charbon, orpaillage). Lorsqu'ils sont infectés, on retrouve une proportion importante de porteurs asymptomatiques avec des faibles parasitémies (76,79–81).

La mobilité peut être caractérisée selon plusieurs dimensions : Pindolia *et al.* proposent par exemple une typologie selon la fréquence et la distance (82). Smith et Whitaker soulignent que la mobilité n'est pas systématiquement associée à un isolement géographique, ponctuel ou permanent (83). Selon le type de mobilité, plusieurs risques peuvent se présenter à l'échelle individuelle et collective. Les individus non-immuns voyageant depuis une zone non endémique vers des zones endémiques (tourisme, pèlerinage, travail saisonnier) s'exposent à un risque de paludisme grave. Inversement, la mobilité depuis une zone endémique vers une zone non-endémique susceptible présente un risque de réintroduction du paludisme (paludisme importé), ainsi que la diffusion de parasites résistants (80,82).

L'essentiel de la littérature sur la question du paludisme au sein des populations mobiles est issu de travaux réalisés en Asie du Sud-Est, notamment au Cambodge (76,80,84,85), mais des exemples de populations mobiles et migrantes sont documentés dans toutes les zones d'endémies palustre (86). En Ethiopie, plusieurs travaux

portent sur les travailleurs saisonniers impliqués dans l'orpaillage, la construction, ou l'agriculture (87,88). En Amazonie, les risques associés à l'orpaillage ou au bûcheronnage sont également bien identifiés (89–94). Ces populations mobiles sont tout particulièrement isolées du système de santé lorsqu'elles sont impliquées dans des activités illégales, marginalisées (minorités ethniques ou politiques) ou réfugiées de zones de conflits (76,79).

Les populations qui présentent le plus grand défi pour la lutte contre le paludisme sont celles qui cumulent trois handicaps : forte exposition au paludisme, isolement des systèmes de santé et mobilité fréquente. Ces populations nécessitent une attention particulière de la part des programmes de lutte antipaludique et la mise en œuvre d'interventions spécifiques. Le choix de la stratégie la plus adaptée exige notamment une meilleure compréhension des déterminants et des caractéristiques de la mobilité, par des méthodes qualitatives ou mixtes (83,84,95). Un cadre conceptuel a par exemple été développé au Cambodge pour évaluer le risque pour des populations présentant différents types de mobilité en combinant plusieurs indices de vulnérabilité, d'exposition et d'isolement (96). Par ailleurs, l'adaptation des interventions doit prendre en compte les caractéristiques socio-économiques et culturelles de ces communautés, ainsi que leurs connaissances, attitudes et pratiques vis-à-vis du paludisme, comme par exemple la perception du risque d'infection, le recours au système de santé en cas de symptômes et l'observance aux traitements antipaludiques (74,78).

2.2.2. Orpaillage illégal en Guyane

La Guyane est une région française d'outre-mer située en Amérique du Sud, entre le Suriname et l'Etat brésilien de l'Amapá. Son territoire de 84 000 km² est couvert à 90 % par la forêt amazonienne. La population guyanaise compte près de 300 000 habitants, dont 80 % vivent sur le littoral et 20 % le long des rivières à l'intérieur du territoire.

Les ressources en or du sol guyanais sont connues depuis le XIX^e siècle (97,98). Longtemps artisanal, l'orpaillage s'est développé à l'échelle industrielle avec l'augmentation importante du cours de l'or au cours des années 80-90. En parallèle, l'exploitation illégale a suivi la même trajectoire : pour une à deux tonnes extraites légalement, les autorités estiment que chaque année dix tonnes d'or sont extraites illégalement (99). Les conséquences environnementales sont multiples (déforestation, modification du lit des rivières, lessivage des sols, pollution au mercure et contamination des cours d'eau) et motivent la mise en place d'opérations de police de lutte contre l'orpaillage illégal par les autorités françaises, rassemblées sous le nom d'« Opération Harpie » depuis 2008 (97,100,101).

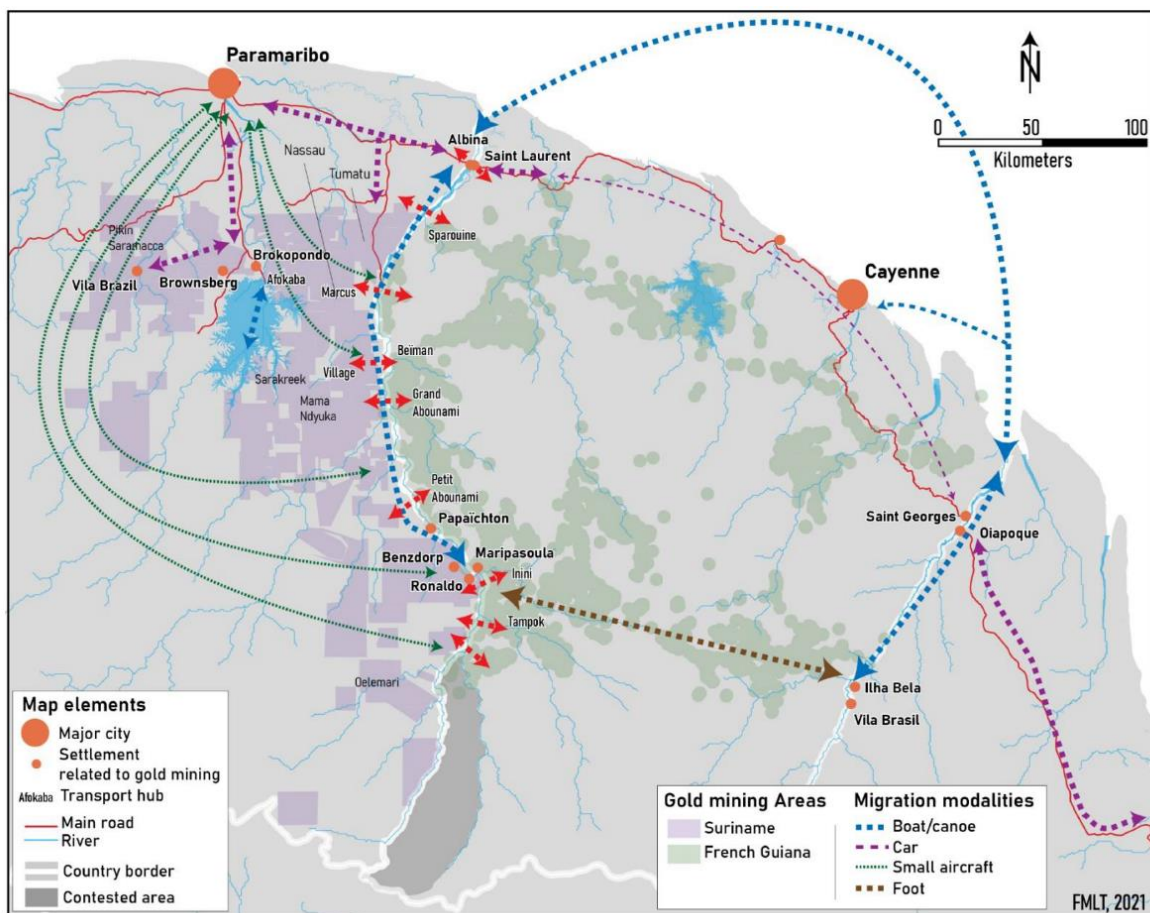


Figure 9 : Zones d'orpaillage en Guyane et au Suriname et axes de mobilités des orpailleurs.
 Source : François-Michel le Tourneau, dans Heemskerk *et al.* (102)

Le paludisme est classiquement associé à l'orpaillage, en Guyane ainsi que dans le reste de l'Amazonie (92). Environ 10 000 « *garimpeiros* » (chercheurs d'or, en portugais) travaillent sur 500 à 700 sites d'orpaillage illégal au sein de la forêt guyanaise (Figure 9) (102,103). La grande majorité de ces orpailleurs (plus de 90 %) est originaire du Brésil, en particulier de l'État du Maranhão, un des États les plus pauvres du Brésil. Cette population est constituée principalement d'hommes (70 %) jeunes (âge médian : 37 ans), et d'un niveau d'éducation peu élevé (50 % ont un niveau scolaire primaire) (81,104). Ils vivent isolés au cœur de la forêt amazonienne, jusqu'à cinq jours de marche ou de pirogue du centre de santé le plus proche, avec un travail épuisant et des conditions d'hygiène précaires (105).

En 2015, l'étude transversale Orpal a permis de mesurer l'importance de la transmission sur les sites d'orpaillage illégal en Guyane (81,104,106). L'étude a porté sur un échantillon de 421 personnes travaillant sur un site d'orpaillage illégal en Guyane et revenues depuis moins de sept jours sur l'une bases arrières logistiques (ou « sites de repli ») situées à la frontière Guyane-Suriname, lieux d'inclusion de l'étude. Les résultats ont mis en évidence une prévalence d'infection par *Plasmodium* en PCR de 22,3 % associée à 84 % de portage asymptomatique. Ces données venaient compléter une enquête menée directement dans la région d'orpaillage Eau Claire par le service de santé des armées en 2014 et qui avait mesuré une prévalence d'infection par *Plasmodium* de 46,8 % en PCR (107).

Interrogés sur leur comportement au cours du dernier accès palustre, 52,4 % des participants rapportaient avoir eu recours à l'automédication, en grande majorité avec des ACT issus du marché noir (comme l'« Artecom »). En contraste, le recours au système de soin était associé à une meilleure observance déclarée (réalisation d'un test diagnostic et prise du traitement complet). Cette automédication fréquente avec des ACT inadaptés et de qualité incertaine faisait craindre l'émergence et la diffusion de parasites résistants à l'artémisinine, à l'image du précédent en Asie du Sud-Est depuis les années 1990 (108–112). Par ailleurs, la grande mobilité des personnes travaillant dans l'orpaillage illégal posait le risque d'une propagation du paludisme dans la région du plateau des Guyanes, avec le risque de réintroduction ou la récurrence d'épidémies dans des zones où le paludisme est contrôlé.

Ces enjeux sanitaires importants à l'échelle locale et régionale appelaient donc une réponse de santé publique adaptée au contexte particulier de la population travaillant sur les sites d'orpaillages clandestins en Guyane.

2.2.3. Obstacles et leviers pour une intervention innovante

En Guyane, la mise en œuvre de certains outils importants de la lutte antipaludique se heurte à des obstacles réglementaires. Par exemple, la monodose de primaquine à visée altruiste dans le traitement de *P. falciparum* ne bénéficie pas d'autorisation de mise sur le marché, et depuis 2012 le règlement européen sur les produits biocides (Règlement Union Européenne n°528/2012) restreint la commercialisation et l'utilisation de moustiquaires imprégnées recommandées par l'OMS (113). L'accès au marché des médicaments et des produits biocides repose sur la volonté des entreprises qui les commercialisent, mais la faible incidence du paludisme à l'échelle française et européenne ne représente pas un intérêt économique suffisant pour s'investir dans des démarches réglementaires lourdes.

Les orpailleurs travaillent sur plusieurs centaines de sites d'orpaillage, parfois éloignés de plusieurs jours de marche ou de pirogue du centre de santé le plus proche. Si l'accès aux soins est gratuit en Guyane, le recours aux soins des orpailleurs peut être freiné par leur activité illégale et leur situation administrative clandestine (104,114). Des obstacles supplémentaires s'opposent à l'envoi d'équipes mobiles sanitaires directement sur les sites d'orpaillage ou à toute intervention reposant sur des agents de santé communautaire, à l'image des *Malaria Service Deliverers* (MSD) formés au diagnostic au traitement du paludisme dans les zones d'orpaillage au Suriname (91). En effet la législation française restreint le diagnostic et la délivrance d'un traitement aux seuls professionnels de santé. D'un point de vue sécuritaire et logistique, l'illégalité et la multitude des sites rendent leur accès difficile et potentiellement dangereux, en particulier en cas d'actions de lutte contre l'orpaillage illégal menées par la gendarmerie avec l'appui de l'armée dans le cadre de l'opération Harpie (103).

Les enjeux de santé publique spécifiques et les obstacles à la mise en œuvre de stratégies classiques de lutte antipaludique justifient l'importance de développer une

intervention innovante ciblant spécifiquement la population travaillant sur les sites d'orpillage. Plusieurs leviers communautaires et institutionnels peuvent être soulignés. Au niveau communautaire, la forte participation à l'étude Orpal en 2015 met en évidence que les orpailleurs se préoccupent de leur santé, et notamment que le paludisme est un sujet important. En outre, les données de l'étude ont montré que l'observance au traitement est meilleure s'il est délivré par un professionnel de santé. Ces deux points sont corroborés par les enquêtes de connaissances attitudes et pratiques conduites par Marieke Heemskerk pour le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) du Suriname (115,116). Enfin, Orpal a démontré que les sites de repli sont un lieu adéquat pour atteindre la population des orpailleurs travaillant en Guyane. Au niveau institutionnel, la reconnaissance de la nécessité d'agir par les institutions sanitaires des pays concernés, dont l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Guyane, a ouvert la voie à une possible coopération sanitaire entre acteurs politiques, scientifiques et communautaires, à l'échelle locale et internationale.

3. CADRE METHODOLOGIQUE

3.1. L'intervention Malakit

3.1.1. Principe

Le principe de l'intervention Malakit était de fournir gratuitement aux personnes travaillant sur les sites d'orpillage illégal en Guyane le matériel et les ressources nécessaires pour gérer par elles-mêmes un épisode de symptômes du paludisme, en situation d'isolement géographique.

L'intervention reposait sur trois composantes : 1) la distribution d'un kit rendant matériellement possible l'auto-diagnostic et l'auto-traitement du paludisme, 2) une action d'éducation pour la santé, avec une formation dispensée par un médiateur issu de la communauté des orpailleurs, et 3) une action de santé mobile (*mobile health*) reposant sur la distribution d'une application smartphone.

3.1.2. Population cible et objectifs de l'intervention

L'intervention Malakit était destinée aux personnes âgées de plus de 15 ans, travaillant ou accompagnant quelqu'un travaillant sur un site d'orpillage illégal en Guyane, ou ayant l'intention d'y travailler ou d'y accompagner quelqu'un.

L'objectif principal de Malakit était d'augmenter le recours au diagnostic et au traitement des orpailleurs vis-à-vis du paludisme, c'est-à-dire d'augmenter la proportion réalisant un test de diagnostic en cas de symptômes de paludisme, et prenant, en cas test diagnostic positif, un traitement complet recommandé (ACT de bonne qualité, par opposition aux médicaments issus du marché noir).

Les objectifs secondaires de l'intervention étaient : 1) réduire la transmission du paludisme dans la population des orpailleurs, 2) améliorer leurs connaissances sur le paludisme et sa prévention.

3.1.3. Première composante : le kit

Le kit

Le kit est une pochette transparente étanche divisée en deux compartiments, le premier destiné au diagnostic et le deuxième au traitement du paludisme (Figure 10). Des instructions en portugais et illustrées sont imprimées directement sur les étuis plastifiés. Par antonomase, un kit est aussi désigné comme « un malakit » par les acteurs du projet Malakit (« *Venha pegar o seu malakit* »).



Figure 10 : Photographies illustrant les différents composants du kit.

Test de diagnostic rapide

Trois tests étaient inclus dans le kit afin de répondre à plusieurs situations : plusieurs épisodes de symptômes de paludisme avant un retour sur un site de distribution, résultat d'un test invalide à renouveler, ou en cas de don d'un test à quelqu'un dans le besoin. Le TDR utilisé était le CareStart™ Malaria pLDH (Pan) d'AccessBio. Ce TDR était non spécifique d'espèce. Il a été choisi selon les critères suivants :

- rapidité (temps de lecture à 20 minutes),
- simplicité (non spécifique d'espèce : résultat binaire pour population cible ayant une faible littératie en santé),
- conservation en milieu tropical : emballage individuel, stabilité à des températures dépassant 35 °C, durée de conservation d'au moins 12 mois,
- approbation institutionnelle : pré-qualification par l'OMS et label de la Communauté Européenne (marquage CE).

Traitement

Le traitement étiologique reposait en premier lieu sur la combinaison artéméter 20 mg et luméfántrine 120 mg (Coartem®). Il s'agit de l'ACT recommandé par l'OMS ainsi que par les autorités sanitaires des pays partenaires de Malakit. Il est efficace sur les formes circulantes de *P. falciparum* et *P. vivax* mais n'assure pas le traitement radical des hypnozoïtes en cas d'accès causé par *P. vivax*. En plus du traitement par ACT, le kit contenait une monodose de primaquine (deux comprimés de 7,5 mg), à visée altruiste et conformément aux recommandations de l'OMS. Afin de proposer un

traitement symptomatique en particulier en cas de test rapide négatif pour le paludisme, le kit contenait également une plaquette de dix comprimés de 500 mg de paracétamol.

3.1.4. Deuxième composante : la formation

La distribution des kits était indissociable de la formation dispensée par les médiateurs Malakit, action d'éducation pour la santé à part entière. Cette formation permettait de présenter le principe de l'intervention, de transmettre des connaissances essentielles sur la transmission, la prévention et le traitement du paludisme, et de former les participants à l'utilisation du kit. Dispensée par un ou deux médiateurs à un groupe d'un à quatre participants, la formation de Malakit reposait sur des outils et des techniques pédagogiques variés (Figure 11 et Annexe 1).

Dans un premier temps, les médiateurs présentaient aux participants éligibles le principe de l'intervention. Les médiateurs apportaient ensuite un complément d'information à l'aide de planches illustrées afin de transmettre des connaissances sur le paludisme, ses différentes formes et le traitement par ACT, et l'importance d'un diagnostic positif avant de prendre un antipaludique.

Dans un deuxième temps, chaque participant était formé individuellement à l'utilisation du kit par 1) la réalisation d'un autotest sous supervision du médiateur, 2) à l'interprétation du résultat du test et 3) à la prise des médicaments du kit. Le médiateur s'assurait ensuite de l'assimilation correcte des informations en amenant le participant à restituer, spontanément, quatre points clés :

- faire un test rapide en cas de symptômes du paludisme,
- en cas de test négatif, ne pas prendre le traitement par ACT,
- en cas de test positif, prendre le traitement par ACT,
- le traitement par ACT doit se prendre complètement, pendant trois jours, à raison de quatre comprimés deux fois par jour.

Au besoin, le médiateur formait à nouveau le participant sur les points non maîtrisés, avant de lui donner un kit, ainsi qu'une MILDA adaptée pour hamac. En cas de test positif, le participant était orienté vers la structure de prise en charge du paludisme la plus proche.



Figure 11 : Étapes de la formation des participants à l'intervention Malakit.

De gauche à droite, de haut en bas : vérification des critères d'inclusion, présentation du projet, visionnage de la vidéo teaser, échange sur le paludisme, informations illustrées, vidéo explicative du TDR, réalisation de l'autotest, formation sur la prise du traitement.

3.1.5. Troisième composante : l'application mobile

A l'issue de la formation, les médiateurs proposaient aux participants possédant un smartphone Android de recevoir en plus du kit une application mobile dédiée à Malakit. Cette application fonctionnait en l'absence de connexion internet, rare sur les sites d'orpillage. L'application était structurée en plusieurs modules qui contenaient des informations importantes sur le projet Malakit et reprenaient les instructions d'utilisation du kit en embarquant notamment la vidéo de réalisation du TDR (Figure 12). Un dernier module, interactif, avait pour but de guider l'utilisateur en cas de symptômes du paludisme ; il invitait l'utilisateur à réaliser un TDR et l'accompagnait dans l'interprétation du résultat. En cas de test positif l'application émettait régulièrement des notifications de rappel de prise du traitement.

En mettant à disposition les informations importantes au moment où le participant en aurait potentiellement besoin, l'application poursuivait l'objectif de transmettre des connaissances sur le paludisme et d'améliorer l'observance de l'utilisation du kit, au-delà de la formation par les médiateurs. L'application pouvait être partagée par l'utilisateur à d'autres personnes ; de fait, la diffusion de l'application et de son contenu représentait une dimension communautaire de l'intervention indépendante du travail des médiateurs sur les sites de repli des orpailleurs.

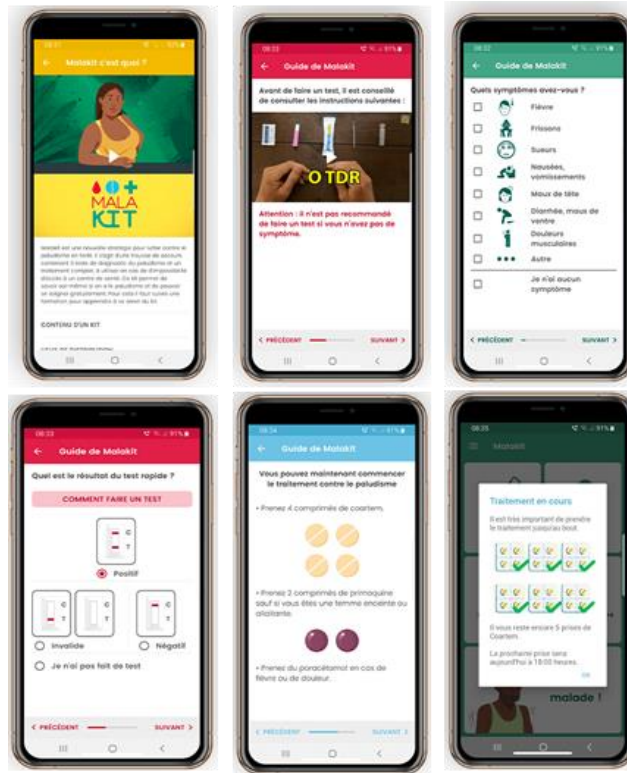


Figure 12 : Captures d'écran de l'application mobile développée pour l'intervention Malakit. De gauche à droite, de haut en bas : écran de présentation du projet Malakit, étape de réalisation du TDR dans le guide d'utilisation du kit, sélection des symptômes ressentis par le participant, sélection du résultat du TDR, rappel de la posologie du traitement du kit, rappel de l'heure de la prochaine dose de traitement.

3.2. Mise en œuvre de l'intervention

3.2.1. Sites de distribution et calendrier de mise en œuvre

L'intervention a été mise en œuvre sur quatre sites de distribution fixes situés au Brésil et au Suriname, le long des frontières avec la Guyane. Ces sites sont des bases arrière logistiques de l'orpaillage clandestin en Guyane : situés hors du territoire français, ils rendent possible l'interaction avec les orpailleurs (81). Un site de distribution supplémentaire a été ouvert à Anamoestraat, une zone très fréquentée par les orpailleurs brésiliens à Paramaribo, la capitale du Suriname. En outre, des missions mobiles occasionnelles ont été organisées dans trois sites de distribution secondaires, sélectionnés pour leur importance stratégique pour les déplacements des orpailleurs vers et depuis les zones d'orpaillage en Guyane (Figure 13).

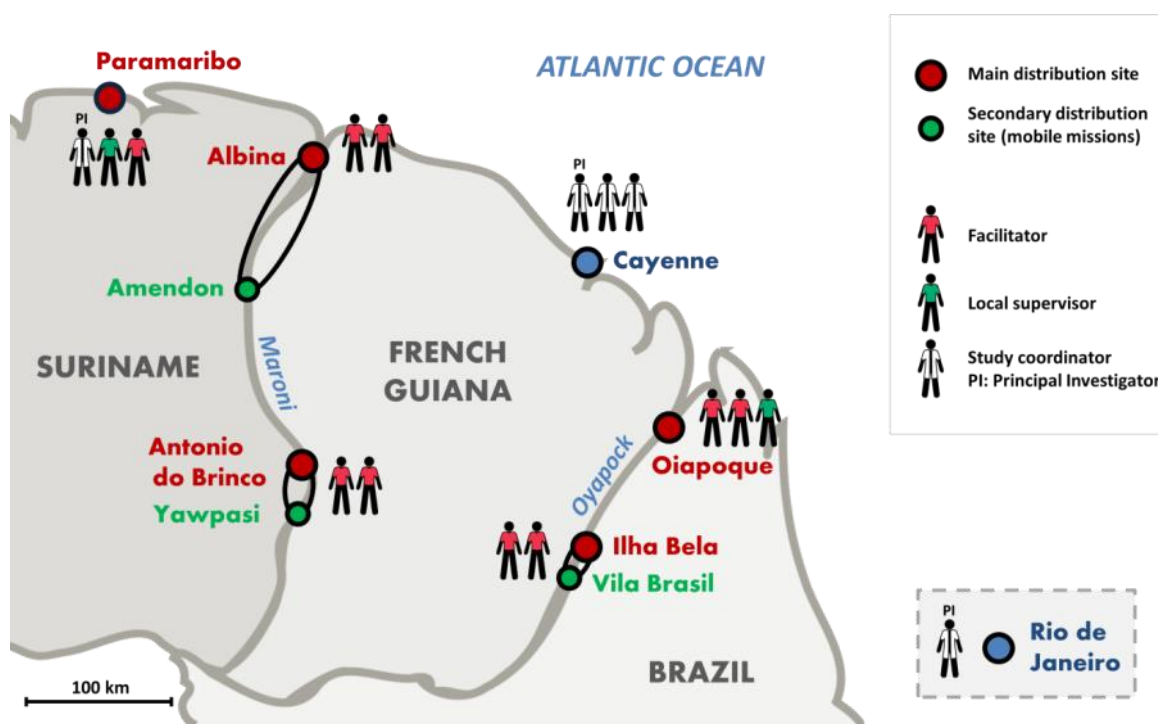


Figure 13 : Cartographie des lieux de distribution de Malakit.

L'intervention a été lancée dans un premier temps au Suriname : sur le site d'Albina en avril 2018, Antonio do Brinco-Ronaldo en mai 2018 puis Paramaribo-Anamoestraat en juillet 2018. Au Brésil, le site d'Oiapoque a formé ses premiers participants au mois de septembre 2018, enfin le site d'Ilha Bela-Vila Brasil a ouvert en janvier 2019. Tous les sites ont cessé les inclusions à la fin du mois de mars 2020, deux ans après le lancement du projet Malakit.

Un chronogramme de l'ensemble du projet est présenté en Annexe 2 (Figure 20).

3.2.2. Déroulement de l'intervention : visites d'inclusion et de suivi

Deux médiateurs ont été recrutés sur chaque site de distribution, à l'exception de Paramaribo au Suriname. Les médiateurs parlaient couramment le portugais et étaient pour la plupart issus de la communauté des orpailleurs. Les médiateurs ont bénéficié de plusieurs sessions de formation théorique et pratique, répétées en cas de changement de personnel. Au Brésil et au Suriname, les médiateurs ont reçu le soutien administratif et logistique d'un superviseur local en contact avec l'équipe de coordination de l'étude à Cayenne.

Pour les participants, l'intervention se déclinait selon une première visite d'inclusion, puis d'une visite de suivi à chaque passage sur l'un des sites de distribution de Malakit. Une visite durait en moyenne entre 45 minutes et une heure (Figure 14).

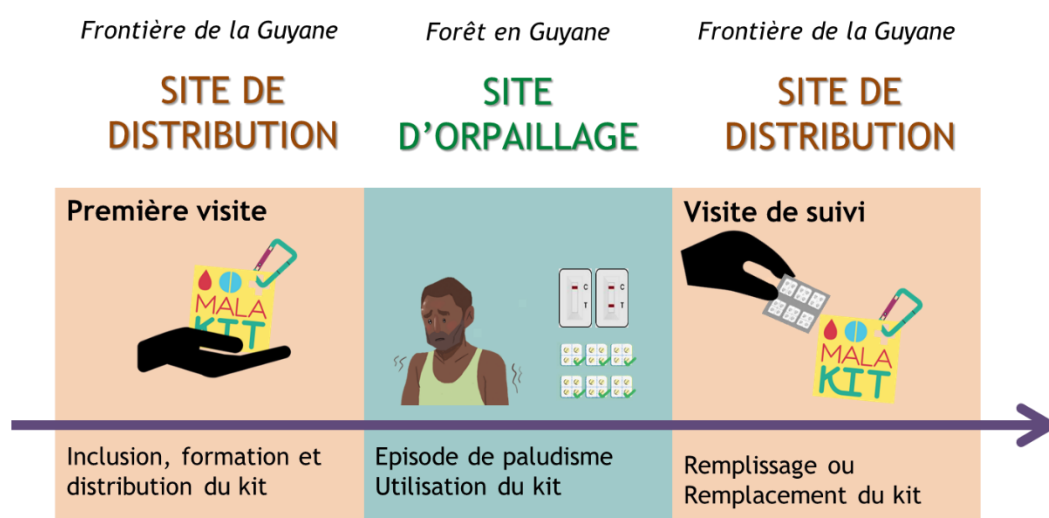


Figure 14 : Représentation schématique du parcours d'un participant à l'intervention Malakit.

Au cours de la première visite, les médiateurs formaient le participant, distribuaient un kit et remplissaient un questionnaire pour collecter des informations socio-démographiques, le résultat de l'autotest réalisé pendant la formation et l'éventuelle utilisation antérieure d'un kit. A chaque visite de suivi, les médiateurs remplissaient un nouveau questionnaire pour documenter les événements survenus depuis la dernière visite : itinéraire géographique, épisodes de symptômes de paludisme et utilisation associée du kit. Selon les besoins, le participant recevait une formation complémentaire et un réapprovisionnement ou un remplacement du kit.

3.2.3. Gouvernance partenariale et financement du projet

La mise en œuvre de Malakit en dehors des frontières de la Guyane, au Brésil et au Suriname, a nécessité une coopération étroite entre les trois pays pour le pilotage du projet de recherche. Cinq réunions internationales ont été organisées avec l'ensemble des acteurs institutionnels, scientifiques et opérationnels pour assurer la coordination du projet, ainsi que de nombreuses rencontres bilatérales. L'organigramme du projet est présenté en Annexe 2 (Figure 21).

En Guyane :

- le promoteur du projet de recherche Malakit était le Centre Hospitalier de Cayenne (CHC) avec pour investigatrice coordonnatrice le Dr Maylis Douine, médecin au Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane (CIC-AG) ;
- l'ARS de Guyane et la Collectivité Territoriale de Guyane (CTG) étaient les deux acteurs institutionnels ayant soutenu administrativement et financièrement le projet Malakit ;
- l'Institut Pasteur de la Guyane (IPG) était un partenaire scientifique important au travers du Centre National de Référence (CNR) du paludisme dirigé par le Dr Lise Musset.

Au Suriname :

- la fondation pour la recherche scientifique au Suriname (SWOS) était le partenaire scientifique et opérationnel du projet, en partenariat avec l'Université du Suriname et l'Hôpital Académique de Paramaribo (AZP), le Dr Stephen Vreden, président de SWOS, était l'investigateur principal au Suriname ;
- le PLNP du Suriname (Malaria Programme, Ministère de la Santé) était à la fois un acteur opérationnel et institutionnel.

Au Brésil :

- la Fondation Oswaldo Cruz à Rio de Janeiro (Fiocruz) était le partenaire scientifique, représenté par le Dr Martha Suarez-Mutis, investigatrice principale ;
- l'association *Desenvolvimento, Prevenção, Acompanhamento e Cooperação de Fronteiras* (DPAC Fronteira), le partenaire opérationnel ;
- les institutions au niveau fédéral (Ministère de la Santé à la travers le PNLP), étatique (Surintendance de la surveillance de la santé de l'Amapá) et municipal (Surveillance Environnementale de la Municipalité d'Oiapoque)

L'OMS, l'OPS et le Fonds Mondial participaient également en tant qu'auditeurs et observateurs aux réunions internationales.

Les sources de financement du projet de recherche sont indiquées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Répartition des financements du projet Malakit par organisme financeur.

Type de financement	Organisme	Montant	%
Autofinancement	Centre Hospitalier de Cayenne	350 493,17 €	23,4 %
Financement au CHC	ARS de Guyane	253 952,00 €	16,9 %
	Programme de coopération Interreg Amazonie (PCIA)	703 042,63 €	46,9 %
	Programme Européen H2020	48 000 €	3,2 %
Apports en nature	Ministère de la Santé du Brésil	10 270,00 €	0,7 %
	Association CARBU (via ARS de Guyane)	23 000,00 €	1,5 %
	OMS / OPS	6 380,00 €	0,4 %
	Agence Française de Développement (AFD)	14 740,00 €	1,0 %
	Ministère de la Santé du Suriname / Fonds Mondial	89 147,00 €	5,9 %
TOTAL		1 499 025 €	100 %

3.3. Evaluation de l'intervention

3.3.1. Evaluation de l'efficacité

Le Tableau 5 résume la méthode d'évaluation de l'efficacité de l'intervention Malakit. L'évaluation de l'efficacité de Malakit a reposé principalement sur un schéma pré-post sans groupe contrôle. Les enquêtes transversales, menées avant et après l'intervention, ont appliqué la méthodologie de la première étude Orpal de 2015 (81). Le critère de jugement principal était le recours à un traitement antipaludique recommandé (ACT), après un test diagnostique positif, au cours du dernier épisode de paludisme déclaré par le participant. Les critères secondaires étaient la prévalence du paludisme mesurée par PCR multiplex en temps réel (117), le niveau d'observance déclarée du traitement, le niveau de connaissances, attitudes et autres pratiques relatives au paludisme, et la couverture de l'intervention (proportion de participants aux études transversales post-intervention déclarant avoir été inclus et formés par un médiateur au cours de l'intervention Malakit).

Le recueil longitudinal des données réalisé par les médiateurs au cours des visites de suivi des participants à l'intervention a servi de support à l'évaluation de l'utilisation du kit. L'application mobile distribuée par les médiateurs pendant l'inclusion aux participants possédant un smartphone Android générait également des données liées au remplissage de l'auto-questionnaire d'utilisation de Malakit.

Tableau 5 : Conception, principaux résultats et critères d'inclusion de l'intervention Malakit et enquêtes transversales pré- et post-intervention.

	Enquête pré-intervention	Enquête post-intervention	Intervention Malakit
Objectif	Evaluer l'efficacité de l'intervention Malakit		Evaluer l'utilisation des kits par les participants à l'étude
Sites d'inclusion	Zones de transit des orpailleurs* situées le long des fleuves frontières Maroni (avec le Suriname) et Oiapoque (avec le Brésil)		Cinq sites de distribution situés au niveau des zones de transit des orpailleurs le long des deux fleuves frontières et à Paramaribo
Structures investigatrices	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Frontière surinamaïse</u> : Centre d'Investigation Clinique (CIC) Antilles-Guyane, Inserm 1424, CH Cayenne, Guyane • <u>Frontière brésilienne</u> : Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brésil 		Promoteur : CIC Inserm 1424, CH Cayenne <u>Investigatrice principale (PI) en Guyane</u> : Dr Douine (CIC) <u>PI au Suriname</u> : Dr Vreden (SWOS Foundation) <u>PI au Brésil</u> : Dr Suarez-Mutis (Fiocruz)
Personnes chargées de la collecte des données	Une médecin, une infirmière, un médiateur		Neuf médiateurs du projet Malakit

Périodes d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Frontière surinamaïse</u> : janvier à juin 2015 • <u>Frontière brésilienne</u> : mai-juin et octobre-novembre 2018 	Octobre-décembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Frontière surinamaïse</u> : avril 2018 à mars 2020 • <u>Frontière brésilienne</u> : octobre 2018 à mars 2020
Population d'étude	Personnes travaillant sur des sites miniers illégaux en Guyane		
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Être âgé de plus de 18 ans • Travailler ou accompagner quelqu'un travaillant sur un site d'orpaillage illégal en Guyane • Être sorti du site minier depuis moins de 7 jours • Donner son consentement écrit 		<ul style="list-style-type: none"> • Être âgé de 15 ans ou plus • Travailler, ou avoir l'intention d'aller travailler ou accompagner quelqu'un travaillant sur un site d'orpaillage illégal en Guyane
Méthode de collecte des données	Données transversales		Données longitudinales
	Données initiales pour estimer les indicateurs pré-intervention	Données finales pour estimer les indicateurs post-intervention	Données collectées lors des visites d'inclusion et de suivi pour le monitoring de l'intervention
	<p>Des questionnaires ont été administrés par les médiateurs pour recueillir des données socio-économiques et sur le comportement lors du dernier épisode de paludisme. Les données ont été collectées sur papier ou à l'aide de tablettes qui transféraient les données anonymisées vers une base de données en ligne sécurisée, Clinsight.</p> <p>Un échantillon de sang veineux a été prélevé pour chaque participant afin de réaliser une PCR-Plasmodium à l'Institut Pasteur de Guyane. Un TDR a été effectué sur place et les participants dont le test était positif ont été dirigés vers le service de santé le plus proche pour confirmation par microscopie, notification au système de surveillance et traitement.</p>		Le système d'information permettant la collecte, le suivi et l'analyse des données longitudinales pendant l'intervention Malakit est décrit dans l'article « <i>Tailoring Mobile Data Collection for Intervention Research in a Challenging Context: Development and Implementation in the Malakit Study</i> »
Indicateur principal	Différence entre la proportion de participants ayant rapporté un comportement approprié (c'est-à-dire utiliser une ACT certifiée après un test de paludisme positif en utilisant un kit ou en se tournant vers le système de santé) avant/après l'intervention Malakit.		
Indicateurs secondaires	Couverture de la population de l'étude par l'intervention		Nombre de kits distribués
	<ul style="list-style-type: none"> • proportion de participants dans l'enquête post-intervention qui avaient été inclus dans l'intervention Malakit 		
	Différence d'observance au traitement avant/après l'intervention et en fonction du comportement lors de l'épisode de symptômes de paludisme		Proportion de personnes ayant utilisé le kit correctement parmi les participants à l'intervention malakit ayant notifié avoir utilisé un kit. En cas d'utilisation multiple de kits était considérée la première utilisation du kit notifiée lors de la dernière visite de suivi
	<ul style="list-style-type: none"> • proportion de bonne observance déclarée dans les enquêtes pré/post intervention évaluée par le questionnaire 		
Capacité à réaliser soi-même un TDR et connaissance des modalités du traitement antipaludique pour les participants inclus dans l'intervention Malakit			
<ul style="list-style-type: none"> • réalisation d'un TDR soi-même devant le médiateur • questionnaire sur les modalités de traitement antipaludique 		<ul style="list-style-type: none"> • l'utilisation correcte était définie par le fait de prendre la totalité des comprimés d'artémether-luméfantine pendant trois jours après un TDR positif, ou ne pas avoir pris d'ACT après un TDR négatif 	
Modification de la prévalence de <i>Plasmodium</i> en PCR avant/après l'intervention Malakit			
<ul style="list-style-type: none"> • évaluée par real-time PCR multiplexe (technique de Shokoples) 			

	Evènements indésirables notifiés dans les données longitudinales		Proportion de participants à Malakit ayant acquis un kit avoir d'avoir été inclus • évaluée par le questionnaire
	Impact sur l'épidémiologie du paludisme dans la région • modélisation basée sur les données des systèmes de surveillance passifs du Brésil et du Suriname		
Autorisations éthiques et réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> • <u>au Brésil</u> : Autorisation du comité d'éthique de la Fiocruz (N°2.560.415) • <u>au Suriname</u> : Autorisation du comité national d'éthique CMWO (Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek) (N°VG10-14) • <u>en France</u> : Autorisation du CEEI (INSERM) (No. 14-187 of 09.12.2014) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>au Brésil</u> : Autorisation du comité d'éthique de la Fiocruz (N°2.560.415) • <u>au Suriname</u> : Autorisation du CMWO (Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek) (N°DVG-738) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>au Brésil</u> : Autorisation du comité d'éthique de la Fiocruz (N°2.831.534) • <u>au Suriname</u> : Autorisation du CMWO (Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek) (N°VG 25-17)

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

3.3.2. Evaluation de l'impact

L'impact de Malakit sur l'incidence régionale du paludisme a dans un premier temps été apprécié de manière descriptive en observant l'évolution enregistrée par les systèmes de surveillance du paludisme de Guyane, du Brésil (cas importés de Guyane) et du Suriname (idem).

Une analyse de série chronologique interrompue avec une régression linéaire par segments a ensuite été conduite sur les données des systèmes nationaux de surveillance du paludisme du Brésil et du Suriname (cas de paludisme importés de Guyane) sur la période 2015-2020. En comparant la trajectoire du modèle calibré sur les données à une trajectoire contrefactuelle sans intervention, ce travail a permis de fournir une première estimation du nombre total de cas notifiés évités pendant la période d'intervention, et d'estimer le pourcentage correspondant de réduction de l'incidence. Le modèle de régression présenté ci-dessous a pour variable dépendante le nombre mensuel de cas notifiés par les systèmes de surveillance (Y) et pour covariables le temps écoulé depuis janvier 2015 ($Time$), le temps écoulé depuis le début de l'intervention Malakit ($TimeSinceMalakit$; variable égale à zéro avant le début de l'intervention) et la température moyenne mesurée à Cayenne ($MeanTemperature$). Les erreurs standard ont été ajustées pour l'autocorrélation avec la méthode *Heteroscedasticity and Autocorrelation Consistent Covariance Matrix Estimation* (package R sandwich).

Equation du modèle de régression linéaire :

$$Y = b_0 + b_1 * Time + b_2 * TimeSinceMalakit + b_3 * MeanTemperature + e$$

Trajectoire calibrée sur les données :

$$Y = b_0 + b_1 * Time + b_2 * TimeSinceMalakit + b_3 * MeanTemperature$$

Trajectoire contrefactuelle :

$$Y = b_0 + b_1 * Time + b_3 * MeanTemperature$$

Enfin, l'estimation d'impact de Malakit sur la transmission du paludisme a été approfondie par un travail de modélisation mathématique dont la méthodologie et les résultats sont détaillés dans le troisième article (axe 3) présenté dans ce manuscrit, ainsi qu'en Annexe 5.

3.3.3. Evaluation de la sécurité

Le circuit de notification des effets indésirables est présenté en Annexe 2 (Figure 22). Les effets indésirables liés à l'utilisation du TDR, du traitement ou au mésusage du kit (prise de Coartem® en cas de signes de gravité, vomissements et/ou contre-indications ; prise de primaquine par une femme enceinte) pouvaient être notifiés par les utilisateurs du kit utilisant l'application mobile (renseignement des signes de gravité, des contre-indications, et de l'amélioration ou non de leur état de santé après la prise du traitement), par les médiateurs à chaque visite de retour des participants, et par les structures de soins en Guyane. Pour ce dernier point, deux systèmes de recueil d'information ont été mis en place : les services d'accueil des urgences et de médecine du Centre Hospitalier de Cayenne et du Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais notifiaient directement les informations à l'investigateur coordonnateur ; au niveau des Centres Délocalisés de Prévention et de Soins, l'utilisation d'un malakit était notifiée dans le dossier patient informatisé.

Afin de maintenir une objectivité dans l'analyse de la sécurité du projet, un comité de surveillance des données relatives à l'innocuité (DSMB, *Data Safety Monitoring Board*) a été créé. Constitué de quatre experts internationaux sur le paludisme, indépendants du projet de recherche, le rôle de ce comité était d'avertir immédiatement les coordonnateurs de l'étude si des risques concernant la sécurité des participants était observés et, le cas échéant, de demander au promoteur la suspension du projet.

3.3.4. Evaluation des processus et de la mise en œuvre

La mise en œuvre du projet Malakit et l'évaluation de processus sont décrits en substance dans les articles publiés par Galindo *et al.* dans le *Malaria Journal* en 2021 et *BMC Public Health* en 2022 (118,119). Les résultats présentés dans ce manuscrit de thèse ne couvrent pas directement ces aspects de l'évaluation, cependant le système d'information décrit dans le premier article (axe 1) a servi de support à l'évaluation de la mise œuvre de Malakit.

Enfin, l'étude MaliQua conduite en 2019 par le Pr André-Anne Parent de l'Université de Montréal a permis de documenter les opinions et la perception du projet par les participants, les médiateurs et les acteurs clés de la communauté. Les résultats de cette étude sont publiés dans *Health Promotion International* (120).

3.4. Objectifs de cette thèse

Afin de répondre à la question « Malakit est-elle une intervention efficace ? », ce travail de thèse explore la question de l'évaluation de l'efficacité d'une intervention de santé publique avec un point de départ méthodologique et technique. Le premier axe de cette thèse aborde la conception d'un système d'information permettant de soutenir la mise en œuvre et le suivi d'une intervention dans un environnement difficile. Le deuxième axe synthétise les résultats principaux de l'évaluation d'efficacité de Malakit. Le troisième axe explore l'impact de l'intervention sur la transmission du paludisme au moyen de la modélisation mathématique.

4. RESULTATS

4.1. Axe 1 – *Tailoring mobile data collection for intervention research in a challenging context: development and implementation in the Malakit study*

Ce premier article a été publié en juin 2022 dans le *Journal of Medical Informatics Research (JMIR) – Formative Research*. Il décrit le processus de développement et de mise en œuvre du système d'information de Malakit avec pour point de départ le contexte culturel, logistique et géographique de l'intervention. Ce travail démontre que même dans un environnement difficile il est possible de produire des données de bonne qualité et d'évaluer une intervention de santé publique en adaptant soigneusement les outils aux contraintes du terrain et à l'expérience des médiateurs de santé, initialement non professionnels de la recherche. Des informations complémentaires, non publiées dans cet article sont présentées en Annexe 3.

Le JMIR est une référence pour les professionnels de la recherche à l'interface de la santé et des technologies numériques, particulièrement dans le domaine de l'évaluation des applications mobiles de santé. La publication de cet article dans le JMIR *Formative Research* permet donc de toucher une communauté intéressée par le développement de nouveaux outils numériques au service de la recherche en santé, comme en témoigne la communication sur le réseau social Twitter par Open Data Kit (ODK), dont plusieurs outils sont au cœur du système d'information de Malakit (Figure 23, Annexe 3).

A la suite du projet de recherche, certains éléments du système d'information ont pu être adaptés ou réutilisés dans des projets différents : l'intervention Malakit sous sa forme pérennisée par le PNLN du Suriname, l'étude Parcours Haïti (Dr Nicolas Vignier, CIC), et depuis 2023 par le projet Curema (Dr Alice Sanna, CIC). Les données générées par l'application *Onde* et sa petite sœur *Viagem* (Figure 27 et Figure 28, Annexe 3), développées pour faciliter la localisation des sites d'orpaillage par les médiateurs et documenter les itinéraires des orpailleurs, ont été nettoyées et enrichies avec des données supplémentaires afin de mettre à jour un nouveau référentiel géographique inclus dans la deuxième version de l'application *Onde*, composante du système d'information du projet Curema (Figure 29 et Figure 30, Annexe 3). Ces données sont également le support d'une analyse spatiale et temporelle de la diffusion de l'intervention Malakit.

L'application *Onde* a pu être valorisée par la présentation d'un poster à l'occasion de la conférence GeoMed à l'université de Glasgow en août 2019, et du congrès de l'*American Society of Tropical Medicine and Hygiene* (ASTMH) à Washington en 2019. Le système d'information Malakit a été également présenté à Cayenne en juin 2021 au cours du séminaire de lancement du projet PROGYSAT, coordonné par l'UMR ES-SPACE-DEV de l'Institut de Recherche et Développement, et à l'occasion du *Symposium on Malaria prevention and control in mobile and hard to reach populations* à Paramaribo en avril 2022.

Communications :

Lambert Y, Galindo M, Mutricy L, Joubert P, Sanna A, Garancher L, *et al.* *Onde é o garimpo? A mobile application to map cases of malaria on clandestine gold mining sites in French Guiana.* GEOMED 2019; 2019; Glasgow.

Lambert Y, Galindo M, Mutricy L, Joubert P, Sanna A, Garancher L, *et al.* *Onde é o garimpo? A mobile application to map cases of malaria on clandestine gold mining sites in French Guiana.* ASTMH 2019; 2019; National Harbor, Maryland.

Lambert Y. *Projet Malakit : Outils pour la mise en place, l'évaluation et le transfert d'une action de lutte contre le paludisme dans le plateau des Guyanes.* Séminaire de lancement PROGYSAT; 2021 ; Cayenne.

Lambert Y, Galindo M, Mutricy L, Sanna A, Hiwat H, Cairo H, *et al.* *Evaluating malaria control interventions in a specific context: a methodological conundrum? Malakit as a working example.* Symposium on Malaria prevention and control in mobile and hard to reach populations, Paramaribo; 2022; Paramaribo.

Original Paper

Tailoring Mobile Data Collection for Intervention Research in a Challenging Context: Development and Implementation in the Malakit Study

Yann Lambert¹, MD, MEng; Muriel Galindo¹, MSc; Martha Suárez-Mutis², MD; Louise Mutricy¹, ADN; Alice Sanna¹, MD; Laure Garancher³, MEng; Hedley Cairo⁴, MD; Helene Hiwat⁴, PhD; Jane Bordalo Miller⁵, BA; José Hermenegildo Gomes⁵, BA; Paola Marchesini⁶, MD; Antoine Adenis¹, MD, PhD; Mathieu Nacher¹, MD, PhD; Stephen Vreden⁷, MD, PhD; Maylis Douine¹, MD, PhD

¹Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm 1424), Centre Hospitalier de Cayenne Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

²Parasitic Disease Laboratory, Institute Oswaldo Cruz, Foundation Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

³The Ink Link, Paris, France

⁴Malaria Program, Ministry of Health of Suriname, Paramaribo, Suriname

⁵Desenvolvimento, Prevenção, Acompanhamento e Cooperação de Fronteiras, Oiapoque, Brazil

⁶Malaria Technical Group, Vector Transmissible and Zoonotic Diseases Coordination, Ministry of Health, Brasilia, Brazil

⁷Foundation for Scientific Research Suriname, Paramaribo, Suriname

Corresponding Author:

Yann Lambert, MD, MEng

Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm 1424)

Centre Hospitalier de Cayenne Andrée Rosemon

Avenue des Flamboyants

Cayenne, 97300

French Guiana

Phone: 594 594 39 48 64

Email: yann.lambert@ch-cayenne.fr

Abstract

Background: An interventional study named Malakit was implemented between April 2018 and March 2020 to address malaria in gold mining areas in French Guiana, in collaboration with Suriname and Brazil. This innovative intervention relied on the distribution of kits for self-diagnosis and self-treatment to gold miners after training by health mediators, referred to in the project as facilitators.

Objective: This paper aims to describe the process by which the information system was designed, developed, and implemented to achieve the monitoring and evaluation of the Malakit intervention.

Methods: The intervention was implemented in challenging conditions at five cross-border distribution sites, which imposed strong logistical constraints for the design of the information system: isolation in the Amazon rainforest, tropical climate, and lack of reliable electricity supply and internet connection. Additional constraints originated from the interaction of the multicultural players involved in the study. The Malakit information system was developed as a patchwork of existing open-source software, commercial services, and tools developed in-house. Facilitators collected data from participants using Android tablets with ODK (Open Data Kit) Collect. A custom R package and a dashboard web app were developed to retrieve, decrypt, aggregate, monitor, and clean data according to feedback from facilitators and supervision visits on the field.

Results: Between April 2018 and March 2020, nine facilitators generated a total of 4863 form records, corresponding to an average of 202 records per month. Facilitators' feedback was essential for adapting and improving mobile data collection and monitoring. Few technical issues were reported. The median duration of data capture was 5 (IQR 3-7) minutes, suggesting that electronic data capture was not taking more time from participants, and it decreased over the course of the study as facilitators become more experienced. The quality of data collected by facilitators was satisfactory, with only 3.03% (147/4849) of form records requiring correction.

Conclusions: The development of the information system for the Malakit project was a source of innovation that mirrored the inventiveness of the intervention itself. Our experience confirms that even in a challenging environment, it is possible to produce good-quality data and evaluate a complex health intervention by carefully adapting tools to field constraints and health mediators' experience.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT03695770; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03695770>

(*JMIR Form Res* 2022;6(6):e29856) doi: [10.2196/29856](https://doi.org/10.2196/29856)

KEYWORDS

malaria; Guiana Shield; information system; mobile data collection; Open Data Kit; ODK

Introduction

Plasmodium falciparum and *Plasmodium vivax* malaria remain endemic in the Region of the Guiana Shield [1]. In French Guiana, the main reservoir of the parasites is the population of 10,000 to 15,000 gold miners working clandestinely in the Amazon forest [2]. Mostly originating from Brazil, they have virtually no access to health care while working on the mining sites [3]. In case of malaria-like symptoms, they frequently use under-the-counter antimalarials, without diagnosis and with poor adherence. This behavior, in combination with high mobility within the forest and across borders, may jeopardize the efforts to control malaria in the region of the Guiana Shield, paving the way for the emergence of antimalarial-resistant *Plasmodium* parasites [4,5]. To address this concern, French Guiana, Brazil, and Suriname jointly implemented an interventional study called Malakit from April 2018 to March 2020. This innovative collaborative project investigated the feasibility and effectiveness of distributing kits for self-diagnosis and self-treatment to gold miners after being trained on how to use them by health mediators [6,7].

Evaluating the effectiveness and transferability of such a novel strategy is always crucial, but the complex environment in which Malakit was implemented made this even more challenging [8]. The evaluation of the Malakit strategy was based on (1) the comparison of before-and-after cross-sectional estimates of appropriate behavior of gold miners with regard to malaria care and (2) the longitudinal monitoring of participants' adherence to correct kit use and safety. This pragmatic study design was chosen to ensure feasibility in this particular context and because the limited level of evidence produced needed support from data of the best possible quality. An information system was, thus, developed to address strong field constraints, while meeting ethical and regulatory standards, with a mobile health (mHealth) approach to data capture, management, and monitoring.

In this paper, we describe the process by which the Malakit information system was designed, developed, and implemented to achieve the monitoring and evaluation of the Malakit intervention. Through quantitative and qualitative feedback, we

present our experience with mobile data collection (MDC) tools and how they may be used successfully by health mediators, hereafter referred to as facilitators.

Methods

Context and Needs of the Malakit Study

Field Constraints

French military forces are fighting illegal gold mining to limit its expansion in French Guiana. Clandestine gold miners enter the French territory through crossing points at the borders with Brazil and Suriname. These "resting sites" are strategically located in Brazil and Suriname, outside the borders of French Guiana and beyond the reach of the French military forces. They provide logistical and economical support to the gold mining system [5].

The Malakit intervention relied on facilitators who were responsible for the distribution of kits and the training of participants. These facilitators were chosen for their knowledge of the gold miners' community and their ability to communicate with them. The hiring, training, supervision, and different missions of Malakit facilitators are detailed in previous articles [7,9]. Kits were distributed at four fixed resting sites along the borders of French Guiana, with the continuous presence of two facilitators. One additional distribution site was set up in Anamoestraat, an area well frequented by Brazilian gold miners in Paramaribo, the capital city of Suriname. Furthermore, occasional mobile missions were organized at three secondary distribution sites selected for their strategic importance for the gold miners' movements to and from mining areas in French Guiana [6,7]. In Brazil and Suriname, facilitators received administrative and logistical support from one local supervisor who was in contact with the study coordination team in Cayenne. Figure 1 shows the location of the distribution sites in Suriname and Brazil, and the staff involved in the Malakit study. As described in Table 1, the geographical and logistical context varied significantly among distribution sites and impacted the work of facilitators. The Malakit information system needed to take these local constraints into account.

Figure 1. Distribution sites and staff of the Malakit study, Guiana Shield, April 2018-March 2020.

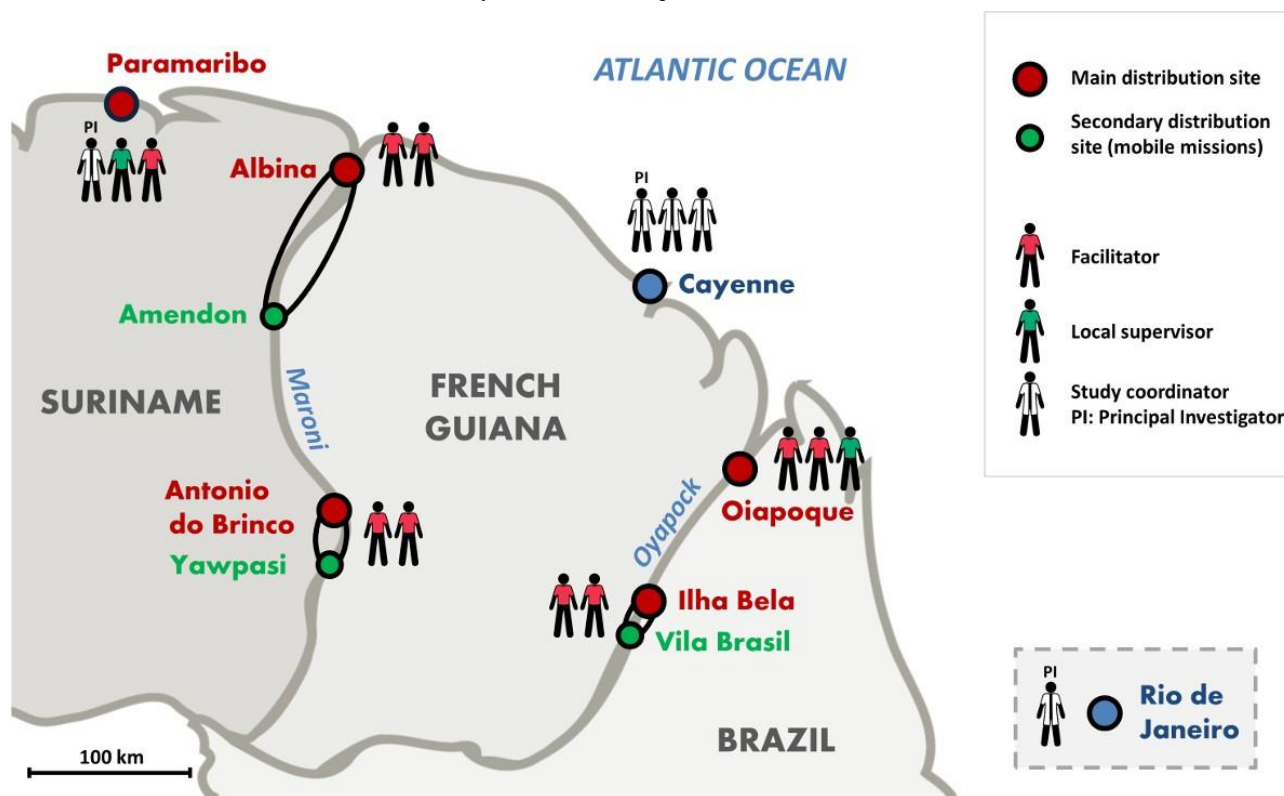


Table 1. Geographical and logistical context of distribution sites in the Malakit study, Guiana Shield, April 2018-March 2020.

Location and distribution site	Distribution mode	Environment	Access	Internet bandwidth	Electrical supply	Number of facilitators ^a
Maroni River, Surinamese border						
Albina	Fixed	Urban	Road, boat	Good	Good	2
Amendon	Mobile mission	Forest, isolated	Boat only	None	None	1 (Albina)
Antonio do Brinco	Fixed	Urban, isolated	Plane, boat	Poor	Evening only	2
Yawpasi	Mobile mission	Forest, isolated	Plane, boat	None	None	1 (Antonio do Brinco)
Suriname, capital city						
Paramaribo	Fixed	Urban	Road, plane	Excellent	Excellent	1
Oyapock River, Brazilian border						
Oiapoque	Fixed	Urban	Road, boat, plane	Good	Good, occasional power cuts	2
Ilha Bela	Fixed	Forest, very isolated	Boat only	None	Evening only	2
Vila Brasil	Mobile mission	Urban, very isolated	Boat only	Poor	Evening only	2 (Ilha Bela)

^aThe origin of the facilitators involved in mobile missions at secondary distribution sites is shown in parentheses.

Prototyping of the Information System

The gold mining community actively contributed to the development of Malakit. A participatory approach helped to prototype and validate the contents of the intervention (ie, kit design, training steps, and training materials, such as illustrations and videos) during multiple field missions at the resting sites in 2017 and early 2018 with groups of gold miners and key actors of the community [7,10].

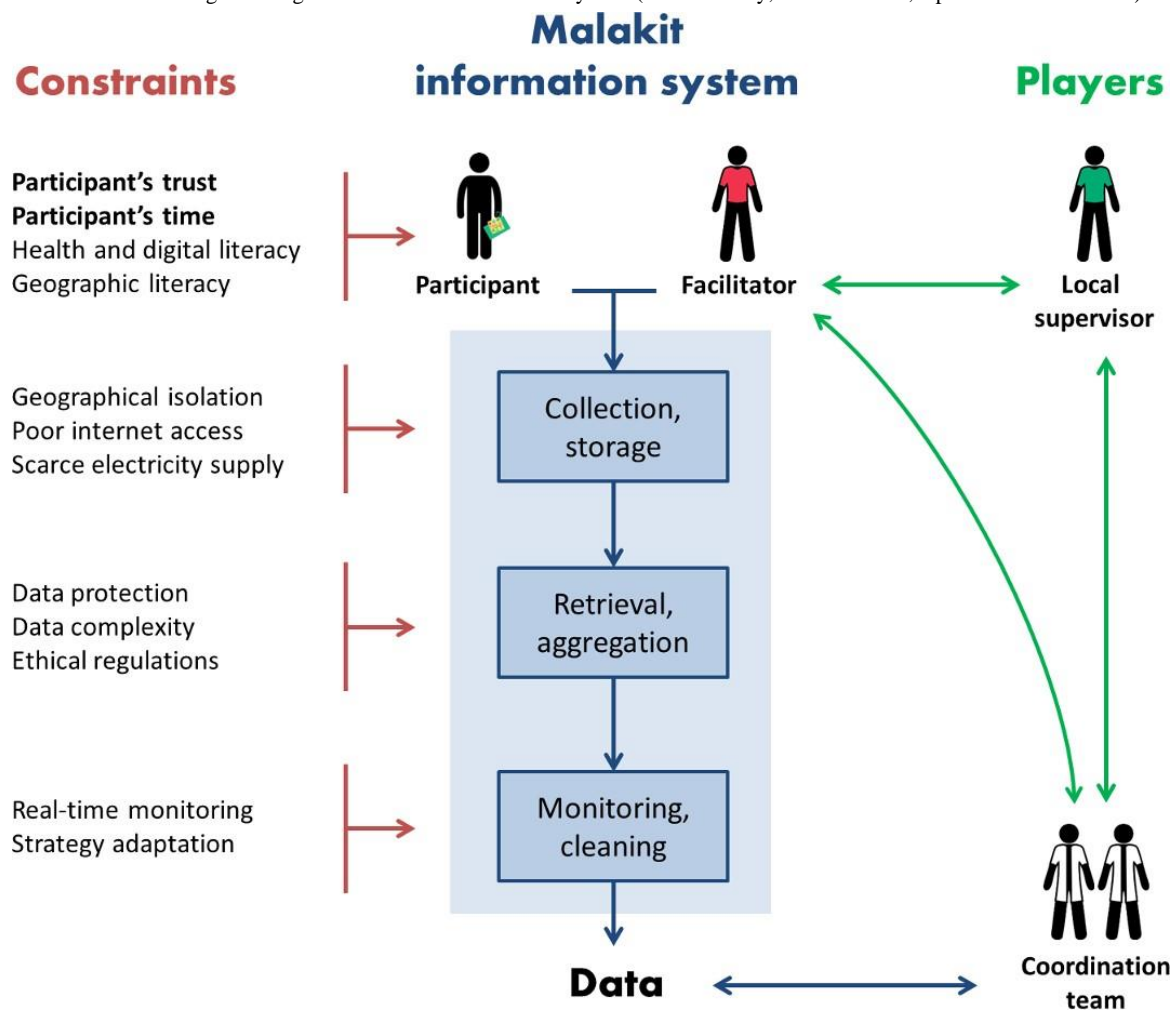
The information system involved participants of the study, nine facilitators, two local supervisors, and the study coordination team. The principal investigators of the study were located in Brazil, Suriname, and French Guiana. The information system development and maintenance relied on one member of the coordination team in Cayenne, in close relationship to the study sponsor. The interaction of these different players in the Malakit project was another source of complexity added to the heterogeneity of the settings of distribution sites, as illustrated by the variety of languages used for communication (ie, Portuguese, English, French, and Dutch). Facilitators showed

varying levels of health, digital, and geographic literacy, and little to no experience in participant enrollment and data collection [7]. To ensure the quality of the data and allow for real-time monitoring, the design of the Malakit information system had to adapt to these multiple constraints. Figure 2 shows the influence of these constraints on each component of the information system and on its users.

Participants' trust and available time were regarded as the most critical constraints to take into account. Gold miners going to French Guiana wait for any opportunity to cross the border and have little time to spend at resting sites. In addition, because of their clandestine status, gold miners may be wary of any action promoted by the French authorities, and data collection for research may be confused with police intelligence. It was, therefore, very important throughout the study to be transparent about the use of the data. The hiring of facilitators from the gold

mining community as an interface between the coordination team and the participants helped establish a climate of trust. Any communication about the study clearly stated its objectives and the purpose of data collection. Several components of the information system were designed to preserve this trust: participants' anonymization, questionnaire design (eg, no questions regarding future destinations and freedom to not answer), and data encryption. Before the start of the study, a first version of the information system was presented to the scientific committee of the Malakit project, which included one facilitator with several years of experience as a community health worker in the Malaria Service Deliverer network in Suriname. She helped rephrase questions, helped identify questions that could appear or would likely appear sensitive to the participants, and insisted on keeping the questionnaires as short as possible to avoid wasting time.

Figure 2. Constraints influencing the design of the Malakit information system (Malakit study, Guiana Shield, April 2018-March 2020).



Paperless Data Collection and Digital Device Selection

The choice of electronic data capture (EDC) over paper was obvious. The simultaneous collection of longitudinal data from several thousand participants, by five different teams of facilitators in locations sometimes only accessible by boat or plane, dissuaded the use of paper questionnaires. The first reason was logistical: paper-based data collection would result in additional handling and sorting, heavy weight of paper, and

high risk of loss and damage during transportation by boat in the rain. A second reason was the complexity and highly variable length of questionnaires with many questions that would likely be skipped if using paper questionnaires. Use of paper would also have required extra time and staff for data entry, which would be incompatible with our need for swift access to data to monitor the safety of the study.

The device used for EDC needed to scan barcodes with a camera, and this determined the choice of tablets or

smartphones. Tablets with a larger screen were preferred to allow facilitators to display videos, drawings, and a demonstration of the Malakit app during the training of participants [7,11]. The lack of stable and reliable internet access motivated the choice of offline data collection. At distant sites, electricity was only available in the evening for 4 to 5 hours with the use of a petrol generator. Upon choosing the electronic device for data collection, battery life was, therefore, a major selection criterion: the device had to have a battery life greater than 48 hours in case of prolonged energy shortage. Hence, a tablet with a 7-inch screen was selected for its maximum battery life of 100 hours: Galaxy Tab A 7.0 (model SM-T280, 2016, Android 5.1; Samsung) [12]. The advantage of a 7-inch versus a 10-inch tablet was also a lower weight, making it more ergonomic for a prolonged use at arm's length. The selection of an Android device constrained the choice of the EDC app.

Data Collection and Storage

ODK (Open Data Kit) is an open-source ecosystem dedicated to data collection and management in challenging environments; it is actively developed and maintained by a worldwide community [13,14]. ODK Collect is an app that allows for offline data collection from mobile Android devices. Data may

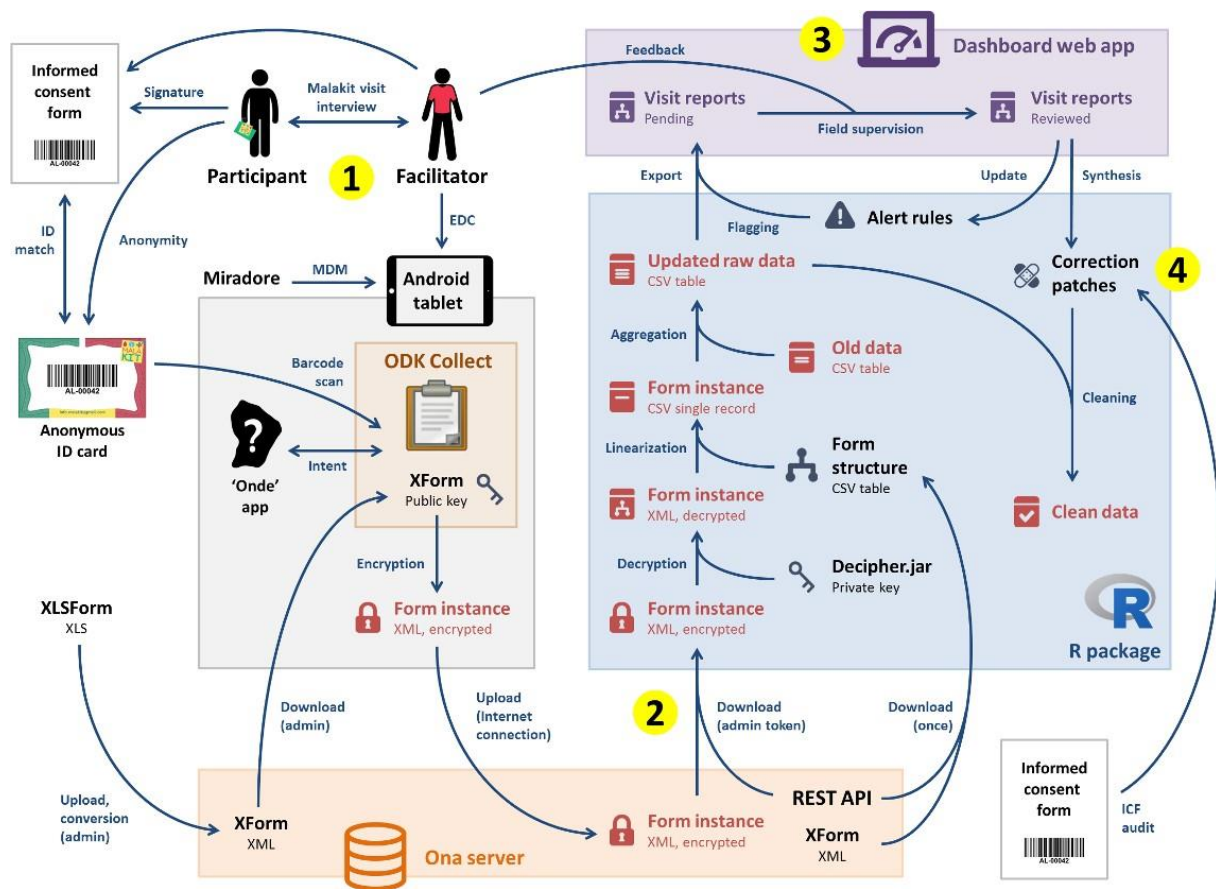
be encrypted and retrieved manually from the device or uploaded to a distant server implementing ODK Aggregate when internet access is available. ODK Collect met many requirements of the Malakit project, in particular, data encryption to comply with good clinical practice and the European Union's General Data Protection Regulation, which are rigorous processes in the management of personal health data [15].

Deploying and maintaining an instance of ODK Aggregate on the study sponsor's server was too expensive and complex for a single research project. Online services such as Ona and KoBoToolbox are alternatives to ODK Aggregate that were developed to assist humanitarian and research projects in low- and middle-income countries [16,17]. We selected Ona for its ability to manage several projects and allocate different user rights for form edition, data submission, and data access. Opting for a paid plan granted the capacity to handle sufficient numbers of weekly form submissions during the 2 years of the study; this also established a commercial bond securing data safety and server maintenance.

Development of the Malakit Information System

The workflow of the final information system developed for the Malakit study is described in Figure 3.

Figure 3. Information system of the Malakit study (collection and flow of data), Guiana Shield, April 2018-March 2020. (1) Mobile data collection by facilitators with Android tablets and storage on the Ona server. (2) Data retrieval, decryption, and aggregation with the MalakitR package. (3) Monitoring of visit reports with the Malakit dashboard web app. (4) Data cleaning with the MalakitR package. admin: administrator; EDC: electronic data capture; ICF: informed consent form; MDM: mobile device management; ODK: Open Data Kit; REST API: representational state transfer application programming interface; XForm: form standard used by ODK; XLS: Microsoft Excel spreadsheet.



Form Design for Electronic Data Capture

Malakit was designed as a longitudinal study with two different types of visits: a first inclusion visit to train the participants on the proper use of the kit, and subsequent follow-up visits to debrief participants on their episodes of symptoms of malaria and potential uses of the kit since their inclusion in the study [6,7]. Two main questionnaires were designed for the inclusion and the follow-up visits, respectively. The inclusion questionnaire covered sociodemographic data, mobility, gold mining activity, and the result of the malaria rapid diagnostic test (RDT) performed by the participants during their training. The follow-up questionnaire focused on malaria episodes experienced by participants since their last visit with a facilitator and their use of the kit. The main information collected was the severity of symptoms, the use of an RDT, the medication taken, the duration of treatment, and the experience of side effects. The follow-up questionnaire was more complex than the inclusion questionnaire because of the possibility of a participant to report up to five past episodes of symptoms of malaria, therefore requiring the repetition of related variables.

Drawing flowcharts for each questionnaire allowed for a first round of proofreading by explicitly representing skip logic and branching between questions (Multimedia Appendix 1). These also served as valuable references for testing and debugging the forms' behavior in ODK Collect. Online form builders provided by ODK or Ona were not sophisticated enough to address the complexity of the Malakit questionnaires. In this case, documentation from ODK advises designing the form manually in a spreadsheet using the XLSForm (XLS: Microsoft Excel spreadsheet) standard [18,19]. We went a step further and developed a homemade XLSForm template that decouples the form's content from its structure and logic. This facilitated modifications and the eventual translation of all text fields (ie, hints, warnings, questions, and choices for answers) into

Portuguese, the main language spoken by the participants (Multimedia Appendix 2).

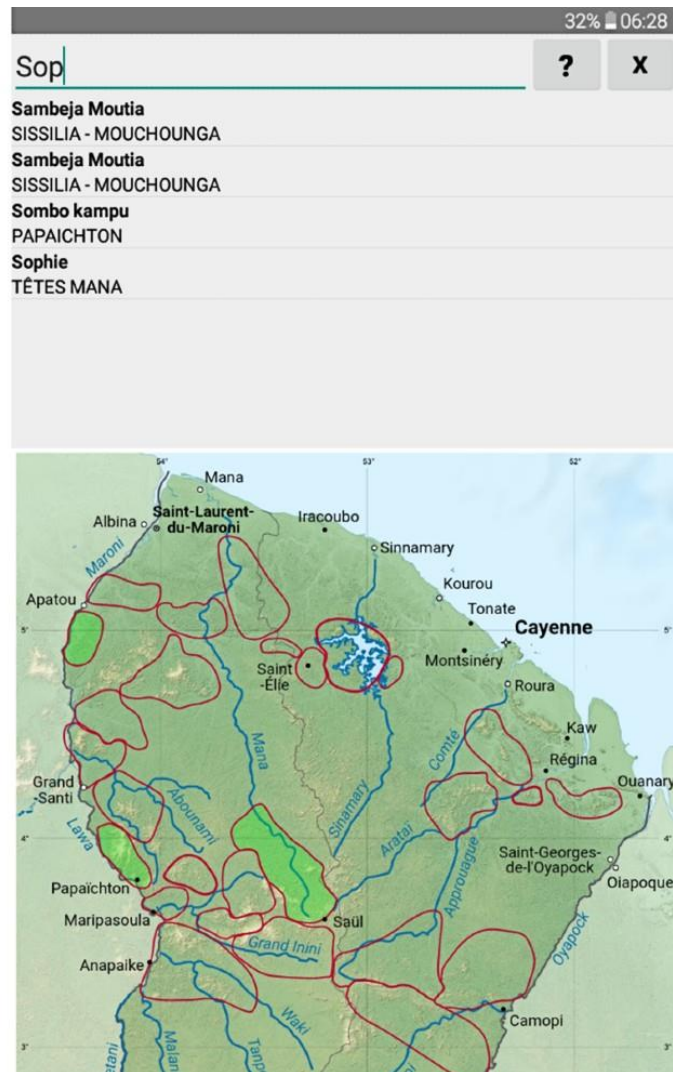
Malakit facilitators captured participants' information using ODK Collect with the appropriate inclusion or follow-up questionnaire. On inclusion, the participants received a Malakit card with a barcode matching the anonymous ID number on their informed consent form (ICF); the barcode was then scanned with ODK Collect during the interview. In case participants returned for a follow-up visit without a card, facilitators filled in a confidential document with the name and date of birth of each participant and delivered a new anonymous ID number. Versions of ODK Collect ranging from version 1.14 (April 2018) to version 1.18 (November 2018) were used throughout the study. Critical features of ODK Collect, such as form record deletion, were restricted with an administrator password known only by the supervisors. Editing a record after closing and validating a form was impossible because of encryption.

Onde: A Custom App to Capture Names and Locations of Mining Sites

Documenting the names and locations of mining sites was important for improving knowledge about the study population's mobility and for identifying malaria hot spots. However, this was challenging since both participants and facilitators were not familiar with the geography of French Guiana and could use different names for the same site, with different possible spellings [5]. A simple, ad hoc Android app named Onde was developed with a database of names and coordinates of known gold mining sites curated by the Parc Amazonien de Guyane and a map of French Guiana displaying the main rivers, villages, cities, and main gold mining areas. This app aimed to improve user experience and data capture by implementing a phonetic-matching algorithm into an autocompleting search bar synced with an interactive map (Figure 4).

Figure 4. Screenshot of the Onde app (Malakit study, Guiana Shield, April 2018-March 2020).

- 1) The name of a mining site can be entered in the search bar
- 2) Phonetically matching names in the database are listed dynamically
- 3) Corresponding mining areas are highlighted in green on the map
- 4) In case no matches are found in the database, several mining areas can be selected manually



Data Retrieval, Decryption, and Aggregation: MalakitR Package

In order to streamline data retrieval and aggregation and allow continuous data monitoring, a custom MalakitR package was developed in-house to implement all steps in a single environment using R (versions 3.4.4 to 4.0.0; The R Foundation) and RStudio (versions 1.1.442 to 1.3.959) [20-22].

Encrypted data needed to be downloaded from Ona and then decrypted with ODK Briefcase [23,24]. However, the initial complexity of the follow-up visit questionnaire was improperly handled. In addition, the only solution to re-encrypt data that had been reshaped into an updated form structure and upload them to Ona was to manually re-enter the data into ODK Collect, since ODK Briefcase only handled decryption and not encryption. To implement form encryption and decryption, open-source Java code was extracted from ODK Briefcase (ie, decryption classes) and ODK Collect (ie, encryption classes) and compiled into a single executable decipher.jar file included in the MalakitR package [25,26].

The MalakitR package made it possible to download individual encrypted record files with the help of Ona's application programming interface. Encrypted files that were newly

downloaded were decrypted and linearized as single-record files according to the form structure; they were then finally aggregated with existing data to generate an updated table of raw data. During the study, all encrypted and decrypted data were securely stored on the study sponsor's server in French Guiana. The source code of the MalakitR package is available on GitHub [20,25].

Data Monitoring, Validation, and Cleaning

Malakit data collected on the field needed to be monitored continuously in order to ensure their quality and to guarantee that the study protocol was respected. Any issues regarding the safety of participants were to be reported to principal investigators and to the study's Data and Safety Monitoring Board. Because any difficulty or uncertainty was best debriefed with facilitators and local supervisors directly on the field, a simple portable and offline solution was needed.

A portable dashboard was developed as a JavaScript single-page app using the Vue.js framework (version 2.5) [27]. The MalakitR package included an additional set of functions to screen data records against alert rules defined by the coordination team, to detect data worth monitoring manually,

and to generate visit reports that could be read inside the Malakit dashboard.

In the dashboard web app, visit reports displayed pairs of variable names and values in a user-friendly structure. Variables

flagged with alerts were highlighted in red to facilitate the review of the data and consequent decision-making. [Figure 5](#) shows a screenshot of the dashboard main screen and the progression of new visit records through the different statuses of the data monitoring process.

Figure 5. Data monitoring with the Malakit dashboard web app (Malakit study, Guiana Shield, April 2018-March 2020) A. Example of data records monitored. B. Flow of data reviewing and validation. Screened visit records are flagged with "No alert" (1) or "Alert" status (2), leading to manual review (3). After review and the facilitator's feedback, records are validated (4) or flagged for correction (5) and patched (6). Records can be screened against new alert rules (7).



Training and Supervision of Facilitators

Practical training sessions were organized throughout the deployment phase of the project. Nine facilitators were trained to fill in the ICF, to assign a new anonymous ID number to a participant, to use Android tablets, to enter data during mock visit interviews with ODK Collect and the Onde app, to upload data using a Wi-Fi network, and to ensure the successful transfer of all pending form records. Training tablets configured with a "sandbox" Ona account were used for this purpose.

Facilitators were supervised on the field at the opening of a new distribution site. Tablets were provided with foldable protective covers and waterproof bags for storage and transportation. Inclusion and follow-up visit forms were specific to each distribution site. This allowed for getting quick activity feedback on the number of forms uploaded from each distribution site directly from Ona. This also avoided multiple updates of the forms in case of facilitator turnover at a single distribution site. Subsequent supervision visits were carried out regularly at all distribution sites by members of the Malakit coordination team and field supervisors. Feedback from facilitators was collected in a nonstructured way throughout the Malakit study during field visits and WhatsApp conversations. At the end of the study, seven facilitators answered a series of questions about their whole experience in the study in the form of short videos, which were displayed during the final meeting of the Malakit project in October 2020 [28].

Ethics Approval

The Malakit study obtained all competent ethical approval required according to the respective regulations in Brazil and Suriname: the ethical committee of the Fundação Oswaldo Cruz in Brazil (CAAE [Certificado de Apresentação de Apreciação Ética] No. 89482118.0.0000.5248; approval No. 2.831.534)

and the ethical committee in Suriname (CMWO [Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek] approval No. VG 25-17). Written consent was obtained from all participants. This study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03695770).

Results

Overview

From April 2018 to March 2020, nine facilitators generated a total of 4863 form records at the five distribution sites of the Malakit project. Herein, we present feedback results from study facilitators and data monitoring by the coordination team.

Feedback From Facilitators

Facilitators' feedback during training and supervision visits at distribution sites was valuable for adapting the information system once the study was fully implemented.

Adaptations Made After Facilitators' Training and Study Launch

Using the tablet, switching Wi-Fi on and off, playing training videos, and using ODK Collect was straightforward enough, since most facilitators were already familiar with Android devices. Removing the answer from an already-completed field in ODK Collect was not intuitive because it required a long press on the field to erase. Learning to use the Onde app was a difficult step of the training for some facilitators who were unfamiliar with the geography of French Guiana or the names of mining sites; however, the facilitators found the interface of the app intuitive enough.

Some adaptations were made to improve the facilitators' work: installation of a specific keyboard app for one facilitator with

sight impairment, use of capital letters instead of digits for months when writing down dates of visit and dates of birth on paper ICFs, and additional practical training for older facilitators who were less experienced in using tablets.

Facilitators were able to clearly explain the context and objectives of the Malakit study to the gold miners, and obtaining their written consent was not an issue. At first, filling in the ICFs correctly with participants was more challenging for facilitators without administrative experience in research or health work. With a little practice, this task quickly became routine, and ICF audits were satisfactory. Facilitators initially confused follow-up visits with inclusion visits on several occasions; this required important clarifications about the

difference between the data collected for each type of visit and their purpose in the evaluation of Malakit.

Technical Difficulties

The coordination team in Cayenne provided facilitators with assistance through instant messaging on WhatsApp. Facilitators sent pictures or videos to demonstrate the problem, thereby improving its analysis and resolution. Several technical problems were reported by the facilitators (Table 2), but no big failure of EDC was experienced on the field during the 2 years of the study. In particular, facilitators took great care of the tablets and none were lost, stolen, or damaged, nor showed eventual battery issues.

Table 2. Technical issues with electronic data capture reported by facilitators during the Malakit study, Guiana Shield, April 2018-March 2020.

Category and problem	Frequency	Note	Solution
Hardware			
Loss or damage of the cable and charger of the tablets	Frequent	This happened at all distribution sites.	These were easy to replace with a compatible USB charger and cable.
Slight loss of contrast on the edges of the screen of the tablets	Twice (end of the study)	This was observed at the distribution sites with the highest humidity.	This did not alter the proper functioning of the tablets.
Fear of losing the tablet, leading to use of a blank piece of paper and postponed data entry	Once	This was detected in the dashboard because the kit ID was consistently entered manually and visits were concentrated within a short period of time at the end of a workday.	The facilitator was reassured and asked to use the tablet to avoid errors.
Data entry			
Forgetting to close and validate the form in ODK ^a Collect right at the end of the visit	Frequent (start of the study)	This resulted in a wrong end time stamp and an abnormally long duration of the questionnaire.	Facilitators were shown how to ensure that a form was closed and encrypted. When necessary, data were retrieved manually.
Difficulty scanning kit barcodes in dim light, leading to manual data entry	Frequent	The transparent labels with the kit barcode were pasted on the pink cover of the medication pouch to facilitate the identification of kits, but this resulted in a lower contrast when scanning.	Facilitators were offered to paste the barcode label on a white area inside the kit, at the expense of having to open the kit to scan and identify its ID during inventory.
Scanning barcode of a kit ID instead of an anonymous ID, which blocked the form progression	Once	The form progression was blocked because an incorrect ID format was detected by the regular expression validation constraint. The facilitator simply started again with a new form.	Facilitators were reminded of how to remove an answer in ODK Collect with a long press.
Tablet configuration			
After a prolonged period without use, one tablet was completely discharged and the date was set to the year 1923, blocking the form progression	Once	The form progression was blocked because the automated calculation of the participant's age based on date of birth and the year 1923 returned a negative value.	Facilitators were asked to check that the date of the tablet was correct before launching ODK Collect, especially after a long period without use.
Incorrect time in the tablet due to wrong time zone setting	Once	The time in Suriname, French Guiana, and the North Region of Brazil is GMT-3 throughout the year; in the tablets, this coincided with Buenos Aires instead of Brasilia time, which had daylight time change in February and November (until 2019).	Facilitators were asked to change the time zone setting of the tablet.

^aODK: Open Data Kit.

Feedback From Data Monitoring

Data were downloaded and monitored on a weekly basis. WhatsApp messaging was, again, the fastest way of getting feedback from facilitators, but in-depth debriefing was only

possible in a face-to-face context on the field. Sometimes a lag time elapsed between data monitoring and actual field supervision, resulting in memory issues when discussing with facilitators. Once facilitators validated a form record, encryption prevented them from looking at the record and editing the data.

In case of doubt regarding the data entered for a particular visit, facilitators were asked to warn the coordination team about the suspected issue for verification. The dashboard was a good tool for visualizing all the information of a visit at once and for guiding the debriefing with facilitators. Supervision visits were more frequent during the months following the opening of a new distribution site or when training of a new facilitator was necessary.

From April 2018 to March 2020, facilitators from the Malakit project generated a total of 4863 form records, corresponding to 3897 inclusion visits ($n=2454$, 62.97% from Suriname and $n=1443$, 37.03% from Brazil) and 966 follow-up visits ($n=709$, 73.4% from Suriname and $n=257$, 26.6% from Brazil). This corresponded to an average of 202 record submissions per month to the server. Failure to send data was very rare (42/4863, 0.86%): 35 records (0.72%) were retrieved manually from the facilitators' tablets during regular supervision visits at the distribution sites and 7 (0.14%) could not be retrieved. Duplicate records were found for 7 (0.14%) visits. A final number of 4849 unique visits were exploitable with complete data ($n=3888$, 80.18% inclusion visits and $n=961$, 19.82% follow-up visits).

Follow-up visits were rare during the first 6 months of the study, but their frequency increased steadily over the following 6-month periods (Figure 6). This was expected, given the median length of stay on mining sites of about 3 months [3]. Sufficient feedback on the follow-up visits was obtained between July and November 2018 to develop a better follow-up questionnaire and a methodology to structure the visit process. The new version of the questionnaire was implemented at all distribution

sites in January 2019 during two group training sessions of facilitators. Following this major change in the structure of data, 161 existing follow-up visit records were converted, encrypted, and reuploaded to Ona to ensure the centralization of data and the consistency of the total number of form records submitted.

Data capture with ODK Collect was swift according to the record metadata: the median duration was 5 (IQR 3-7) minutes ($n=4856$), with both types of visits combined. Given that visits usually lasted an estimated total of 30 to 45 minutes, this suggests that EDC was not taking more time from the training or debriefing of participants. A minority of 1.32% (64/4856) of the durations exceeded 60 minutes, usually because the form records were not closed and validated immediately at the end of an interview. For inclusion questionnaires, a median duration of 4 (IQR 3-6) minutes ($n=3892$) was measured, with a median number of 27 (IQR 26-28) variables completed. The median duration was similar for the follow-up questionnaire when the participants did not report malaria episodes: 5 (IQR 3-7) minutes ($n=611$) for a median number of 24 (IQR 23-25) variables completed. The follow-up questionnaire became lengthier when participants reported at least one episode of malaria: median duration was 10 (IQR 7-15) minutes ($n=350$) for a median number of 46 (IQR 41-50) variables completed. Figure 7 shows that the duration of the questionnaires decreased over the course of the study. This was especially true for inclusion visits: 62.02% (1246/2009) versus 34.09% (642/1883) of inclusion questionnaires lasted more than 4 minutes during the first and second versus third and fourth 6-month periods of the study, respectively ($\chi^2_1=303.5$, $P<.001$). This suggests that facilitators experienced a learning curve while using ODK Collect.

Figure 6. Number and proportion of records for inclusion and follow-up visits according to the 6-month period of study (Malakit study, Guiana Shield, April 2018-March 2020).

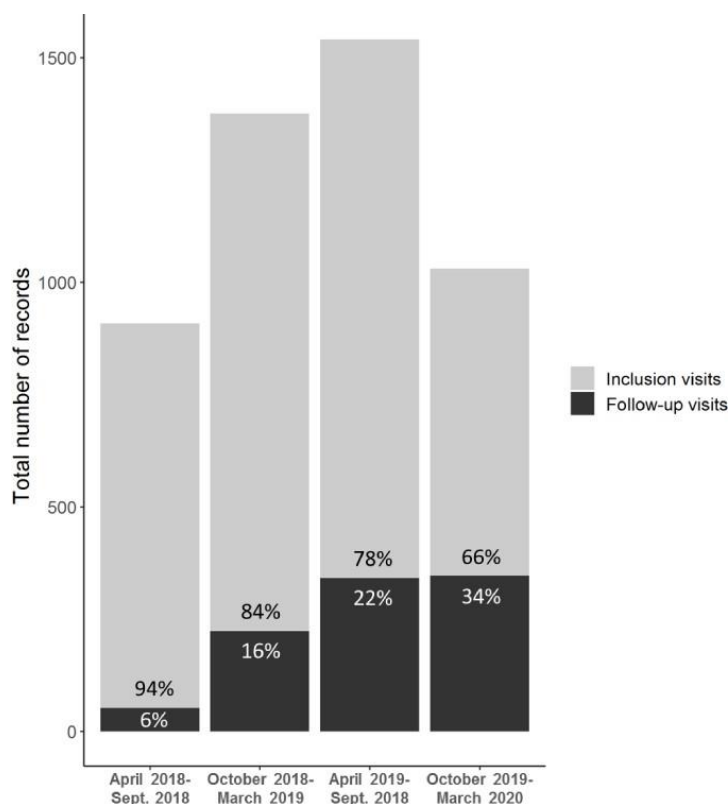
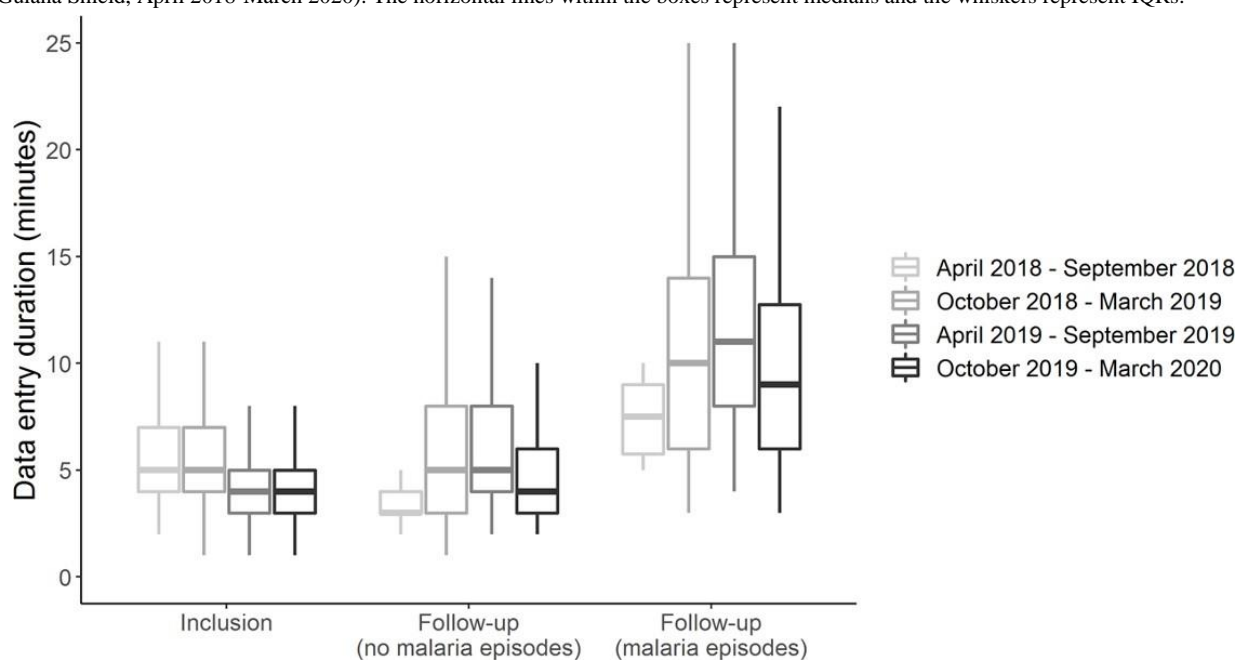


Figure 7. Duration of data entry for the inclusion and follow-up questionnaires, with and without malaria episodes reported by participants (Malakit study, Guiana Shield, April 2018-March 2020). The horizontal lines within the boxes represent medians and the whiskers represent IQRs.



Over the course of the study, 18.31% (712/3888) of inclusion visits and 90.6% (871/961) of follow-up visits raised alerts; the discrepancy results from the greater number of alerts configured specifically for follow-up visits due to their higher complexity. A large proportion of follow-up visits (381/961, 39.6%) included written comments from facilitators. This confirmed the relevance of this feature to collect facilitators' feedback and improve the quality of data collection and supervision. In total, 14.23% (690/4849) of visits raised alerts related to data entry or data accuracy. The most common alerts for data entry were manual barcode entry (158/4849, 3.26%), visit duration longer than 60 minutes (112/4849, 2.31%), and incoherent date of visit (34/4849, 0.70%). An important proportion of visits required feedback from facilitators either from WhatsApp or field supervision visits: 20.4% (145/712) of inclusion visits and 32.0% (279/871) of follow-up visits with alerts. Corrections were made to the data for 3.03% (147/4849) of the total visits, more frequently for follow-up visits (108/961, 11.2%) than inclusion visits (39/3888, 1.00%). Problems with data quality or protocol compliance were more frequent at the two most remote distribution sites. This could be linked to the higher difficulty for the coordination team to travel to these sites on a regular basis.

In 37.7% (362/961) of follow-up visits, participants were able to show an anonymous ID card. At the end of the ICF audits, 52 out of 3888 (1.34%) inclusion visits were found without a documented ICF, mainly owing to the loss of the last batch of 50 paper-based ICFs from Brazil at the end of the study. Although unfortunate, the removal of associated data was of limited impact because it mostly concerned participants included at the end of the study and very unlikely to attend a follow-up visit.

Comparison of dates of birth of the participants both written in the ICFs and entered in ODK Collect by facilitators provided insight into the consistency of data entry. Among the 3777 ICFs

with a known date of birth (52 missing and 59 with an estimated age only), 113 (2.99%) mismatches with form records were identified, 73.5% (83/113) of which were minor differences, such as an increment or a decrement of 1 year.

Discussion

Adapt and Reuse; Do Not Reinvent the Wheel

The information system of the Malakit study is a patchwork of existing open-source services (ie, ODK Collect and R packages) and commercial services (ie, Ona) as well as tools developed in-house, of which some are innovations and may be adapted to other contexts beyond interventional health research. In particular, we developed an Android app compatible with ODK Collect as a means to provide a dynamic user interface and improve the collection of fuzzy geographical data. We also developed an R package allowing data managers to retrieve and clean data captured with ODK Collect and that supports bidirectional encryption and decryption.

The development of the Malakit information system was guided by the needs and constraints of the project. According to the MDC manual of the US Global Development Lab, the design and setting of the Malakit study fit into the highly complex category for all three dimensions examined: survey, analysis, and local context [29]. In this situation, the manual advises the hiring of an external consultant or the development of internal capacity. In order to better adapt to the complex and iterative implementation of the project, we decided that the development of the information system and the data management would rely on in-house human resources and technical skills. We chose, however, to contract with an external company to ensure the quality and compatibility of the Malakit smartphone app, which was designed as an additional evaluation tool of the Malakit project [6]. This app can be considered as a separate information system and mHealth intervention; its complete description and evaluation will be the object of a separate paper.

Our strategy was to reuse existing mature technology and fill the gaps with custom and retro-engineered components adapted to specific needs. In the event that in-house development of new tools is an option, as in this project, one should be careful not to reinvent the wheel and should consider existing tools and focus on developing tools specifically tailored to the needs of the project [30,31]. In that respect, mature open-source ecosystems, such as ODK, allow for a trade-off between innovation, adaptation, and reuse of existing solutions. ODK Collect, along with ODK Aggregate and ODK Briefcase, has been widely used in other settings and modified to answer particular needs in some studies [32-38]. The use of R or Stata downstream of ODK has been implemented by other research teams with success; the MalakitR package is another contribution to this open ecosystem [32,39]. The portable dashboard was a prototype that will not be maintained because it relies, in part, on deprecated technology. However, it helped specify requirements for the external development of a similar tool for future field studies.

Safety and confidentiality of personal data are essential and should dissuade nonprofessional developers to build their own system from scratch, especially when online transfer of health-related data is at stake [40,41]. Open or interoperable alternatives to ODK, such as REDCap (Research Electronic Data Capture), Enketo, CommCare, or OpenMRS (medical record system), may be worth considering for data collection and monitoring [31,42-45]. No unique EDC solution would fit all the needs of a study; some authors even recommend using several EDC tools when relevant [46]. Selecting components of an EDC system is not easy, and both field experience and structured guidance are valuable [29,47,48]. Provided that frequent updates are made to keep up with the rapid evolution of technology, online decision tools, such as NOMAD (Humanitarian Operations Mobile Acquisition of Data) or Kopernik, may help in specifying one's needs and in finding an appropriate solution [49,50].

Strengths and Weaknesses: Lessons Learned From the Field

Our experience is another contribution to the evidence reported in the literature, in that health mediators can successfully collect complex data using MDC tools when provided with adequate training and supervision [51]. Training facilitators, first in groups and then individually on the field, proved beneficial to better adapt the MDC strategy and increase their confidence with the technology they used. This experience is in line with the conclusions and recommendations from other studies [31,36,38,52,53]. Field staff turnover occurred at several distribution sites during the 2 years of the study and required timely training sessions, including, but not limited to, data collection. On one occasion, the training was successfully delivered by an already-experienced facilitator, allowing the coordination team to later focus on building capacity on specific points in the questionnaires.

The information system was reliable and the quality of the data collected by facilitators was satisfactory, allowing for a robust analysis of the main results of the study [54]. The choice of tablets was eventually strengthened by the absence of loss,

damage, or battery failure, unlike that experienced in other studies [39]. A 7-inch screen, larger than a smartphone, allowed for the display of training material and was of great help for one sight-impaired facilitator, as reported by Dickinson et al [55]. Few technical issues were reported, few visits failed to be sent to the server, and virtually no visits lacked exploitable data. A significant number of visits required feedback from facilitators, but very few resulted in data correction. The audits of the ICFs found limited and minor mistakes in the data entry of dates of birth. Remote and field debriefings with facilitators aided by a portable dashboard web app greatly improved the monitoring of data and the detection of protocol issues or difficulties with the questionnaires. Feedback from the first follow-up visits helped bring major modifications to the follow-up questionnaire with a quick implementation, resulting in the integration of free comments from facilitators, which, in turn, helped with debriefing and contextualizing their issues.

Form testing is an essential precaution noted by other authors [39,46,52,56]. Knowing that losing any of the gold miners' time would be detrimental to their participation in the study, we put a lot of effort into testing and adapting the electronic forms according to the facilitators' feedback. This optimized the forms' design and usability. Representing the branching logic of questions with a flowchart was useful for clarifying the expected electronic behavior of questionnaires that were drafted on paper and for guiding test simulations. Building an XLSForm template also sped up translations and modifications of the form. All of these efforts contributed to the short duration of data entry by facilitators, as shown by the analysis of the form metadata generated by ODK Collect. This freed up time for the actual training or debriefing of participants during visits.

The advantages of EDC over paper questionnaires are well established, especially in the case of complex studies [34,55,57]. EDC suppresses the need for long and error-prone data entry and, thus, shortens the delay between data collection and analysis [58]. However, EDC may in some situations raise issues of trust between data collectors and participants [35,58]. In Malakit, the careful hiring of facilitators from the population of interest helped in that regard; trust of participants in both the facilitators and the investigators was key to the success of the intervention [7]. Still, paper was used to collect informed consent and was, thus, not totally eliminated from the Malakit study. The loss of one batch of 50 ICFs illustrates the hazards associated with a fully paper-based system, especially in a complex setting such as ours. Although the removal of associated data had no impact on the outcome measure (ie, correct kit use) and virtually all ICFs were retrieved and audited successfully, electronic alternatives may be worth implementing for future projects [59,60].

The use of anonymous ID cards was not efficient. Few participants came back with their card, and mix-ups between participants who had attended the same inclusion visit were occasionally detected in the data. Participants of the study trusted the facilitators with their identity and did not have a problem disclosing it again when they could not show a card. Such challenges in identifying study participants from hard-to-reach populations have been reported with ID cards [61]. Alternatives such as fingerprints or photographs may be

considered, but their acceptability in the gold miner population would require careful participatory evaluation and validation, as well as ethical and regulatory clearance [32,61].

Perspectives

The different tasks associated with the Malakit information system fit into a continuum between digital tools development, field supervision, and data management, which all require different levels of technical skills and time resources. These tasks could be achieved by a single person during the 2-year period of the study, in part owing to the low volume of data generated in our study when compared with other studies: less than 4000 participants were included in Malakit versus 25,000 and 280,000 participants according to Style et al and Marks et al, respectively [32,39]. For such larger studies, a team dedicated to data management, supervision, and system development should be set up [41,45]. One lesson learned from the field was the need for local supervisors fully dedicated to the research project. A solution to maintain more constant and reactive data supervision would be to delegate part of the process to local supervisors through capacity building [58].

Strategies to improve data collection directly from the mining areas could be evaluated using text messaging, instant messaging, or ODK Collect with Bluetooth data transfer [38,62]. The dashboard web app used for the Malakit study was a prototype that would only suit the specific needs of the supervision team. A new dashboard developed as a stand-alone Shiny app would better interface with the MalakitR package [63]. Setting up our own instance of ODK Central would help in complying more easily with French and European regulations regarding data protection and in using the R package ruODK

as an interface [32,64]. In the long run, ODK-X offers interesting perspectives for the management of longitudinal data [65,66].

The components of the Malakit information system can be useful as a whole or in part for research teams wishing to collect and monitor encrypted data in similar conditions as in our study: (1) remote inclusion sites with little access to internet and electricity, (2) data collected by people without experience in research, and (3) continuous data monitoring and quality control. The system can be implemented and managed by personnel with sufficient computer skills and knowledge of R, in close coordination with field workers and supervisors.

The information system described in this paper evolved into a simplified version for monitoring Malakit as a public health intervention in Suriname. It may contribute to a coherent and coordinated public health action in the region and eventually interface with existing cross-border surveillance systems of malaria [67].

Conclusions

The development of the information system for the Malakit project was a source of innovation that mirrored the inventiveness of the intervention itself. Unprecedented in this particular context, the development had to adapt iteratively to the constraints and different phases of the study. Some of the components are available for reuse in different research contexts. Our experience with the Malakit information system confirms that, provided that adequate care is brought to design, training, and supervision, health mediators are able to capture good-quality data to support the evaluation of a complex research study in a challenging environment.

Acknowledgments

The authors thank all facilitators from the Malakit project. Facilitators in Suriname include the following: Breno Otavio Barbosa, Isadora Batista dos Santos, Astrid Huur, Carla Pereira de Paulo, Fernando Silva Rodrigues Barbosa, and Nicholas Valente Ferreira. Facilitators in Brazil include the following: Samanta Braga, Salomao Brito, Alejandro Chavarro, André Da Silva Alcântara, Ronnie Elison Alves Sampaio, and Leonardo Villalba-Bassulto. The authors also thank Pierre Joubert (Parc Amazonien de Guyane); H el ene Hilderl, Aniza Fahrasmene, and Amandine Duclau (Cayenne Hospital); and the Open Data Kit community. Pictograms used in figures were designed by Lorena Salagre, Yo! Baba, Brennan Novax, Adnen Kadri, il Capitano, and Gregor Cresnar from the Noun Project. The R logo was reused according to the CC BY-SA 4.0 (Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International) license. The map of French Guiana included in the Onde app was adapted from S emhur, Wikimedia Commons, according to the CC BY-SA 3.0 (Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported) license.

Cayenne Hospital, as a study sponsor, directly managed most of the project funds. Half of the funding was provided by the European Regional Development Fund via the Interregional Amazon Cooperation Program 2014-2020. This was supplemented with self-funding from Cayenne Hospital, funds from the French Guiana Health Regional Agency, funds from the European Horizon 2020 Program, and in-kind contributions from the Suriname National Malaria Control Programme, as beneficiary of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; the Ministry of Health of Brazil; and the French Development Agency (Agence Française de Développement). The funding bodies played no part in the implementation and evaluation of the project.

Authors' Contributions

MD, MG, YL, MSM, SV, MN, AA, HH, PM, and AS conceived the study and wrote the protocol. YL, MG, LG, and MD designed and developed the information system. MG, YL, and LM performed field implementation and supervision and collected feedback with the help of JBM, HC, JHG, and SV. YL and MD wrote the first draft of the manuscript. MG, MSM, SV, AS, HH, AA, and MN reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of Interest

None declared.

Multimedia Appendix 1

Flowchart showing skip logic and branching of inclusion questionnaire.

[\[PDF File \(Adobe PDF File\), 130 KB-Multimedia Appendix 1\]](#)

Multimedia Appendix 2

Template XLS form used for inclusion questionnaire. XLS: Microsoft Excel spreadsheet.

[\[XLS File \(Microsoft Excel File\), 589 KB-Multimedia Appendix 2\]](#)

References

- Douine M, Lambert Y, Musset L, Hiwat H, Blume L, Marchesini P, et al. Malaria in gold miners in the Guianas and the Amazon: Current knowledge and challenges. *Curr Trop Med Rep* 2020 Mar 21;7(2):37-47. [doi: [10.1007/s40475-020-00202-5](https://doi.org/10.1007/s40475-020-00202-5)]
- 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 Jun 09;15(1):315 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12936-016-1367-6](https://doi.org/10.1186/s12936-016-1367-6)] [Medline: [27277831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27277831/)]
- Douine M, Mosnier E, Le Hingrat Q, Charpentier C, Corlin F, Hureau L, et al. Illegal gold miners in French Guiana: A neglected population with poor health. *BMC Public Health* 2017 Jul 17;18(1):23 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12889-017-4557-4](https://doi.org/10.1186/s12889-017-4557-4)] [Medline: [28716015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716015/)]
- Douine M, Lazrek Y, Blanchet D, Pelleau S, Chanlin R, Corlin F, et al. Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: A pathway towards artemisinin resistance. *J Antimicrob Chemother* 2018 Jan 01;73(1):231-239. [doi: [10.1093/jac/dkx343](https://doi.org/10.1093/jac/dkx343)] [Medline: [29045645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045645/)]
- Le Tourneau FM. Chercheurs d'Or - L'Orpillage Clandestin en Guyane Française. Paris, France: CNRS Éditions; Jul 02, 2020.
- Douine M, Sanna A, Galindo M, Musset L, Pommier de Santi V, Marchesini P, et al. Malakit: An innovative pilot project to self-diagnose and self-treat malaria among illegal gold miners in the Guiana Shield. *Malar J* 2018 Apr 10;17(1):158 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12936-018-2306-5](https://doi.org/10.1186/s12936-018-2306-5)] [Medline: [29631588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631588/)]
- Galindo MS, Lambert Y, Mutricy L, Garancher L, Bordalo Miller J, Gomes JH, et al. Setting-up a cross-border action-research project to control malaria in remote areas of the Amazon: Describing the birth and milestones of a complex international project (Malakit). *Malar J* 2021 May 11;20(1):216 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12936-021-03748-5](https://doi.org/10.1186/s12936-021-03748-5)] [Medline: [33975624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33975624/)]
- Moore GF, Audrey S, Barker M, Bond L, Bonell C, Hardeman W, et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *BMJ* 2015 Mar 19;350(mar19 6):h1258 [FREE Full text] [doi: [10.1136/bmj.h1258](https://doi.org/10.1136/bmj.h1258)] [Medline: [25791983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25791983/)]
- Galindo MS, Lambert Y, Mutricy L, Garancher L, Miller JB, Gomes JH, et al. Implementation of a novel malaria management strategy based on self-testing and self-treatment in remote areas in the Amazon (Malakit): Confronting a-priori assumptions with reality. *BMC Public Health* 2022 Apr 15;22(1):770 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12889-022-12801-0](https://doi.org/10.1186/s12889-022-12801-0)] [Medline: [35428230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35428230/)]
- Mosnier E, Garancher L, Galindo M, Djossou F, Moriceau O, Hureau-Mutricy L, et al. Paludisme en Guyane: Des projets de recherche opérationnelle originaux s'appuyant sur la santé communautaire. *Lett Infect* 2020 Apr 30:50-57.
- The kit. Malakit Project. URL: <https://www.malakit-project.org/kit/> [accessed 2022-04-28]
- Galaxy Tab A 7.0. Samsung. URL: <https://www.samsung.com/us/business/support/owners/product/galaxy-tab-a-7-0-wi-fi/> [accessed 2022-04-28]
- Collect data anywhere. ODK. URL: <https://getodk.org> [accessed 2022-04-28]
- Hartung C. Open Data Kit: Technologies for Mobile Data Collection and Deployment Experiences in Developing Regions [doctoral thesis]. Seattle, WA: University of Washington; 2012 Sep 13. URL: <https://digital.lib.washington.edu/443/researchworks/handle/1773/20748> [accessed 2020-12-21]
- General Data Protection Regulation (GDPR). URL: <https://gdpr-info.eu/> [accessed 2022-04-28]
- Ona. URL: <https://company.ona.io/> [accessed 2022-04-28]
- KoBoToolbox. URL: <https://kobotoolbox.org/> [accessed 2022-04-28]
- Form building tools. ODK Docs. URL: <https://docs.getodk.org/form-tools/> [accessed 2022-04-28]
- XLSForm.org. URL: <https://xlsform.org/en/> [accessed 2022-04-28]
- Lambert Y. MalakitR package. GitHub. URL: <https://github.com/ymlambert/malakit> [accessed 2022-04-28]
- The R Project for Statistical Computing. R Project. URL: <https://www.r-project.org/> [accessed 2022-04-28]
- RStudio. URL: <https://rstudio.com/> [accessed 2022-04-28]
- Ona JSON REST API endpoints. Ona API. URL: <https://api.ona.io/static/docs/index.html> [accessed 2022-04-28]
- ODK Briefcase. ODK Docs. URL: <https://docs.getodk.org/briefcase-intro/> [accessed 2022-04-28]
- Lambert Y. Decipher. GitHub. URL: <https://github.com/ymlambert/decipher> [accessed 2022-04-28]
- Security and privacy. ODK Docs. URL: <https://docs.getodk.org/security-privacy/> [accessed 2022-04-28]
- Vue.js. URL: <https://vuejs.org/> [accessed 2022-04-28]

28. The facilitators: Key people in the Malakit project. Malakit Project. 2020 Oct. URL: <https://www.malakit-project.org/the-facilitators-key-people-in-the-malakit-project/> [accessed 2022-04-28]
29. Satterlee E, McCullough L, Dawson M, Cheung K. Paper-to-Mobile Data Collection: A Manual. Washington, DC: US Global Development Lab, USAID; 2018 Oct 18. URL: https://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/Paper_to_Mobile_Data_Collection_Manual_1.0.pdf [accessed 2022-04-30]
30. Park JY, Kim DR, Haldar B, Mallick AH, Kim SA, Dey A, et al. Use of the data system for field management of a clinical study conducted in Kolkata, India. *BMC Res Notes* 2016 Jan 09;9:20 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s13104-015-1767-7](https://doi.org/10.1186/s13104-015-1767-7)] [Medline: [26749186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749186/)]
31. Labrique AB, Wadhvani C, Williams KA, Lamptey P, Hesp C, Luk R, et al. Best practices in scaling digital health in low and middle income countries. *Global Health* 2018 Nov 03;14(1):103 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12992-018-0424-z](https://doi.org/10.1186/s12992-018-0424-z)] [Medline: [30390686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390686/)]
32. Marks M, Lal S, Brindle H, Gsell PS, MacGregor M, Stott C, et al. Electronic data management in public health and humanitarian crises. Upgrades, scalability and impact of ODK. Research Square. Preprint posted online on August 12, 2020 [FREE Full text] [doi: [10.21203/rs.3.rs-52854/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52854/v1)]
33. Tom-Aba D, Olaleye A, Olayinka AT, Nguku P, Waziri N, Adewuyi P, et al. Innovative technological approach to Ebola virus disease outbreak response in Nigeria using the Open Data Kit and Form Hub technology. *PLoS One* 2015 Jun 26;10(6):e0131000 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0131000](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131000)] [Medline: [26115402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115402/)]
34. Maduka O, Akpan G, Maleghemi S. Using Android and Open Data Kit technology in data management for research in resource-limited settings in the Niger Delta region of Nigeria: Cross-sectional household survey. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017 Nov 30;5(11):e171 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.7827](https://doi.org/10.2196/mhealth.7827)] [Medline: [29191798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191798/)]
35. Naker K, Gaskell KM, Dorjravdan M, Dambaa N, Roberts CH, Moore DAJ. An e-registry for household contacts exposed to multidrug resistant TB in Mongolia. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020 Aug 12;20(1):188 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12911-020-01204-z](https://doi.org/10.1186/s12911-020-01204-z)] [Medline: [32787837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32787837/)]
36. Sivaraman S, Soni P. Leveraging technology for optimization of health survey research. *J Health Manag* 2019 Nov 25;21(4):571-581. [doi: [10.1177/0972063419884444](https://doi.org/10.1177/0972063419884444)]
37. Sharif B, Lundin RM, Morgan P, Hall JE, Dhadda A, Mann C, Welsh Digital Data Collection Platform Collaborators (see Appendix A). Developing a digital data collection platform to measure the prevalence of sepsis in Wales. *J Am Med Inform Assoc* 2016 Nov;23(6):1185-1189. [doi: [10.1093/jamia/ocv208](https://doi.org/10.1093/jamia/ocv208)] [Medline: [27094989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094989/)]
38. Kenny A, Gordon N, Downey J, Eddins O, Buchholz K, Menyon A, et al. Design and implementation of a mobile health electronic data capture platform that functions in fully-disconnected settings: A pilot study in rural Liberia. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020 Feb 22;20(1):39 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12911-020-1059-6](https://doi.org/10.1186/s12911-020-1059-6)] [Medline: [32087731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087731/)]
39. Style S, Beard BJ, Harris-Fry H, Sengupta A, Jha S, Shrestha BP, et al. Experiences in running a complex electronic data capture system using mobile phones in a large-scale population trial in southern Nepal. *Glob Health Action* 2017 Jun 14;10(1):1330858 [FREE Full text] [doi: [10.1080/16549716.2017.1330858](https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1330858)] [Medline: [28613121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613121/)]
40. Chow PI. Developing mental or behavioral health mobile apps for pilot studies by leveraging survey platforms: A do-it-yourself process. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020 Apr 20;8(4):e15561 [FREE Full text] [doi: [10.2196/15561](https://doi.org/10.2196/15561)] [Medline: [32310143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310143/)]
41. Katarahweire M, Bainomugisha E, Mughal KA. Data classification for secure mobile health data collection systems. *Dev Eng* 2020;5:100054. [doi: [10.1016/j.deveng.2020.100054](https://doi.org/10.1016/j.deveng.2020.100054)]
42. Ruth CJ, Huey SL, Krisher JT, Fothergill A, Gannon BM, Jones CE, et al. An electronic data capture framework (ConnEDCt) for global and public health research: Design and implementation. *J Med Internet Res* 2020 Aug 13;22(8):e18580 [FREE Full text] [doi: [10.2196/18580](https://doi.org/10.2196/18580)] [Medline: [32788154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788154/)]
43. Harris-Fry H, Beard BJ, Harrison T, Paudel P, Shrestha N, Jha S, et al. Smartphone tool to collect repeated 24 h dietary recall data in Nepal. *Public Health Nutr* 2017 Aug 31;21(2):260-272. [doi: [10.1017/s136898001700204x](https://doi.org/10.1017/s136898001700204x)]
44. Leal Neto OB, Loyo R, Albuquerque J, Perazzo J, Barbosa V, Barbosa CS. Using mobile technology to conduct epidemiological investigations. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015 Feb;48(1):105-107 [FREE Full text] [doi: [10.1590/0037-8682-0181-2014](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0181-2014)] [Medline: [25860475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25860475/)]
45. Blumenberg C, Barros AJD. Electronic data collection in epidemiological research. The use of REDCap in the Pelotas birth cohorts. *Appl Clin Inform* 2016 Jul 13;7(3):672-681 [FREE Full text] [doi: [10.4338/ACI-2016-02-RA-0028](https://doi.org/10.4338/ACI-2016-02-RA-0028)] [Medline: [27453034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453034/)]
46. Comulada WS, Tang W, Swendeman D, Cooper A, Wacksman J, Adolescent Medicine Trials Network (ATN) CARES Team. Development of an electronic data collection system to support a large-scale HIV behavioral intervention trial: Protocol for an electronic data collection system. *JMIR Res Protoc* 2018 Dec 14;7(12):e10777 [FREE Full text] [doi: [10.2196/10777](https://doi.org/10.2196/10777)] [Medline: [30552083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552083/)]
47. Steinberg M, Schindler S, Klan F. Software solutions for form-based, mobile data collection - A comparative evaluation. In: Proceedings of the Datenbanksysteme für Business, Technologie und Web - Workshop. Gesellschaft für Informatik. 2019 Presented at: Datenbanksysteme für Business, Technologie und Web - Workshop. Gesellschaft für Informatik; March 4-8, 2019; Rostock, Germany p. 135-144 URL: <https://dl.gi.de/bitstream/handle/20.500.12116/21824/LNI-P-290-BTW2019-Workshopband.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [doi: [doi:10.18420/btw2019-ws-14](https://doi.org/10.18420/btw2019-ws-14)]

48. King C, Hall J, Banda M, Beard J, Bird J, Kazembe P, et al. Electronic data capture in a rural African setting: Evaluating experiences with different systems in Malawi. *Glob Health Action* 2014 Oct 30;7(1):25878 [FREE Full text] [doi: [10.3402/gha.v7.25878](https://doi.org/10.3402/gha.v7.25878)] [Medline: [25363364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25363364/)]
49. Humanitarian Operations Mobile Acquisition of Data (NOMAD). Elrha. URL: <https://www.elrha.org/project/humanitarian-operations-mobile-acquisition-data-nomad/> [accessed 2022-04-28]
50. Impact Tracker Tech. Kopernik. URL: <http://impacttrackertech.kopernik.info/> [accessed 2022-04-28]
51. Braun R, Catalani C, Wimbush J, Israelski D. Community health workers and mobile technology: A systematic review of the literature. *PLoS One* 2013 Jun;8(6):e65772 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0065772](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065772)] [Medline: [23776544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23776544/)]
52. Shiferaw S, Workneh A, Yirgu R, Dinant G, Spigt M. Designing mHealth for maternity services in primary health facilities in a low-income setting - Lessons from a partially successful implementation. *BMC Med Inform Decis Mak* 2018 Nov 12;18(1):96 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12911-018-0704-9](https://doi.org/10.1186/s12911-018-0704-9)] [Medline: [30419891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419891/)]
53. Webster-Smith M, Paulding C, Burnett S, Jeffs L, Ismail D, McNamara C, et al. Implementing electronic data capture (EDC) training for site staff. In: *Proceedings of the 3rd International Clinical Trials Methodology Conference. 2015 Presented at: The 3rd International Clinical Trials Methodology Conference; November 16-17, 2015; Glasgow, UK p. P41* URL: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1745-6215-16-S2-P41.pdf> [doi: [10.1186/1745-6215-16-s2-p41](https://doi.org/10.1186/1745-6215-16-s2-p41)]
54. Douine M, Lambert Y, Galindo M, Mutricy L, Sanna A, Peterka C, et al. Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: Results of Malakit, an international multicentric intervention research project. *Lancet Reg Health Am* 2021 Dec;4:100047. [doi: [10.1016/j.lana.2021.100047](https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100047)]
55. Dickinson FM, McCauley M, Madaj B, van den Broek N. Using electronic tablets for data collection for healthcare service and maternal health assessments in low resource settings: Lessons learnt. *BMC Health Serv Res* 2019 May 27;19(1):336 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12913-019-4161-7](https://doi.org/10.1186/s12913-019-4161-7)] [Medline: [31133032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133032/)]
56. Mugisha A, Krumsvik O, Tylleskar T, Babic A. Data collectors' design preferences for mobile electronic data capturing forms. In: Hasman A, Gallos P, Liaskos J, Househ MS, Mantas J, editors. *Data, Informatics and Technology: An Inspiration for Improved Healthcare*. Amsterdam, the Netherlands: IOS Press BV; 2018:93-96.
57. Ley B, Rijal KR, Marfurt J, Adhikari NR, Banjara MR, Shrestha UT, et al. Analysis of erroneous data entries in paper based and electronic data collection. *BMC Res Notes* 2019 Aug 22;12(1):537 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s13104-019-4574-8](https://doi.org/10.1186/s13104-019-4574-8)] [Medline: [31439025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439025/)]
58. Stover B, Lubega F, Namubiru A, Bakengesa E, Luboga SA, Makumbi F, et al. Conducting a large public health data collection project in Uganda: Methods, tools, and lessons learned. *J Res Pract* 2018;14(1):M1 [FREE Full text] [Medline: [30057632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057632/)]
59. De Sutter E, Zaçe D, Boccia S, Di Pietro ML, Geerts D, Borry P, et al. Implementation of electronic informed consent in biomedical research and stakeholders' perspectives: Systematic review. *J Med Internet Res* 2020 Oct 08;22(10):e19129 [FREE Full text] [doi: [10.2196/19129](https://doi.org/10.2196/19129)] [Medline: [33030440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33030440/)]
60. Skelton E, Drey N, Rutherford M, Ayers S, Malamateniou C. Electronic consenting for conducting research remotely: A review of current practice and key recommendations for using e-consenting. *Int J Med Inform* 2020 Nov;143:104271 [FREE Full text] [doi: [10.1016/j.ijmedinf.2020.104271](https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2020.104271)] [Medline: [32979650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979650/)]
61. Kaewkungwal J, Apidechkul T, Jandee K, Khamsiriwatchara A, Lawpoolsri S, Sawang S, et al. Application of mobile technology for improving expanded program on immunization among highland minority and stateless populations in northern Thailand border. *JMIR Mhealth Uhealth* 2015 Jan 14;3(1):e4 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.3704](https://doi.org/10.2196/mhealth.3704)] [Medline: [25589367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589367/)]
62. Ullrich L, Khoudary H. *WhatsApp Surveying Guide: Lessons Learnt From Two Qualitative WhatsApp Surveys in Lebanon*. New York, NY: United Nations Development Programme; 2018. URL: <https://data2.unhcr.org/en/documents/details/67580> [accessed 2022-04-30]
63. COVAIL (GoSecure). Photon package. GitHub. URL: <https://github.com/ColumbusCollaboratory/photon> [accessed 2022-04-28]
64. Mayer FW. ruODK: An R client for the ODK central API. Zenodo. 2021. URL: <https://zenodo.org/record/5559164> [accessed 2022-04-28]
65. ODK-X. URL: <https://odk-x.org/> [accessed 2022-04-28]
66. Brunette W, Sudar S, Sundt M, Larson C, Beorse J, Anderson R. Open Data Kit 2.0: A services-based application framework for disconnected data management. In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference on Mobile Systems, Applications, and Services*. New York, NY: Association for Computing Machinery; 2017 Presented at: The 15th Annual International Conference on Mobile Systems, Applications, and Services; June 19-23, 2017; Niagara Falls, NY p. 440-452. [doi: [http://dx.doi.org/10.1145/3081333.3081365](https://dx.doi.org/10.1145/3081333.3081365)]
67. Saldanha R, Mosnier É, Barcellos C, Carbanar A, Charron C, Desconnets J, et al. Contributing to elimination of cross-border malaria through a standardized solution for case surveillance, data sharing, and data interpretation: Development of a cross-border monitoring system. *JMIR Public Health Surveill* 2020 Sep 01;6(3):e15409 [FREE Full text] [doi: [10.2196/15409](https://doi.org/10.2196/15409)] [Medline: [32663141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663141/)]

Abbreviations

CAAE: Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CC BY-SA 3.0: Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported
CC BY-SA 4.0: Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International
CMWO: Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek
EDC: electronic data capture
ICF: informed consent form
MDC: mobile data collection
mHealth: mobile health
MRS: medical record system
ODK: Open Data Kit
RDT: rapid diagnostic test
REDCap: Research Electronic Data Capture
XLS: Microsoft Excel spreadsheet
XLSForm: form standard used for the authoring of forms in a spreadsheet

Edited by A Mavragani; submitted 22.04.21; peer-reviewed by A Göritz, MDG Pimentel, I Mircheva, KM Kuo; comments to author 17.10.21; revised version received 09.12.21; accepted 06.01.22; published 16.06.22

Please cite as:

Lambert Y, Galindo M, Suárez-Mutis M, Mutricy L, Sanna A, Garancher L, Cairo H, Hiwat H, Bordalo Miller J, Gomes JH, Marchesini P, Adenis A, Nacher M, Vreden S, Douine M

Tailoring Mobile Data Collection for Intervention Research in a Challenging Context: Development and Implementation in the Malakit Study

JMIR Form Res 2022;6(6):e29856

URL: <https://formative.jmir.org/2022/6/e29856>

doi: [10.2196/29856](https://doi.org/10.2196/29856)

PMID:

©Yann Lambert, Muriel Galindo, Martha Suárez-Mutis, Louise Mutricy, Alice Sanna, Laure Garancher, Hedley Cairo, Helene Hiwat, Jane Bordalo Miller, José Hermenegildo Gomes, Paola Marchesini, Antoine Adenis, Mathieu Nacher, Stephen Vreden, Maylis Douine. Originally published in JMIR Formative Research (<https://formative.jmir.org>), 16.06.2022. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in JMIR Formative Research, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <https://formative.jmir.org>, as well as this copyright and license information must be included.

4.2. Axe 2 – *Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: results of Malakit, an international multicentric intervention research project.*

Ce deuxième article a été publié en décembre 2021 dans le *Lancet Regional Health – Americas*. Il présente les premiers résultats de l'évaluation de l'efficacité et de l'impact de Malakit. Les informations supplémentaires accompagnant cet article ainsi que des analyses complémentaires sont présentées en Annexe 4.

Faisant partie de la famille du *Lancet*, journal de référence dans le domaine de la recherche en santé, le journal *Lancet Regional Health – Americas* se décrit comme « *une voix pour les Amériques* » afin de promouvoir l'avancement des pratiques cliniques et des politiques de santé publique sur le continent Américain. L'amélioration de l'accès au diagnostic et au traitement recommandé du paludisme pour les orpailleurs en Guyane, principe fondateur de l'intervention Malakit, s'inscrit ainsi complètement dans la vocation des journaux *Lancet Regional Health* qui « *visent à promouvoir la qualité et l'accès aux soins de santé dans toutes les régions du monde* ». Ainsi, la publication des principaux résultats de l'évaluation de Malakit dans ce journal permet de toucher un public généraliste dans le domaine de la recherche et de la pratique santé, à l'échelle régionale et internationale, et de contribuer ainsi à la diffusion de l'intervention.

Les résultats présentés dans cet article ont également été communiqués à l'occasion de conférences scientifiques (Symposium international à Paramaribo en avril 2022, Journées des jeunes soignants de Guyane en mai 2022, *PAVE Regional meeting* en novembre 2022) mais également auprès du grand public comme à la demande de la mairie de Macouria à l'occasion de la journée mondiale du paludisme en avril 2023. Par ailleurs, le documentaire réalisé en 2020 sur l'intervention Malakit a obtenu une mention spéciale à l'édition 2022 du festival du film « Santé pour Tous » de l'OMS, contribuant également à la diffusion internationale des résultats du projet de recherche.

Communications :

Lambert Y. *Malakit : An innovative strategy to control malaria on illegal gold mining sites in French Guiana.* WHO NIPD-TDR-WSH Workshop; 2021.

Lambert Y, Galindo M, Sanna A, Mutricy L, Jimeno Maroto I, Nacher M, *et al.* *Evaluation de l'efficacité et de l'impact de Malakit, intervention de lutte contre le paludisme sur le plateau des Guyanes, 2018-2020.* 5e Journée des travaux scientifiques des jeunes soignants de Guyane; 2022; Cayenne.

Lambert Y, Douine M, Sanna A, Galindo M, Jimeno Maroto I, Plessis L, *et al.* *Malakit & Curema: malaria control interventions tailored to mobile gold miners in the Guiana Shield*. PAVE Regional meeting 2022; 2022.

Lambert Y. *Retour d'expérience sur un projet de lutte contre le paludisme : MALAKIT*. Conférence sur le paludisme; 2023; Ville de Macouria, Guyane.

Lambert Y, Galindo M. *The Malakit project: Implementation and outcomes*. World Malaria Day; 2023; Heidelberg University.



Contents lists available at ScienceDirect

The Lancet Regional Health - Americas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lana

Research paper

Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: results of Malakit, an international multicentric intervention research project.



Maylis Douine^{1,2,*}, Yann Lambert¹, Muriel Suzanne Galindo¹, Louise Mutricy¹, Alice Sanna³, Cassio Peterka⁴, Paola Marchesini⁴, Helene Hiwat⁵, Mathieu Nacher^{1,2}, Antoine Adenis^{1,2}, Magalie Demar^{2,6}, Lise Musset⁷, Yassamine Lazrek⁷, Hedley Cairo⁵, Jane Bordalo Miller⁸, Stephen Vreden⁹, Martha Suarez-Mutis¹⁰

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

² TBIP, Université de Guyane, Cayenne, French Guiana

³ Regional Health Agency of French Guiana, Cayenne, French Guiana

⁴ Malaria Group/ Coordination for the Surveillance of Zoonoses and Vector Transmission Diseases/ Ministry of Health, Brazil, Brasilia, Brazil

⁵ National Malaria Programme of Suriname, Paramaribo, Suriname

⁶ University laboratory of parasitology and mycology, Cayenne Hospital, Cayenne, French Guiana

⁷ Laboratoire de parasitologie, parasitologie, National Reference Center for malaria, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, French Guiana

⁸ DPAC-Fronteira non-profit, Oiapoque, Brazil

⁹ Foundation for the Advancement of Scientific Research in Suriname, Paramaribo, Suriname

¹⁰ Parasitic Disease Laboratory, Instituto Oswaldo Cruz, Foundation Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 May 2021

Revised 28 July 2021

Accepted 3 August 2021

Available online 4 September 2021

Keywords:

mobile population

malaria control

self-diagnosis

self-treatment

quasi-experimental design

interventional research

Amazon forest

Americas

vulnerable population

ABSTRACT

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

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

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

Interpretation: This innovative international project showed that people with low education can correctly self-manage their malaria symptoms. This strategy could be integrated in the malaria control programs of the countries involved and considered in other regions with residual malaria in remote areas.

Funding: This project was funded by the European Union, the Global Fund, Brazil MoH, Cayenne Hospital and FG Health Regional Agency.

Editor's note: This translation in French was submitted by the authors and we reproduce it as supplied. It has not been peer reviewed. Our editorial processes have only been applied to the original abstract in English, which should serve as reference for this manuscript. The Lancet Group takes a neutral position with respect to territorial claims in published maps and institutional affiliations.

Contexte: Les chercheurs d'or illégaux sont actuellement un réservoir clé du paludisme en Guyane, avec un risque d'émergence de résistance lié à une mauvaise utilisation des combinaisons thérapeutiques à

* Corresponding author: Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane, Inserm 1424, Cayenne Hospital, Avenue des Flamboyants, BP, 97306 Cayenne, +594 594 39 53 88
E-mail address: Maylis.douine@ch-cayenne.fr (M. Douine).

base d'artémisinine (ACT). L'isolement de ces sites miniers clandestins et des contraintes réglementaires entravent leur accès aux soins.

Méthodes: Un projet de recherche opérationnelle quasi-expérimental (Malakit) a été mis en œuvre aux frontières de la Guyane avec le Brésil et le Suriname. Il visait à déterminer l'efficacité de la distribution de kits d'autodiagnostic et d'autotraitement à des orpailleurs illégaux, après une formation adaptée, dans des zones stratégiques transfrontalières. L'évaluation s'est appuyée sur des questionnaires lors des visites d'inclusion et de suivi, et sur des enquêtes pré/post intervention. L'indicateur principal était la proportion de personnes déclarant avoir utilisé une ACT certifiée après un diagnostic positif de paludisme. Les indicateurs secondaires reposaient sur l'adhérence aux traitements antipaludiques, l'utilisation des kits et l'impact sur l'épidémiologie du paludisme.

Résultats: La proportion de patients déclarant une utilisation d'ACT certifiée après un diagnostic positif a augmenté après l'intervention (OR 1,8, 95%CI [1,1-3,0]). D'avril 2018 à mars 2020, 3 733 personnes ont participé à l'intervention. Le kit a été utilisé correctement par 71,7% [65,8-77,7] des 223 personnes revues en visites de suivi ayant déclaré avoir utilisé un malakit. Aucun événement indésirable grave lié à une mauvaise utilisation du malakit n'a été signalé. L'intervention semble avoir accéléré la diminution de l'incidence du paludisme dans la région de 42,9%.

Interprétation: Ce projet international innovant a montré que les personnes ayant un faible niveau d'éducation peuvent se prendre en charge par eux-mêmes pour des symptômes de paludisme. Cette stratégie pourrait être intégrée dans les programmes de lutte contre le paludisme des pays impliqués et envisagée dans d'autres régions où du paludisme résiduel persiste dans des zones isolées.

Financement: Ce projet a été financé par l'Union Européenne, le Fonds Mondial, le Ministère de la santé du Brésil, le Centre Hospitalier de Cayenne et l'Agence Régionale de Santé de Guyane.

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Research in context

Evidence before study

Previous studies showed that illegal gold miners in French Guiana are key hosts for malaria. To propose an adapted response, we searched PubMed, Scopus and Google Scholar from 2000 to 2016 for interventional research on malaria control and/or elimination strategies in remote settings. We used the terms “malaria”, “control strategies”, “elimination strategies”, “vulnerable population”, “mobile population”, “remote areas”, “hard-to-reach population”. We read recommendations for malaria control and elimination from WHO/PAHO. We found that the malaria control strategies recommended by WHO or specific interventions tested for residual malaria described in the literature could not be implemented within the context of illegal gold miners in the Amazon forest of French Guiana due to regulatory, security and geographical reasons. One study in 2008 assessed self-diagnosis and self-treatment among expatriates being more than 24h from a medical center. The good results of this study concerning employees of an oilfield company with telephone medical assistance 7/7 could not be extrapolated to our study population which is administratively and socially precarious, low-educated, and very isolated. We decided to implement a strategy called Malakit based on the distribution of kits for self-diagnosis and self-treatment for malaria, with an adapted training relying on drawings and videos specifically developed for the population of illegal gold miners working in FG.

Added value of the study

This study was the first one assessing the use of self-diagnosis and self-treatment among a mobile, difficult-to-reach, and low-educated population in a cross-border area shared by three countries. It shows that this strategy is effective even in this challenging context of the Amazon forest and vulnerable population. The kits are reportedly well-used, with an impact on changing behavior in case of malaria symptoms and on malaria incidence in the region.

Implications of all the available evidence

These results showed that such a strategy challenges the health worker-patient paradigm. This could be adapted for use in other settings facing uncontrolled or residual malaria in mobile and difficult-to-reach populations. It could be a new tool in the box of malaria control strategies for specific residual malaria and thus reach the goal advocated by WHO to reduce incidence and mortality by 90% in 2030.

1. Introduction

The ten thousand or so illegal gold miners – mostly garimpeiros from Brazil – working in the French Guianese Amazon forest live in difficult conditions and face numerous health hazards [1]. Practicing an illegal activity, in a protected territory, without legal status, in remote areas and targeted by concomitant military operations in this French territory, access to care is difficult for them. Malaria is highly prevalent and, in this high transmission context, often asymptomatic [2,3]. The large use of under-the-counter (UTC) drugs (52%) has raised concerns about the risk of emergence of artemisinin-resistant *P. falciparum* which would compromise malaria treatment options [4,5]. This population of cross-border migrants typically represents a classical obstacle to malaria elimination – the solution to avert the rise of artemisinin-resistance [6,7]. Furthermore, garimpeiros' mobility increases the risk of propagating malaria in the region, with reintroduction or recurrence of epidemics in areas where malaria was controlled. The most recent World Health Organization Global technical strategy for Malaria aims to reduce incidence and mortality by 90% between 2016 and 2030 [8]. To do so, anyone at risk of malaria should have access to diagnosis and treatment within 48 hours. For mobile, isolated or cross-border populations, such as clandestine garimpeiros in French Guiana (FG), this is often a challenge because the mines are up to six days on foot or canoe from health

centers. However, if we aim to eliminate malaria in the region, it is crucial to focus on this elusive population which perpetuates most of the malaria transmission.

Facing regulatory, geographical, political and security issues, management of malaria cases directly on mining sites through health professional or community health workers cannot be implemented in FG [7,9]. To escape this deadlock, numerous discussions among health institutions and scientific partners from FG, Brazil and Suriname have led to the Malakit project based on the distribution of kits for self-diagnosis and self-treatment of Plasmodium infections – a paradigm-shift from traditional passive detection and treatment. Since gold miners are a mobile population across the Guiana Shield, kit distribution sites were implemented in staging areas at the Brazil-FG and Suriname-FG borders. A strong partnership with Brazil and Suriname was developed involving scientists, non-profit organizations, and local and national malaria control programs [10].

This new strategy was implemented as an intervention research project in order to evaluate its effectiveness, participant's responsiveness and safety. This article details the main results of this two-year project and its relevance to other contexts.

2. Material and methods

2.1. Study design

Malakit is an international and multicentric interventional study sponsored by Cayenne Hospital with a quasi-experimental design, based on a single group intervention and an independent pre/post evaluation including participants regardless their participation or non participation in the malakit intervention [11]. These cross-sectional surveys before and after the Malakit intervention ("pre/post intervention surveys") assessed behavior and malaria prevalence among gold miners sampled by snow-ball effect at the staging areas where garimpeiros entered French Guiana from Brazil and Suriname (Figure 1). Independently, inclusions in the Malakit intervention and follow-up visits were performed overall from April 2018 to March 2020, with a progressive roll-out in the five inclusion sites located at staging areas for gold miners. Table 1 describes the design, inclusion criteria, main outcomes and data collection; the methodology has been previously published [9,10,12] and further details are available at www.malakit-project.org.

2.2. Study population

The study population consisted of individuals working in illegal gold mines in French Guiana regardless of the nature of their activity (seller, cook, gold miner...) estimated at 10,000 persons [13].

Each stage of the project (pre-intervention survey / intervention / post-intervention survey) included independent samples from the same study population.

2.3. The malakit and its associated-training

The kits contained three rapid diagnostic tests (RDT) CareStart™ Malaria pLDH(Pan) (detecting the four species without distinction) with one complete treatment consisting of artemether-lumefantrine 20mg/120mg (AL) and a single dose of primaquine (15 mg). In the region, AL treatment is efficient on both *P. falciparum* malaria and *P. vivax* malaria attacks. The single dose of primaquine was added to decrease the transmission of *P. falciparum*, the predominant Plasmodium species at the time of Malakit implementation [2]. This RDT was chosen because of its stability at up to 40°C given that the average temperature range in the Amazon is 25-27°C [10]. The kit was given to participants after they gave written informed consent and received forty-minutes

training to ensure that they understood how to use the kit and how to make a RDT that they had to do by themselves in front of the facilitator. They were also informed about the two endemic Plasmodium species in FG and of the possibility of relapses in the case of *P. vivax* infection. Training tools such as videos, drawings (printed directly on the kit's plastic pouch), and a smartphone application were developed to improve the proper use of the kits by the participants [10,14]. Passive follow-up was then conducted, with participants returning at their convenience after using, losing or donating the kit to obtain a new one [10]. During these follow-up visits, questionnaires assessed the correct use of the kit (handling, RDT performed before taking the treatment, RDT result interpretation...).

2.4. Objectives and evaluation criteria

The first objective of the project was to evaluate if the strategy led to an increase of a reported appropriate behavior in case of malaria symptoms, defined as using a certified ACT after a positive malaria test by using a kit or turning to the health system. It was assessed by the pre/post intervention surveys.

- The last malaria episodes, before or after the Malakit implementation, were classified according to Suppl. Mat. 1.
- Data on the behavior during the last malaria episode was derived from the question "what did you do during your last episode of malaria symptoms?". Given the mixed care pathways, we took into consideration the first action taken. Health-seeking behavior was thus classified into four groups: i) use of self-medication with UTC drugs; ii) care sought in a health center/hospital (in any country); iii) use of a malakit; iv) other: traditional plant-based remedies, treatment of symptoms only, or no memory about the behavior.

Secondary objectives (detailed in Table 1) were to assess intervention coverage, changes in adherence to antimalarial, knowledge and practice of kit use, impact on malaria epidemiology (prevalence and incidence), and participant safety.

- Good treatment adherence was assessed by the pre/post intervention surveys and was defined as having taken the whole antimalarial course received.
- Knowledge of kit use was assessed by asking Malakit participants included in the post-intervention surveys to redo a RDT in front of the interviewer and to explain how to follow the treatment.
- A correct malakit use was defined as having taken the whole medication in three days after a positive RDT or no antimalarial after a negative RDT according to data obtained during follow-up visits of participants to the Malakit intervention. The malaria prevalence in the pre/post surveys was assessed by multiplex real-time PCR derived from Shokoples et al. [15], to take into account the submicroscopic carriers, which were predominant in the pre-intervention surveys [2]. The detection threshold was of one parasite/μl of blood for the five species of malaria, after DNA extraction of 200μl of whole blood with QIAamp® DNA kit (Qiagen).
- The impact on malaria incidence in the region was assessed by using data from the surveillance systems of Brazil and Suriname.
- Safety follow-up was implemented to monitor potential adverse events (data collection process presented in Suppl. Mat. 2).

An independent Data Safety Monitoring Board (DSMB) was created to advise the sponsor on safety of the intervention during the project. The four international malaria experts gathered once a year to assess the data and the reports produced by the project coordination team.

Table 1
Design, main outcomes and inclusion criteria of Malakit intervention and pre/post intervention surveys, French Guiana –Brazil-Suriname, 2015-2020

	Pre intervention survey	Post intervention survey	Malakit intervention
Aim	To evaluate the effectiveness of the Malakit intervention strategy		To assess the use of the kits by the study participants
Inclusion sites	Gold miners staging areas* located along the Brazilian and Surinamese border of French Guiana		Five distributions sites located in the gold miners staging areas along the two borders and in Paramaribo (capital of Suriname)
Investigating center	<ul style="list-style-type: none"> • Surinamese border: Centre d'Investigation Clinique (CIC) Antilles-Guyane, Inserm 1424, CH Cayenne, FG • Brazilian border: Foundation Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brazil 		Sponsor: CIC Inserm 1424, CH Cayenne Principal Investigator (PI) in FG: Dr Douine (CIC) PI in Suriname: Dr Vreden (SWOS Foundation) PI in Brazil: Dr Suarez-Mutis (Fiocruz)
Data collectors	One physician, one nurse and one facilitator		Nine Malakit facilitators
Roll-out	<ul style="list-style-type: none"> • Surinamese border: January to June 2015 • Brazilian border: May-June and October-November 2018 	October-December 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Surinamese border: April 2018-March 2020 • Brazilian border: October 2018- March 2020
Population	People that work on the illegal gold mining sites in French Guiana		
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Be 18 years old or more (16 on the Brazilian border) • Work or accompany someone on a clandestine gold mining site in French Guiana • Be out of the forest for less than 7 days • Give a written consent 		<ul style="list-style-type: none"> • Be 15 years old or more • Intend to work or accompany someone on a clandestine gold mining site in French Guiana
Types of data	Cross-sectional data		Longitudinal data
	Initial data to estimate the indicators before Malakit	Final data to estimate the indicators after Malakit	Data collected at inclusion and follow-up visits as part of the monitoring of the intervention
Data collection	Questionnaires were administered by the facilitators for socio-economic data and behavior during the last malaria episode. They were collected on paper or with the help of tablets that transferred the anonymized data to a secure online database, Clinsight. A venous blood sample was taken for each participant to perform a PCR-Plasmodium at the Pasteur Institute of FG. A RDT was performed on site and participants who tested positive were referred to the nearest health facility for confirmation by microscopy, notification and treatment.		During each visit, facilitators administered a questionnaire and filled out the electronic form with the open-source ODK Collect application on Android tablets. Each completed questionnaire generated a record that was immediately encrypted and sent to a server managed by Ona when an Internet connection was available. Data retrieval, decryption, and aggregation were performed using a specifically developed R package. The data collected by the facilitators was subjected to a real-time validation process by the sponsor's supervisory team to verify its quality.
Main outcome	Difference between the proportion of participants who reported appropriate behavior (i.e., using a certified ACT after a positive malaria test by using a kit or turning to the health system) before/after the Malakit intervention.		
Secondary outcomes	Coverage of the study population by the intervention <ul style="list-style-type: none"> • proportion of participants in the post intervention survey who were included in the Malakit intervention 		Number of kits distributed
	Difference of treatment adherence before/after the intervention and according to the behavior <ul style="list-style-type: none"> • proportion of good treatment adherence in the pre/post intervention surveys assessed by questionnaire Ability to perform self-RDT and knowledge about malaria treatment for participants included in the Malakit intervention <ul style="list-style-type: none"> • realization of a RDT themselves in front of the facilitator • questionnaire about malaria treatment Modification of Plasmodium-PCR prevalence pre/post the Malakit intervention <ul style="list-style-type: none"> • assessed by multiplex real-time PCR derived from Shokoples et al. [14] Reported adverse events <ul style="list-style-type: none"> • notification detailed in Suppl. Mat. 2 		Proportion of the kit users included in the Malakit intervention, who used their kit correctly during the first episode of malaria symptoms reported on the last follow-up visit <ul style="list-style-type: none"> • defined as having taken the whole medication (Artemether-lumefantrine) in three days after a positive RDT or no antimalarial after a negative RDT Proportion of Malakit participants who acquired a kit before inclusion <ul style="list-style-type: none"> • assessed by questionnaire
	Impact on malaria epidemiology in the region <ul style="list-style-type: none"> • modeling based on data from passive surveillance systems of Brazil and Suriname 		
Ethics and regulation	<ul style="list-style-type: none"> • in Brazil: Approval from the Fiocruz Ethics Committee (Opinion Number 2.560.415) • in Suriname: Approval from the CMWO (Commissie voor Mensgebonden Wetenschappelijk Onderzoek) (Opinion Number VG10-14) • in France: Approval from INSERM Ethics Evaluation Committee (No. 14-187 of 09.12.2014) 	<ul style="list-style-type: none"> • in Brazil: Approval from the Fiocruz Ethics Committee (Opinion Number 2.560.415) • in Suriname: Approval from the CMWO (Opinion Number DVG-738) 	<ul style="list-style-type: none"> • in Brazil: Approval from the Fiocruz Ethics Committee (Opinion Number 2.831.534) • in Suriname: Approval from the CMWO (Opinion Number VG 25-17)

* staging areas are specific neighborhoods in border towns or small informal settlements located on border rivers where gold miners come to rest, buy supplies or sell their gold.



Figure 1. Inclusion sites for pre/post intervention surveys and malakit intervention, at the borders of French Guiana with Brazil and Suriname, 2015-2020

2.5. Analyses

We presented categorical variables as frequencies and proportions, and continuous variables as median and interquartile range. Comparisons used chi2 or student tests, respectively.

Longitudinal data collected at follow-up visits during the intervention was used to assess appropriate kit use. Some participants

reported several kit use events (i.e. performing an RDT and/or using AL from a kit), the indicator of correct kit use was thus calculated by participant and by kit use event. For each participant, the first kit use event of the most recent visit was selected to ensure that the participant had a complete kit before use. Three levels of analysis were conducted, in order of thoroughness: raw analysis, intermediate analysis, 'per protocol' analysis (Suppl. Mat. 3).

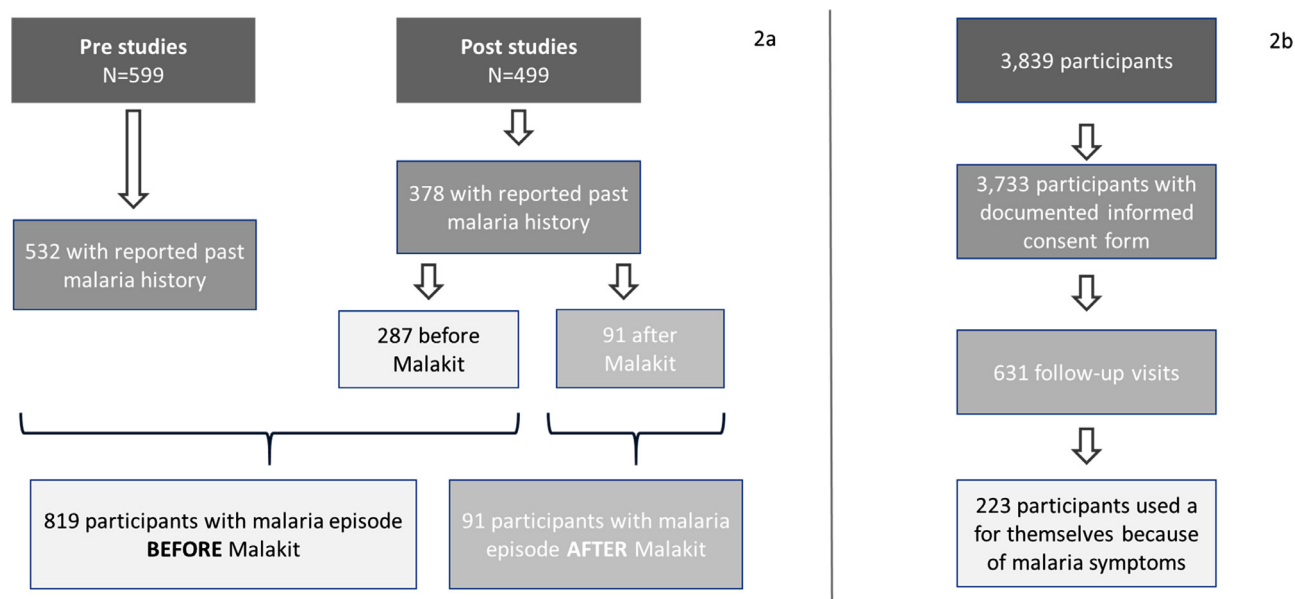


Figure 2. Flow chart of participants to pre/post intervention surveys (2a) and to Malakit intervention (2b)

For cross-sectional data, the comparison of the main indicator before and after the intervention was based on the odds-ratio calculated by univariate unconditional logistic regression.

After collection of data from the surveillance systems of Brazil and Suriname for January 2015– March 2020, an interrupted time series (ITS) analysis was performed to evaluate the intervention's impact on malaria cases imported from French Guiana to Suriname and to Brazil during this period [16]. The monthly average temperature in Cayenne was used as a proxy to account for regional seasonality. The ITS model was constructed as a segmented linear regression before and after the Malakit intervention, without immediate effect of the intervention. Standard errors were adjusted for autocorrelation with a Heteroscedasticity and Autocorrelation Consistent Covariance Matrix Estimation.

Data were analyzed using Stata13 and R (v4.0.2) with RStudio (v1.3.1056-1). Two-sided *p*-values <5% defined statistical significance.

2.6. Ethics and regulation

Each participant gave a written consent after clear and appropriate information. Ethics approvals were obtained from countries where the project was implemented (Table 1). The project was the subject of a Normal CNIL Declaration on 24 May 2018 (Declaration Number 2188949 v 0) for data analysis according to the General Data Protection Regulation (European Union Regulation 2016/679).

2.7. Role of the funding sources

The funding sources did not have any role in the collection and analysis of the data, nor in the decision to submit the paper for publication.

3. Results

3.1. Study population

In total, 3,733 participants were included in the Malakit intervention and 1,098 in the pre/post intervention surveys (Figure 2).

The samples were similar: participants were mainly from Brazil (96%), with a median age of 38 years old, working for a median of 10 years in gold mining (Table 2).

3.2. Pre/post intervention surveys: behavior change in case of malaria symptoms

The reported appropriate behavior (using a malakit or turning to the healthcare system) in case of malaria symptoms increased from 54.2% (444/819) to 68.2% (62/91): OR=1.8 (95%CI [1.1-3.0]) (Figure 3). Males and those leaving the forest less often seemed most likely to self-medicate without diagnosis, but this failed to reach statistical significance (Table 3).

3.3. Kit distribution and coverage

During the two-year study period, 4,766 kits were distributed, with a median of 50 kits per distribution site per month. In the independent sample of the post-intervention survey, 64.8% [60.6-69.0] of the participants had already heard about the Malakit project, among whom 46.1% [40.6-51.6] had been included. Thus, we estimated that 29.7% [25.7-33.7] of the target population had been included before the end of 2019. The main reasons reported for not having been included were: not having the opportunity to go to a distribution site (40/135, 29.6%), lack of time to participate to inclusion questionnaire and training (30/135, 22.2%), or lack of interest (24/135, 17.8%).

3.4. Treatment adherence before/after the intervention and according to the behavior

Global antimalarial adherence seemed not different before/after the intervention (590/745=79.2% versus 67/82=81.7%, *p*=0.593). However, reported adherence to antimalarial treatment was similar between participants who sought care in a health center (397/434=91.5%) or who used a malakit (27/33=81.8%) (*p*=0.125), and it was lower when the participant used UTC medication (233/360=64.7%, *p*<0.001).

Table 2

Socio-demographic characteristics and gold mining activity among participants in pre/post intervention surveys, in the Malakit intervention and those who returned for follow-up visit, French Guiana – Brazil – Suriname, 2015–2020

		Pre/post intervention surveys participants N=1,098 n (%)	Malakit intervention All participants N = 3,733 n (%)	Malakit intervention returned participants N = 631 n (%)
Socio-demographic data				
Age (years)	Median age [IQR]	38 [31–47]	38 [30–47]	38 [30–47]
	<= 29	241 (22.0)	932 (25.0)	149 (23.6)
	30–44	513 (46.9)	1651 (44.2)	280 (44.4)
	>= 45	340 (31.1)	1150 (30.8)	202 (32.0)
Sex	Female	275 (25.1)	1255 (33.6)	251 (39.8)
	Male	823 (74.9)	2478 (66.4)	380 (60.2)
Education level	None or primary	554 (50.6)	2244 (60.1)	363 (57.5)
	Secondary or superior	541 (49.4)	1489 (39.9)	268 (42.5)
Country of birth	Other than Brazil	43 (3.9)	87 (2.3)	14 (2.2)
	Brazil	1 055 (96.1)	3646 (97.7)	617 (97.8)
	Maranhão	575 (54.5)	1920 (52.7)	313 (50.7)
	Para	237 (22.5)	907 (24.9)	175 (28.4)
	Amapa	92 (8.7)	363 (10.0)	56 (9.1)
	other	149 (14.1)	451 (12.4)	73 (11.8)
	missing data	2 (0.2)	5 (0.1)	0 (0.0)
Inclusion site	Surinamese border	801 (72.9)	2377 (63.7)	446 (70.7)
	Brazilian border	297 (27.1)	1356 (36.3)	185 (29.3)
Gold mining activity				
Time in gold mining	no experience in gold mining	Exclusion criterion	329 (8.8)	25 (4.0)
	≤ 5 years	349 (31.9)	1149 (30.8)	198 (31.4)
	6–10 years	276 (25.2)	831 (22.3)	150 (23.8)
	11–15 years	184 (16.8)	497 (13.3)	107 (17.0)
	> 15 years	286 (26.1)	785 (21.0)	132 (20.9)
	missing data	-	142 (3.8)	19 (3.0)
Time in the last mining site	Median time in years [IQR]	0.5 [0.25–2]	0.6 [0.25 – 2]*	1 [0.25–2]
Travel time to the gold mining site	<2 hours	72 (6.6)	-	-
	2 hours to half day	260 (23.9)	-	-
	1 day	285 (26.2)	-	-
	> 1 day	432 (39.6)	-	-
	Do not know	41 (3.8)	-	-
Main occupation	Gold miner	578 (52.6)	1860 (49.8)	-
	Trader	188 (17.1)	706 (18.9)	-
	Cook/housekeeper	153 (13.9)	702 (18.8)	-
	Carrier/boat driver	73 (6.6)	171 (4.6)	-
	Machine owner	45 (4.1)	118 (3.2)	-
	Shop/bar owner	17 (1.5)	37 (1.0)	-
	Sex worker	3 (0.3)	44 (1.2)	-
	Other/unemployed	36 (3.3)	75 (2.0)	-
	Missing	5 (0.5)	20 (0.5)	-
Type of activity	Non-mobile activity	825 (75.3)	2836 (76.0)	412 (65.3)
	Mobile activity	268 (24.5)	877 (23.5)	217 (34.4)
	Do not know	2 (0.2)	20 (0.5)	2 (0.3)
Number of exits from mining site > 3 days during the last year	Median [IQR]	3 [1–6]	2 [1–3]*	2 [1–4]

* among participants with past experience in gold mining

3.5. Malakits' reported use during the intervention follow-up visits

Of the 631 participants in the Malakit intervention who returned for a follow-up visit, 223 reported using a kit for themselves at least once (Table 4). Among them, 71.7% [65.8–77.7] used the kit correctly: 71.1% [64.2–78.0] correctly took the treatment after a positive RDT and 79.2% [68.3–90.2] of persons with a negative RDT did not take the treatment (intermediate analysis). The different levels of analysis, by kit use event and by participants, showed comparable results (Suppl. Mat. 3). The overall good antimalarial

adherence was 69.4% [62.5–76.3]. Perceived health condition after the use of a malakit was “much better” according to 89.2% of the participants who had reported a positive RDT, and 92.9% of those who had taken the treatment correctly.

3.6. Kit use knowledge

In the post-intervention surveys, participants who previously took part in the Malakit intervention showed a good ability to redo and interpret the results of the RDTs: 85.1% were able to

Table 3

Socio-demographic profile of participants reporting use of a certified ACT after a positive malaria test using a kit or turning to the health system during the last episode of malaria symptoms, French Guiana-Brazil-Suriname, 2015-2020

		Self-medication with UTC drugs n=27	"Appropriate behavior" (using a malakit or turning to the healthcare system) n=62	p
Socio-demographic data				
Age	<= 29 yo	9 (36.0)	16 (64.0)	0.601
	30 - 44 yo	10 (25.0)	30 (75.0)	
	>= 45 yo	7 (31.8)	15 (68.2)	
Sex	Female	5 (17.9)	23 (82.1)	0.066
	Male	22 (36.1)	39 (63.9)	
Education level	None or primary	14 (33.3)	28 (66.7)	0.363
	Secondary or superior	13 (27.7)	34 (72.3)	
Country of birth	Other than Brazil	0 (0)	0 (0)	/
	Brazil	27 (30.3)	62 (69.7)	
Inclusion site	Surinamese border	13 (27.7)	34 (72.3)	0.363
	Brazilian border	14 (33.3)	28 (66.7)	
Gold mining activity				
Time in gold mining	<= 10 years	19 (30.2)	44 (69.8)	0.572
	>10 years	8 (30.8)	18 (69.2)	
Time in the last mining site	<= 6 months	13 (26.5)	36 (73.5)	0.237
	> 6 months	14 (35.9)	25 (64.1)	
Travel time to the gold mining site	<=1 day	7 (33.3)	14 (66.7)	0.928
	> 1 day	18 (26.0)	44 (71.0)	
	dnk	2 (33.3)	4 (66.7)	
Type of activity	Non-mobile activity	20 (31.3)	44 (68.7)	0.489
	Mobile activity	7 (28.0)	18 (72.0)	
Number of mines they have worked at in the last 3 years	<=3	19 (31.7)	41 (68.3)	0.446
	>3	8 (27.6)	21 (72.4)	
Number of exit from mining site > 3 days during the last year	<=4	21 (35.6)	38 (64.4)	0.103
	>4	5 (19.2)	21 (80.7)	

Table 4

Kit use by participants of the Malakit intervention, 2018-2020

	Positive RDT	Negative RDT	No RDT	Total	
Correct treatment*	118	7	1	126	correct behavior
Full treatment, unknown duration	9	0	0	9	incorrect behavior
Incorrect treatment**	37	4	3	44	unknown
No treatment***	2	42	0	44	
Total	166	53	4	223	

* AL from the kit taken completely for three days

** AL from the kit not taken in full and/or for a duration other than three days

*** no ACT taken

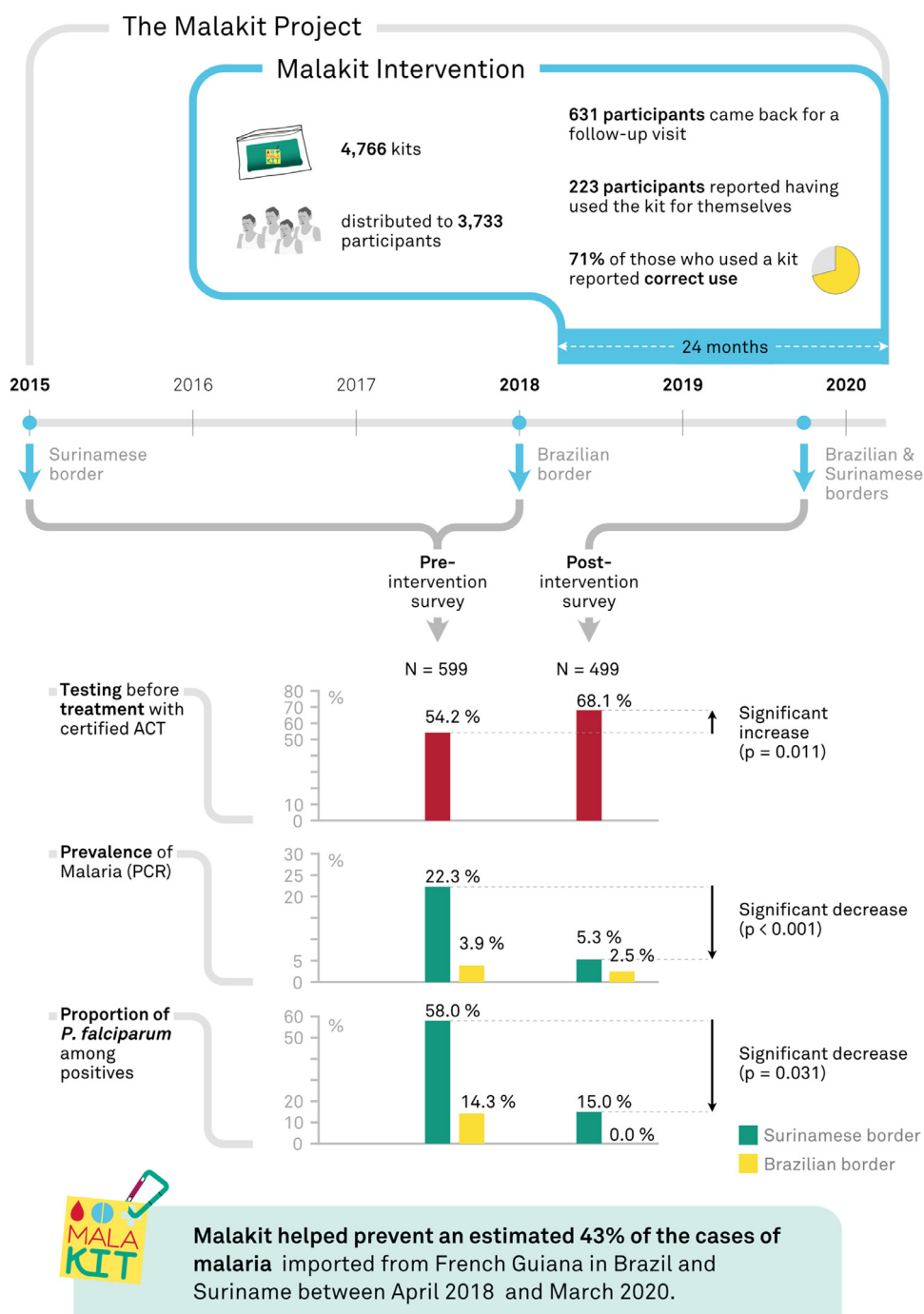


Figure 3. Main outcomes from the Malakit project (Malakit intervention and pre/post intervention surveys), French Guiana – Brazil – Suriname, 2015-2020

do it correctly by themselves (Table 5). However, their knowledge about the treatment was insufficient not as good: 53.4% of these participants were able to re-explain malaria treatment modalities accurately.

3.7. Impact on malaria epidemiology

The pre/post surveys showed that PCR-Plasmodium prevalence in garimpeiros decreased between 2015 and 2019 (22.3% to 5.3%) on the Maroni border and, less clearly, on the Oyapock border from 3.9% in 2018 to 2.5% in 2019 (Table 6). The decrease was also apparent for asymptomatic carriage. At the same time, the proportion

of *P. falciparum* dropped on the two borders in favor of a large predominance of *P. vivax*.

Between April 2018 and March 2020, a total of 695 incident malaria cases imported from French Guiana were notified to the Brazilian and Surinamese national surveillance systems. For the same period, the interrupted time series model predicted an estimated 758 cases notified with the Malakit intervention, and predicted 1,327 cases in the scenario without Malakit (crude 95%CI: 990-1,664; HAC-adjusted: 845-1,808). When comparing the predicted number of cases with and without Malakit, this corresponds to a prevention of 42.9% of malaria cases (crude 95%CI: 23.4 -54.4, HAC-adjusted: 10.3-58.1) (Figure 4, Table 7).

Table 5
Knowledge on kit use among Malakit participants included in the post intervention surveys

Items	Score	n (%)	Median age [IQR]	% of female
Capacity to perform a RDT among the persons participating in Malakit included in the post intervention survey (N=107*)				
• put the blood in the right place on the cassette • put the reagent in the right place • use the right number of drops of the reagent	score 5/5	45 (42.1)	91 (85.1)	35 [26-42]
	score 4/5	30 (28)		
	score 3/5	16 (15)		
• correct time to wait before looking at the result • interpret correctly the result	score 2/5	5 (4.7)	16 (14.9)	46 [35-50.5]
	score 1/5	5 (4.7)		
	score 0/5	6 (5.6)		
	p-value			
Capacity to explain the malaria treatment among the participants un Malakit included in the post intervention survey (N=88**)				
• taking the AM-LM after a positive malaria diagnosis test • taking the two primaquine tablets with the first AM-LM medication} • taking four AM-LM tablets twice a day	score 5/5	26 (29.6)	47 (53.4)	36 [27-47]
	score 4/5	14 (15.9)		
	score 3/5	7 (8.0)		
• taking AM-LM tablets for three days • if the RDT is negative only paracetamol should be taken	score 2/5	14 (15.9)	41 (46.6)	36 [31-43]
	score 1/5	19 (21.6)		
	score 0/5	8 (9.1)		
	p-value			

* evaluation carried out only on the Surinamese border and 10 refusals
** evaluation carried out only on the Surinamese border, 29 missing data

Table 6
PCR-Plasmodium prevalence among gold miners in pre/post intervention surveys

	Pre intervention survey		Post intervention survey	
	Surinamese border	Brazilian border	Surinamese border	Brazilian border
Time period	Jan-Jun 2015	May-Jun 2018 and Nov 2018	Oct-Dec 2019	Oct-Dec 2019
N	421	178	380	119
Plasmodium-PCR positive (n)	94	7	20	3
Plasmodium-PCR prevalence %	22.3	3.9	5.3	2.5
[95% CI]	[18.3-26.3]	[1.6-7.9]	[3.0-7.5]	[0.5-7.2]
Species	Pf=47.9% Pv=37.2% Pm=3.2% Pf+Pv=10.6% Pv+Pm=10.6%	Pf=14.3% Pv=85.7%	Pf=15.0% Pv=75.0% Pm=10.0%	Pv=100%
Asymptomatic carriage* % [95% CI]	18.7 [15.1-22.8]	3.9 [1.6-7.9]	4.5 [2.6-7.1]	0.8 [0.02-4.6]
p-value PCR prevalence pre/post			<0.001	0.745
p-value asymptomatic carriage pre/post			<0.001	0.227

*definition on the Brazilian border = having fever at the time of inclusion, on the Surinamese border = reporting fever in the last 48 hours and/or having fever at the time of inclusion

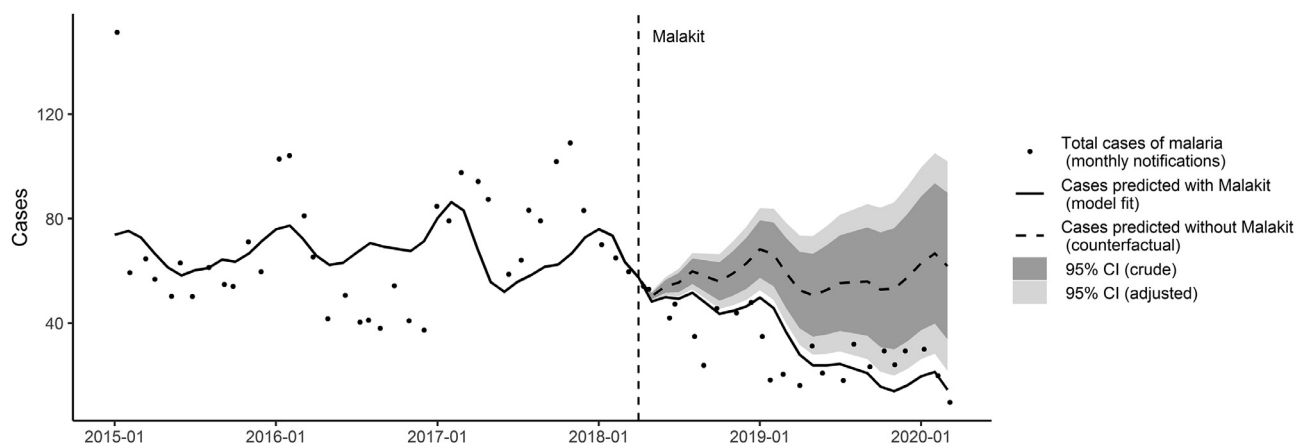


Figure 4. Estimation of the impact of Malakit on the total number of malaria cases notified monthly in Brazil and Suriname as imported from French Guiana between January 2015 and March 2020. Interrupted time series model: cases predicted with Malakit (model fit, solid line) vs. without (counterfactual, dashed line). Vertical dashed line: start of Malakit in April 2018.

Table 7

Interrupted time series model of the impact of Malakit intervention (April 2018 – March 2020) on cases of malaria from French Guiana, notified monthly in Suriname and Brazil as imported from French Guiana: estimates of model coefficients.

	Coefficient estimate	p-value (crude)	p-value (adjusted)
Time (months)	-0.26	0.280	0.412
Time since Malakit start (months)	2.06	0.001	0.021
Mean temperature (3-month lag, °C)	17.19	0.006	<0.001
Constant	-396.42	0.018	0.003

3.8. Safety data

No serious adverse events were reported by participants, facilitators or health centers (Suppl. Mat. 4). Treatment interruption for adverse effects was rare (1.0%).

The circulation of kits outside the Malakit study was limited. Very few people (7/631) attended follow-up visits to get a new kit over five times. Among Malakit participants, 1.1% had already acquired a kit before inclusion. The reported cost on the black-market was stable throughout the project (on average 2.6 g of gold (about 80 USD) for a complete malakit).

4. Discussion

This study shows that, for specific populations living in very isolated areas that are not reachable by health care services, self-diagnosis and self-treatment of malaria is a feasible solution: if associated with an adapted training and free-of-charge tests and medication distribution, it allows an improvement in malaria symptoms management. This strategy increased by 25.8% the overall diagnosis of malaria in case of symptoms (by using a malakit or by going to a health center). Even with a low educational level, the participants could use the malakits correctly, i.e. perform a RDT and use ACT properly. The intervention was safe and participated in the reduction in malaria incidence in the region.

4.1. Some limitations for the interpretation of the study

The primary outcome, behavioral change in case of malaria symptoms, and secondary outcomes, reported treatment adherence and use of malakit, were declarative and subject to bias: (i) expected response bias, with underreporting of kit sales or misuse; (ii) overrepresentation of health-conscious persons; and (iii) memory bias regarding behavior during the last episode of malaria, particularly regarding treatment adherence. Adverse events may have been under-reported by health centers, facilitators and participants. Since biases were considered to be identical before and after the implementation of the strategy, it was legitimate to interpret the difference. Strict definitions were used in order to counterbalance potential biases.

4.2. But a successful strategy

4.2.1. An adapted design with rigorous data collection

In isolated areas or among mobile populations, randomized studies are hardly feasible. Moreover, Malakit was a population intervention with risks of inter-individual contamination and individual randomization would not have been suitable. Cluster randomization would have been limited to a low number of clusters and complicated by the mobility of the individuals [17]. Other regions of the world adopted pragmatic designs to evaluate interventions, as in Cambodia [18], Myanmar [19] or Mozambique [20], designs which have the advantage of being feasible and adapted to particular contexts, albeit with a lower level of evidence. To counterbalance these limitations, the Malakit project benefited from innova-

tive data collection tools adapted to the Amazon context, a strong monitoring and diverse and rigorous data collection sources from facilitators and pre/post surveys [12], but also from external qualitative assessment [21] and on-field investigation (personal data). The consistency of the results of the different analyses reinforces their robustness through a convergence of evidence.

4.2.2. A good participant responsiveness

The participation of almost a third of the study population in the Malakit intervention suggests that this strategy corresponds to a real need together with an appropriate solution. Indeed, gold miners are people living in precarious and hostile conditions, but have a strong desire to be empowered in managing their health [13]. The fact that the facilitators belonged to the same community enhanced the participants' trust for training and data collection [21].

4.2.3. A correct kit use

Despite the low level of education of the gold miners (50% of them have never been to school or stopped at primary level [1]), the creation of specific training tools using a participatory approach [10,14] and participant training by facilitators in their own language proved to be very effective: the proportion of correct kit use was 71.7% with a strict definition. Although overall treatment adherence was not significantly better after the intervention, it was higher when the participant used a malakit or went to a health care facility. The proportion of good adherence appears consistent with the literature since 2000 which shows that adherence tends to be higher when informed consent was collected at the time of obtaining the drug, when patient consultations were directly observed by research staff, and when a diagnostic test was obtained [22], all the factors that come together in the Malakit strategy.

4.3. Impact of the intervention on malaria epidemiology

The incidence and prevalence of malaria decreased significantly during the Malakit intervention in FG and in the surrounding territories (Suriname, Amapá), in illegal garimpeiros as well as in local inhabitants and so did the number of malaria cases imported from French Guiana to Suriname or Brazil [23–26]. This decrease observed in the post-intervention cross-sectional survey must be interpreted with caution in the context of limited possibility of causal inference due to the quasi-experimental design, the confounding factors (climatic and seasonal variations, military operations), and the limitations of the study (different duration of pre and post-intervention surveys, different seasonality). Nevertheless this observation is consistent with the decrease described in surveillance data and is strengthened by the interrupted time series analysis showing a drop in exported cases number after the intervention's initiation, which are significantly lower than expected on the bases of preexisting trends and seasonality. Further mathematical modeling with additional sources of data is underway to further refine this analysis using a mathematical SIS model. Furthermore, the significant decrease of asymptomatic carriers and the inversion of the proportion of *P. falciparum* and *P. vivax* are

typical of malaria elimination contexts [27,28]. We can also expect a spillover of the strategy: i) with a reduction in transmission by people better treated for malaria; ii) by the 'pro-active case detection' through the systematic self-RDT performed during training and followed by treatment when positive; iii) and by more appropriate behaviors through the person-to-person dissemination of the information delivered during Malakit training sessions.

4.4. An essential and fruitful subnational collaboration

The project rested on constructive international cooperation, facilitated by the support of the health institutions of the involved countries, and efficient communication between the project partners [10]. This was crucial because the intervention targeted mobile populations between three countries and was implemented at the border staging sites. Despite political, regulatory, geographic or language constraints, this sub-national collaboration has been fruitful and essential to the success of the project.

4.5. Self-diagnosis and self-treatment of malaria: a solution for particular situations

This is the first time that a strategy based on self-diagnosis and self-treatment was implemented on such a large scale, i.e. on a population of approximately 10,000 people, including more than 3,700 participants. Similar strategies have been evaluated in travelers or workers in isolated areas, with stand-by emergency treatment, with or without prior RDT diagnosis, and only three evaluated the use of a self-RDT prior to self-treatment [29,30]. In these, 84% of the RDTs were performed correctly. The proportion was higher when persons had received a pre-training (97%) than without pre-training (90% and 68%) [29]. This was one of the main concerns of our study: to make the training tools understandable and adapted to the gold miner's population. The training lasted an average of 40 minutes, and instructions for using the kit were in the form of videos, drawings and a smartphone application, so that it could be used even by people with little education.

Usually, medical care is based on the relationship between a "knowing" health care professional and the patient, "lay people", in search of answers and information. The Malakit strategy shifted this paradigm by giving participants the opportunity to be responsible for their own health, i.e. managing the symptoms of malaria. In fact, in the context of gold miners, this was already the case in some ways, with a heavy reliance on UTC drugs. Thus, rather than going against this behavior, it seemed preferable to accompany it and make it more appropriate by providing people with the knowledge and means to do it properly. Hence, Malakit was as a population-based risk-reduction strategy.

The combination of i) the desire of the target population to be as autonomous as possible in their lifestyle; ii) the fact that health-care cannot be set up closer to this population, and iii) the mobility of the target population passing through strategic points where they can be reached, are the right circumstances in which this self-diagnosis and self-treatment approach may be useful. We believe that populations in other places in the world, such as illegal loggers or other isolated miners with similar characteristics, could benefit from such a strategy, and perhaps also with other diseases, although this strategy cannot replace a medical consultation if it is accessible.

4.6. Next steps

The strategy is now being pursued in Suriname outside the framework of research, carried out by the Ministry of Health. Discussions are underway for the integration in current malaria program tool-box also in France and Brazil. An evolution of the strat-

egy with the addition of a second intervention offering radical treatment of *P. vivax* for persons at high risk of carrying hypnozoites is being considered to reach the goal of eliminating malaria in the region.

5. Conclusion

RDTs and ACT are key tools to control malaria, and are internationally validated by the WHO but their use in this particular self-diagnosis and self-treatment strategy is unprecedented. With an adapted packaging, relevant training tools, trusted health-mediators and strategic sites to reach the study population, it has shown its value and its potential transferability.

Contributors

MDo, MG, YL, MSM, SV, MN, AA, HH, CP, PM and AS conceived the study. MDo, MG, YL, MSM and SV wrote the protocol. MDo, MG, YL, MSM, LM, SV, JBM and HC implemented the study. MDo performed the analysis, YL and AS verified the underlying data. LM, YL and MDe performed biological exams. MDo, YL and AS wrote the first draft. All authors read and approved the final manuscript.

The authors confirm they had full access to the data in the study and accept responsibility to submit for publication.

Declaration of interests

Any authors declare to have no conflict of interest.

Funding

The CHC, as sponsor, directly managed most of the project funds. Half of the funding was by the European Regional Development Fund (FEDER) via the Interregional Amazon Cooperation Program (IACP) 2014-2020 (N° Presage 3949), supplemented with self-funding from the CHC, funds from the French Guiana Regional Health Agency and contributions in kind from the (Global Fund to Fight AIDs, Tuberculosis and Malaria) and the Ministry of Health of Brazil.

The funding bodies have no role in the implementation and analysis of the project.

External Reference

ClinicalTrials.gov
Registration number: NCT03695770
www.malakit-project.org

Data sharing

Anonymized data may be shared after a duly justified request to the corresponding author (MDo), given the particularly sensitive nature of these data concerning a population carrying out an activity punishable by law. The study protocol, statistical analysis plan, and informed consent forms are also available from MDo.

Acknowledgments

The authors thank sincerely all the facilitators who patiently and professionally worked in this project, the Centre de Ressources Biologiques Amazonie and the support team of the Centre d'Investigation Clinique. They also thank P. Massat and L. Schmatz from Mavromatika.com for Figures 1 and 3.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.lana.2021.100047](https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100047).

References

- [1] Douine M, Mosnier E, Le Hingrat Q, Charpentier C, Corlin F, Hureau L, et al. Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health, 18. *BMC Public Health*; 2017. Available from <http://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4557-4>.
- [2] 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.
- [3] Pommier de Santi V, Djossou F, Barthes N, Bogreau H, Hyvert G, Nguyen C, et al. Malaria hyperendemicity and risk for artemisinin resistance among illegal gold miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 2016;22(5):903–6.
- [4] Douine M, Lazrek Y, Blanchet D, Pelleau S, Chanlin R, Corlin F, et al. Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: a pathway towards artemisinin resistance. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(1):231–9.
- [5] Mathieu L, Singh P, Monteiro WM, Magris M, Cox H, Lazrek Y, et al. Kelch13 mutations in *Plasmodium falciparum* and risk for spreading in Amazon basin countries. *J Antimicrob Chemother* 2021.
- [6] Wangdi K, Gatton ML, Kelly GC, Clements AC. Cross-border malaria: a major obstacle for malaria elimination. *Adv Parasitol* 2015;89:79–107 Jun.
- [7] Guyant P, Corbel V, Guérin PJ, Lautissier A, Nosten F, Boyer S, et al. Past and new challenges for malaria control and elimination: the role of operational research for innovation in designing interventions. *Malar J* 2015;14 Jul 17. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504133/>.
- [8] World Health Organization. WHO | Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030. 2016. Available from: http://www.who.int/malaria/areas/global_technical_strategy/en/
- [9] Douine M, Sanna A, Galindo M, Musset L, Pommier de Santi V, Marchesini P, et al. Malakit: an innovative pilot project to self-diagnose and self-treat malaria among illegal gold miners in the Guiana Shield. *Malar J* 2018;17(1):158.
- [10] Galindo MS, Lambert Y, Mutricy L, Garancher L, Bordalo Miller J, Gomes JH, et al. Setting-up a cross-border action-research project to control malaria in remote areas of the Amazon: describing the birth and milestones of a complex international project (Malakit). *Malar J* 2021;20(1):216.
- [11] Ip S, Paulus JK, Balk EM, Dahabreh IJ, Avendano EE, Lau J. Role of single group studies in agency for healthcare research and quality comparative effectiveness reviews. *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; 2013. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121317/>.
- [12] Lambert Y, Galindo MS, Suarez-Mutis MC, Mutricy L, Sanna A, Garancher L, et al. Tailoring Mobile Data collection for intervention research in a challenging context: development and implementation in the Malakit study. *JMIR Prepr*. Available from: <https://preprints.jmir.org/preprint/29856>
- [13] Le Tourneau F-M. Chercheurs d'or - L'orpaillage clandestin en Guyane française. CNRS Editions; 2020. 426 p. Available from <https://livre.fnac.com/a14373370/Francois-Michel-Le-Tourneau-Chercheurs-d-or-L-orpaillage-clandestin-en-Guyane-francaise>.
- [14] Mosnier E, Garancher L, Galindo M, Djossou F, Moriceau O, Mutricy L, et al. Paludisme en Guyane: des projets de recherche opérationnelle originaux s'appuyant sur la santé communautaire. *Lett Infect* 2020;35(2):50–78.
- [15] Shokoples SE, Ndao M, Kowalewska-Grochowska K, Yanow SK. Multiplexed real-time PCR assay for discrimination of *Plasmodium* species with improved sensitivity for mixed infections. *J Clin Microbiol* 2009;47(4):975–80 Apr.
- [16] Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol* 2017;46(1):348–55.
- [17] Haute Autorité de santé Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques. Haute Autorité de Santé; 2007.
- [18] Sandfort M, Vantaux A, Kim S, Obadia T, Peppey A, Gardais S, et al. Forest malaria in Cambodia: the occupational and spatial clustering of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infection risk in a cross-sectional survey in Mondulakiri province. Cambodia. *Malar J*. 2020;19(1):413.
- [19] Landier J, Parker DM, Thu AM, Lwin KM, Delmas G, Nosten FH, et al. Effect of generalised access to early diagnosis and treatment and targeted mass drug administration on *Plasmodium falciparum* malaria in Eastern Myanmar: an observational study of a regional elimination programme. *The Lancet* 2018;391(10133):1916–26.
- [20] Galatas B, Saúte F, Martí-Soler H, Guinovart C, Nhamussua L, Simone W, Ashley EA, et al. A multiphase program for malaria elimination in southern Mozambique (the Magude project): A before-after study. *PLOS Med* 2020;17(8):e1003227.
- [21] Parent A-A, Galindo MS, Lambert Y, Douine M. Maliqua: A study within Malakit, a project on malaria and gold miners in French Guiana. medRxiv 2021 2021.05.16.21257287.
- [22] Bruxvoort K, Goodman C, Kachur SP, Schellenberg D. How Patients Take Malaria Treatment: A Systematic Review of the Literature on Adherence to Antimalarial Drugs. *PLOS ONE* 2014;9(1):e84555.
- [23] Hiwat H, Martínez-López B, Cairo H, Hardjopawiro L, Boerleider A, Duarte EC, et al. Malaria epidemiology in Suriname from 2000 to 2016: trends, opportunities and challenges for elimination. *Malar J* 2018;17(1):418.
- [24] National Malaria Programme of Suriname. Cases by transmission area and malaria type. Suriname 2020.
- [25] Ministério da Saude. Malária nas fronteiras e importada de outros países [Internet]. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saude -SVS; 2019. Available from https://public.tableau.com/profile/ma.l.ria.brasil#1/vizhome/Mini_fronreira_1719/Painelpas.
- [26] da Cruz Franco V, Peiter PC, Carvajal-Cortés JJ, Dos Santos Pereira R, Mendonça Gomes M, Suárez-Mutis M. Complex malaria epidemiology in an international border area between Brazil and French Guiana: challenges for elimination. *Trop Med Health* 2019;47 24–24.
- [27] Lover AA, Baird JK, Gosling R, Price RN. Malaria Elimination: Time to Target All Species. *Am J Trop Med Hyg* 2018;99(1):17–23.
- [28] Chhim S, Piola P, Housen T, Herbreteau V, Tol B. Malaria in Cambodia: A Retrospective Analysis of a Changing Epidemiology. 2006–2019. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(4).
- [29] Utzinger KS, Held U, Hanscheid T, Gültekin N, Fehr J, Grobusch MP, et al. Self-diagnosis and self-treatment of *Plasmodium* spp. infection by travellers (1989–2019): A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;38:101902.
- [30] Roukens AH, Berg J, Barbey A, Visser LG. Performance of self-diagnosis and standby treatment of malaria in international oilfield service employees in the field. *Malar J* 2008 Jul 14;7(1):128.

4.3. Axe 3 – *Modeling the impact of Malakit intervention: one more step towards malaria elimination in the Guiana Shield?*

Ce troisième article a été soumis le 29 juin 2023 au *Lancet Regional Health – Americas* ; il était en cours de relecture à l'heure de l'écriture de ce manuscrit. Le travail présenté dans cet article repose sur un modèle mathématique de transmission du paludisme calibré à partir des données des systèmes de surveillance du Brésil et du Suriname, et des données de prévalence issues des enquêtes transversales pré-post intervention de Malakit. Les résultats de la modélisation suggèrent que Malakit a eu un impact significatif sur la transmission du paludisme en améliorant l'accès au traitement de la population travaillant dans l'orpaillage illégal en Guyane. Les informations supplémentaires accompagnant cet article sont présentées en Annexe 5.

Ce travail approfondit l'évaluation d'efficacité de Malakit en renforçant la crédibilité des résultats déjà publiés, et donne une estimation plus complète de l'impact potentiel sur la transmission du paludisme. Le précédent article soulignait l'intérêt d'une stratégie de lutte antipaludique incluant l'auto-diagnostic et l'auto-traitement pour améliorer l'accès aux soins dans les populations mobiles et isolées ; cet article suggère qu'en outre elle pourrait significativement contribuer à progresser vers l'élimination du paludisme dans ces mêmes populations. Ces résultats sont d'intérêt pour les chercheurs et les décideurs investis dans l'élimination du paludisme, en premier lieu dans la région Amazonienne, ce qui a motivé la soumission de cet article au *Lancet Regional Health – Americas*, dans la continuité de l'article précédent.

Ce travail a été mené en collaboration avec Chiara Poletto et Raphaëlle Métras, modélisatrices de l'équipe de Pierre-Yves Boëlle à l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP, Sorbonne Université).

Modeling the impact of Malakit intervention: one more step towards malaria elimination in the Guiana Shield?

1 **Yann Lambert^{1*}, Raphaëlle Métras², Alice Sanna¹, Muriel Galindo¹, Helene Hiwat³, Paola**
2 **Marchesini⁴, Stephen Vreden⁵, Martha Cecilia Suárez-Mutis⁶, Oscar Mesones Lapouble⁷,**
3 **Antoine Adenis¹, Mathieu Nacher¹, Pierre-Yves Boëlle², Chiara Poletto^{8§}, Maylis Douine^{1§}**

4 ¹ Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane (Inserm 1424), Centre Hospitalier de Cayenne
5 Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

6 ² Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP),
7 Paris, France

8 ³ Malaria program, Ministry of Health of Suriname, Paramaribo, Suriname

9 ⁴ Malaria Technical Group, Vector Transmissible and Zoonotic Diseases Coordination, Ministry of
10 Health, Brasilia, Brazil

11 ⁵ Foundation for Scientific Research Suriname, Paramaribo, Suriname

12 ⁶ Laboratory of Parasitic Diseases, Institute Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

13 ⁷ Pan American Health Organization / World Health Organization (PAHO/WHO) Country Office in
14 Suriname

15 ⁸ Department of Molecular Medicine, University of Padova, Padova, Italy

16

17 * **Correspondence:** Yann Lambert, y.m.lambert@free.fr

18 § **Both authors contributed equally to this work.**

19 **Keywords: malaria elimination; hard-to-reach population; gold mining; French Guiana; impact**
20 **evaluation; mathematical modeling**

21

22

23 **Abstract**

24 *Background:* Malaria elimination in mobile and hard-to-reach populations calls for new, tailored
25 interventions. In the Guiana Shield countries, the malaria burden is high in the population working in
26 illegal gold mining. Between April 2018 and March 2020, we implemented Malakit, a new intervention
27 targeting gold miners, and relying on the distribution of kits for self-diagnosis and self-treatment. In
28 this study, we evaluate the impact of Malakit on malaria transmission.

29 *Methods:* We fitted a mathematical model of malaria transmission to surveillance data from Brazil and
30 Suriname, and to prevalence data from cross-sectional surveys, to estimate the change in treatment
31 coverage and reproduction number between the pre-intervention (2014-2018) and intervention (2018-
32 2020) periods.

33 *Findings:* Model results show that treatment coverage of symptomatic all-species malaria infections
34 increased from 26.4% (95%CrI 22.8, 30.3) prior intervention to 55.1% (95%CrI 49.9, 60.8) during
35 the intervention, leading to a decrease of the reproduction number from 1.19 to 0.86. We estimate that
36 on average 6943 all-species malaria infections were averted during the intervention, corresponding to
37 a 48.7% reduction in incidence and 43.9% reduction in total infection prevalence.

38 *Interpretation:* Malakit had a significant impact on malaria transmission by improving the access to
39 treatment of the population working in illegal gold mining in French Guiana. Building on the regional
40 efforts of the past twenty years, Malakit contributed to another step towards malaria elimination in the
41 Guiana Shield.

42 *Funding:* European Union, Global Fund, MoH of Brazil, Cayenne Hospital, Health Regional Agency
43 of French Guiana.

44

45

46 **Research in context**

47 **Evidence before study**

48 Evaluating the outcomes of malaria control interventions is challenging, especially when targeting
49 remote and mobile populations for whom extensive follow-up and data collection are difficult. Malakit
50 is a novel strategy based on self-diagnosis and self-treatment targeting the hard-to-reach population of
51 gold miners working illegally in the rainforest of French Guiana. In order to evaluate its impact, we
52 searched for previous published evaluations conducted in a similar context. We queried Medline,
53 Embase and Global Health databases for articles and conference communications published between
54 2012 and 2023 with a title matching the following: (*malaria* or antimalaria* or plasmodium or*
55 *falciparum or vivax*) and (*eliminat* or fight* or control* or prevent* or prophylaxis or*
56 *chemoprophylaxis or treat* or test* or diagnos**) and (*"hard to reach" or hard-to-reach or remote or*
57 *isolated or isolation or mobility or migrant* or (mobile adj2 (population* or worker*)) or distant or*
58 *itinerant or forest* or mine or mining or miner* or logg**). We found 115 publications relevant to the
59 scope of our research. Eighty studies focused on describing the context of malaria in the population of
60 interest, twenty-eight studies were dedicated to the description or the implementation of a malaria
61 control intervention and seven studies aimed at evaluating the outcome of an intervention, four of
62 which actually quantified an impact on malaria incidence. Among those four, two studies were
63 controlled randomized trials: one experimented a mass test and treat approach for forest workers in
64 Lao, another evaluated artemether-lumefantrine prophylaxis among forest goers in Cambodia. The
65 remaining two studies relied on routine surveillance data: the first compared the annual incidence
66 before and after a state-wide intervention in rural communities in India, and the second study used
67 interrupted time series analysis to evaluate the expansion of community health workers' services in
68 Myanmar.

69 **Added value of this study**

70 In this study we develop and fit a mathematical model to surveillance data and prevalence estimates
71 from cross-sectional surveys in a Bayesian framework, to evaluate the impact of a novel malaria control
72 intervention. Mathematical models make explicit assumptions on the mechanisms involved in malaria
73 transmission. Fitted to the data, our model quantifies the change in treatment coverage and malaria
74 transmission during the implementation of the intervention. Our results strengthen the existing
75 evidence about the effects of the Malakit intervention on treatment practices and on the incidence and
76 prevalence of malaria in the target population. We find that Malakit contributed to the progress towards
77 malaria elimination in the Guiana Shield by accelerating the decrease of both *P. falciparum* and *P.*
78 *vivax* transmission.

79 **Implications of all the available evidence**

80 This study provides new evidence to policy makers on the effectiveness of the Malakit intervention on
81 malaria transmission. The results show that in combination with existing malaria control interventions
82 relying on primary care services and community health workers, Malakit could help reduce malaria
83 burden in other high-risk, hard-to-reach populations. In addition, the modeling approach used in this

84 work may be of interest to other researchers seeking to evaluate the impact of health interventions in
85 contexts where experimental designs are not applicable.

86

87 **1 Introduction**

88 Addressing malaria in mobile, migrant and hard-to-reach populations remains a challenge for countries
89 on the way to malaria elimination, and call for tailored and innovative strategies to improve access to
90 diagnosis, treatment and vector protection (1–3). In the Amazon region, the communities involved in
91 gold mining are a typical example of such populations with residual malaria (4). In French Guiana, the
92 population working in illegal gold mining sites has been identified as the main reservoir of malaria in
93 the region, predominantly infected with *Plasmodium falciparum*, and producing the majority of cases
94 exported to the neighboring countries (5,6). Their lack of access to proper diagnosis and treatment
95 translates into self-medication with under-the-counter antimalarials, a major risk for the emergence of
96 artemisinin resistance.

97 To address this local and regional challenge, French Guiana, Suriname and Brazil jointly implemented
98 a new intervention named Malakit. This intervention relied on the distribution of kits for self-diagnosis
99 and self-treatment, associated to a training session, to gold miners going to work in French Guiana
100 from the borders with Brazil and Suriname (7). Between April 2018 and March 2020, health facilitators
101 trained 3733 participants and distributed 4766 kits, reaching about one third of the target population.
102 The pre- post- evaluation of the intervention showed an improvement of knowledge and practices of
103 gold miners towards malaria care and a drop in Polymerase Chain Reaction (PCR) prevalence of
104 *Plasmodium* spp.. National malaria surveillance systems recorded a decrease of the incidence of
105 symptomatic cases imported from French Guiana concomitant with Malakit implementation. A
106 preliminary interrupted time series analysis (ITSA) estimated at 43% the reduction of cases notified
107 during the implementation of Malakit (8); still, ITSA does not make explicit assumptions on the
108 mechanisms involved in malaria transmission thus limiting the investigation of the effect of the Malakit
109 intervention.

110 Here we developed a mechanistic mathematical model explicitly accounting for malaria transmission,
111 case detection and Malakit uptake during the intervention period. We employed a Bayesian approach
112 to fit the model to surveillance and cross-sectional surveys' data to estimate changes in treatment
113 coverage and reproductive ratio. Then, by comparing the model outputs from the pre-intervention
114 period (2014-2018) with the intervention period (2018-2020) we quantified the impact of Malakit on
115 malaria incidence and prevalence, considering *P. falciparum* (*Pf*), *P. vivax* (*Pv*) and both species
116 combined.

117

118

119

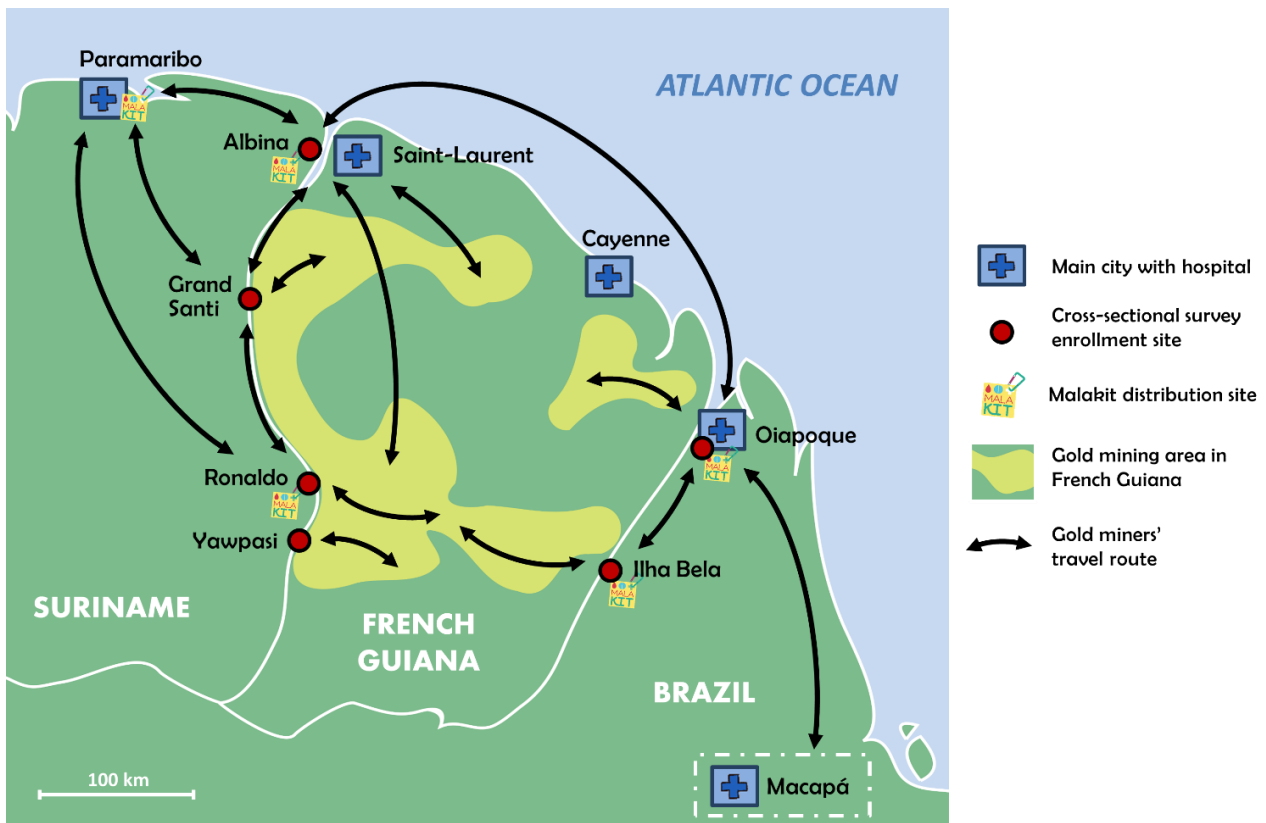
120 **2 Materials and Methods**

121 **2.1 Population and settings**

122 French Guiana is a French overseas territory located in South America, sharing borders with Brazil in
123 the East, and Suriname in the West. Ninety percent of its land (85 000 km²) is covered by rainforest
124 with a soil rich in gold – a geological characteristic shared by the countries of Guiana Shield. This gold
125 is the reason for the continuous presence of an estimated population of 10 000 men and women on 500
126 to 700 illegal gold mining sites (9). The majority of gold miners are born in Brazil (>95%), 75% are
127 men, with a median age of 38 (IQR: 31, 47), and less than half have a secondary level of education
128 (5,8).

129 **2.2 Intervention**

130 The Malakit intervention has been described in several articles (7,10,11). Coordinated by Cayenne
131 Hospital, Malakit was implemented between April 2018 and March 2020 at five sites mainly located
132 at the borders of French Guiana with Brazil and Suriname (Figure 1). These sites were selected because
133 of their strategic importance as entry points for gold miners going to French Guiana. The core
134 intervention relied on the distribution of free kits for the self-diagnosis and self-treatment of malaria to
135 gold miners by health facilitators. One kit contained three non-species-specific rapid diagnostic tests
136 (RDT) for malaria, a full course of artemisinin combined therapy (ACT) (artemether - lumefantrine)
137 and a single dose of primaquine (S-PQ). Before distributing a kit, health facilitators trained the
138 participants to use the kit by making them perform an RDT themselves and explaining how to take the
139 medication. Long lasting impregnated nets (LLINs) were also distributed to participants during the full
140 course of the intervention in Suriname, and during the last six months of the intervention in Brazil.



141

142 **Figure 1: Map showing the location of Malakit distribution sites and pre/post intervention cross-**
 143 **sectional surveys enrolment sites at the borders of French Guiana with Brazil and Suriname**

144

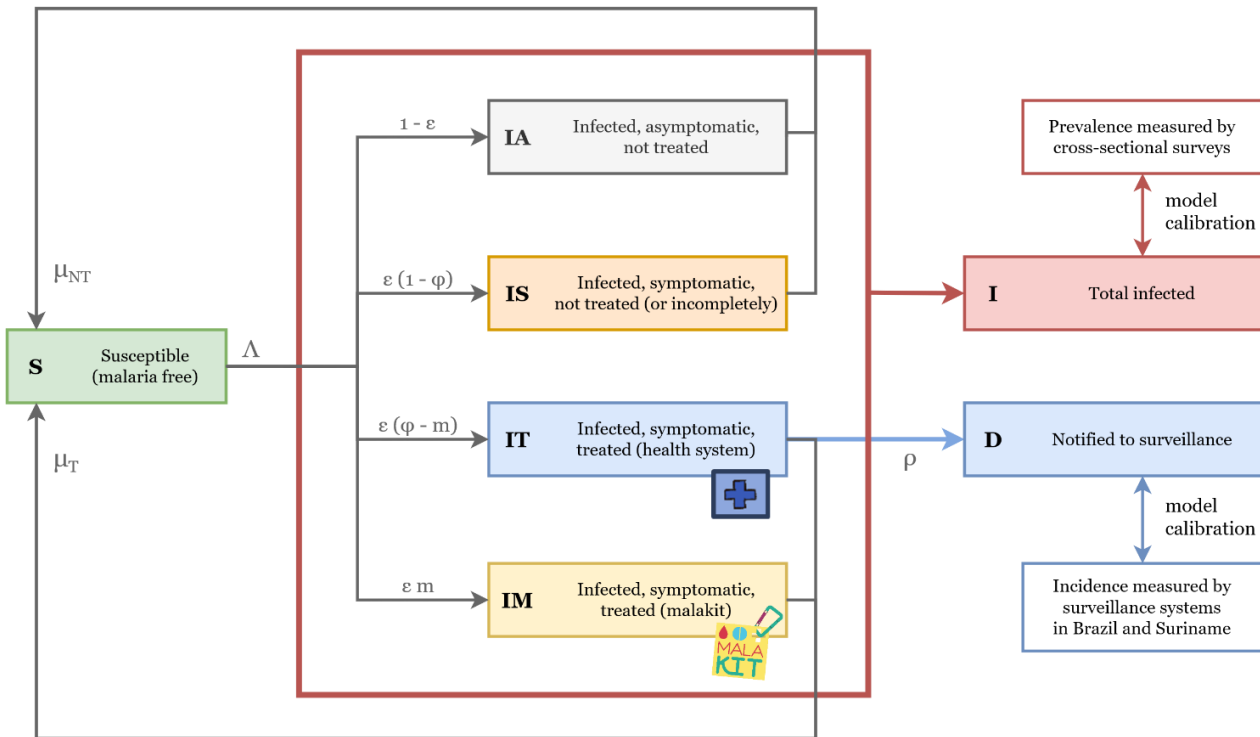
145 **2.3 Malaria prevalence and surveillance data**

146 We conducted cross-sectional surveys before and after the intervention to assess knowledge and self-
 147 reported practices about malaria treatment and diagnosis, and to estimate the prevalence of *Plasmodium*
 148 carriage by PCR in the population (5,8). Monthly notification data of malaria cases imported from
 149 French Guiana to Brazil and Suriname were obtained from national surveillance systems of the
 150 Brazilian and Surinamese malaria programs. From these surveillance data, we used only cases imported
 151 from French Guiana, and explicitly recorded as originating from gold mining. We chose not to use
 152 surveillance data from French Guiana because they do not allow consistently to identify cases
 153 specifically originating from mining areas.

154 **2.4 Malaria transmission model**

155 We developed a deterministic Susceptible-Infectious-Susceptible (SIS) compartmental model to
 156 simulate the transmission of malaria in a single population encompassing all individuals living in illegal
 157 gold mining sites in French Guiana. We used a human-to-human transmission rate which accounted
 158 for the vector population dynamics (12–14) with a seasonal forcing defined as an exponential effect of
 159 maximum daily temperature, with a lag. In our model, the infected population (I) corresponded to

160 individuals with a detectable parasite density in PCR and was distributed into four model
 161 compartments: asymptomatic (IA), symptomatic but not (or incompletely) treated (IS) and
 162 symptomatic treated either by the health system (IT) or with the use of a malakit (IM). Susceptible
 163 individuals (S) were free from disease. We assumed that cases notified to the malaria surveillance
 164 systems (D) was a fraction of the infected individuals receiving treatment from health systems (IT)
 165 (Figure 2).



166
 167 **Figure 2: Compartments used in the malaria transmission model and sources of data used for**
 168 **calibration. Susceptible individuals (S) may get infected with malaria without symptoms (IA), or**
 169 **develop symptoms without appropriate treatment (IS), get treatment from the health system (IT)**
 170 **or from using a malakit (IM, during intervention). A fraction of the cases treated by the health**
 171 **system are notified to malaria surveillance (D).**

172 Our model relied on the following assumptions: (i) the population size is constant, (ii) the mixing of
 173 individuals is homogeneous, (iii) the force of infection depends on meteorological conditions, with
 174 temperature chosen as explanatory variable; (iv) infected individuals have a constant probability ε of
 175 being symptomatic; (v) the rate of transmission from asymptomatic individuals is lower than from
 176 symptomatic individuals, with a constant ratio $k < 1$; (vi) only symptomatic individuals are treated
 177 with probabilities φ_0 and φ_1 , prior and during Malakit implementation respectively; (vii) prior to
 178 Malakit implementation all individuals are treated by the health systems (φ_0), while during the
 179 intervention period a proportion m of symptomatic individuals is treated with Malakit and a proportion
 180 $\varphi_1 - m$ is treated by health systems; (viii) the proportion of individuals who seek care from the health
 181 remains the same during the intervention period ($\varphi_0 = \varphi_1 - m$); (ix) treatment shortens the infection

182 duration; (x) treatment does not affect the transmission rate; (xi) without treatment, the duration of
183 infection is the same for asymptomatic and symptomatic individuals; (xii) individuals who seek
184 treatment from the health system are notified to malaria surveillance in Brazil and Suriname with a
185 constant reporting fraction ρ ; and (xiii) individuals using Malakit for treatment are not reported to
186 malaria surveillance.

187 Model equations and parameters definitions are presented in the supplementary methods.

188 **2.5 Parameters estimation**

189 We fitted our model to prevalence and surveillance data for 1) all species, 2) *Pf*, and 3) *Pv*. We
190 estimated the posterior distribution of six parameters: probability of treatment before intervention (φ_0),
191 probability of treatment during intervention (φ_1), probability of symptomatic infection (ε),
192 transmission rate at average maximum daily temperature (β_0), temperature-associated amplitude of
193 transmission rate (α) and temperature-associated lag of the transmission rate (*lag*). We fixed the values
194 of the reporting fraction ($\rho=0.69$), the duration of infection with treatment ($T_T=7$ days), the initial
195 number of infected individuals (I_0 , specie-specific), the duration of infection without treatment (T_{NT} ,
196 specie-specific), and the ratio of asymptomatic vs. symptomatic transmission rates (k , specie-specific).
197 Reporting fraction was $\rho=0.69$, while the duration of infection with treatment was $T_T=7$ days. Values
198 of I_0 , T_{NT} , and k for *Pf*, *Pv* or both species combined are reported in the supplementary materials.

199 The log-likelihood associated to parameters estimates was calculated by fitting monthly simulated
200 notifications to surveillance data assuming Poisson distribution, and simulated prevalence to 2015,
201 2018 and 2019 data assuming binomial distribution.

202 We used R (v4.2.0) and RStudio (v2022.02.3) to run three Markov chains of 100 000 iterations using
203 different seed values, for each model fit. We used the Robust Adaptive Metropolis algorithm
204 developed by Vihola (15) and implemented in R by Helske (16). We discarded the first 20 000
205 iterations of the burn-in periods and thinned at a ratio of 1:10 to eliminate auto-correlation and
206 combined the three chains. We checked for convergence to the same stationary distribution both
207 visually and using Gelman statistics from coda R package (17) (supplementary Table 10).

208 At each iteration of the Markov chains, we computed the probability of using a malakit, m , from fitted
209 values of φ_0 and φ_1 ; the mean infection duration (T) and the reproduction number (R), before and
210 during intervention, and derived the mean and 95%CrI from the resulting distributions. We performed
211 a sensitivity analysis of the variation of the parameters' posterior distribution for different values of I_0
212 and T_{NT} .

213 **2.6 Estimation of the impact of Malakit**

214 To assess the impact of the Malakit intervention on malaria incidence and prevalence, we ran
215 simulations parameterized from a sample of 1000 draws from the parameter posterior distributions.
216 For each one of the 1000 draws of parameter values, we compared the model simulation to a matching
217 counterfactual (without intervention) with φ_1 set to the pre-intervention value φ_0 . We then calculated

218 the difference between the mean prevalence, the mean annual incidence rate and the cumulated
219 incidence estimated by each pair of simulations, and derived the mean and 95%CrI from the resulting
220 distributions.

221 **2.7 Ethics and regulation**

222 Ethics approvals the were obtained from countries where the Malakit study was implemented (8). All
223 data from the Malakit project (intervention and cross-sectional surveys) were obtained anonymously
224 after a written consent from participants. The analysis of all data complies with the General Data
225 Protection Regulation (European Union Regulation 2016/679).

226

227 **3 Results**

228 **3.1 Impact on all-species malaria transmission**

229 Table 1 presents the values of estimated parameters. Over the full period 2014-2020 we estimate that
230 47.1% (95%CrI 38.8, 56.6) of new all-species malaria infections were symptomatic. Our model
231 estimates the treatment coverage of symptomatic infections at 26.4% (95%CrI 22.8, 30.3) prior to the
232 implementation of the Malakit intervention and 55.1% (95%CrI 49.9, 60.8) during the intervention,
233 corresponding to a two-fold increase. According to our assumptions, this improvement of treatment
234 coverage corresponds to a probability of 28.7% (95%CrI 25.0, 32.6) of using Malakit to treat a new
235 symptomatic infection (NSI). This evolution translates into a 12-day decrease of the mean duration of
236 infection (from 45 to 33 days, asymptomatic and symptomatic infections combined) and thus to a
237 reduction of all-species malaria transmission, with a reproduction number (at average temperature)
238 estimated at 1.19 (95%CrI 1.16, 1.22) prior intervention and 0.86 (95%CrI 0.83, 0.90) during the
239 intervention.

240 In the sensitivity analysis conducted for different values of T_{NT} and I_0 , most parameters showed little
241 variation aside from ϵ . Importantly, computed values of reproductive number, prior and during
242 intervention, showed little or no variation. The mean estimates of ϕ_0 and ϕ_1 increased from 0.22 to
243 0.28, and from 0.50 to 0.57, respectively, however with consistently overlapping 95%CrIs
244 (supplementary Table 7).

245

246

247

248

249 **Table 1: Posterior distributions (mean and 95% credible interval CrI) for all-species malaria**
 250 **transmission model.**

Parameter	Pre-intervention, 2014-2018 (95%CrI)	Intervention, 2018-2020 (95%CrI)
ϕ : Treatment coverage	26.4% (22.8, 30.3)	55.1% (49.9, 60.8)
m: Probability of using a kit in case of symptoms*	-	28.7% (25.0, 32.6)
ϵ : Probability of symptoms	47.1% (38.8, 56.6)	
β_0 : Transmission rate at average temperature (day^{-1})	0.027 (0.023, 0.031)	
α : Seasonal amplitude of transmission rate ($^{\circ}\text{C}^{-1}$)	0.097 (0.078, 0.115)	
lag: Temperature lag of transmission rate (days)	83 (73, 94)	
T: Mean infection duration (all infections) (days)*	45 (39, 52)	33 (28, 38)
R: Mean reproduction number (all infections)*	1.19 (1.16, 1.22)	0.86 (0.83, 0.90)

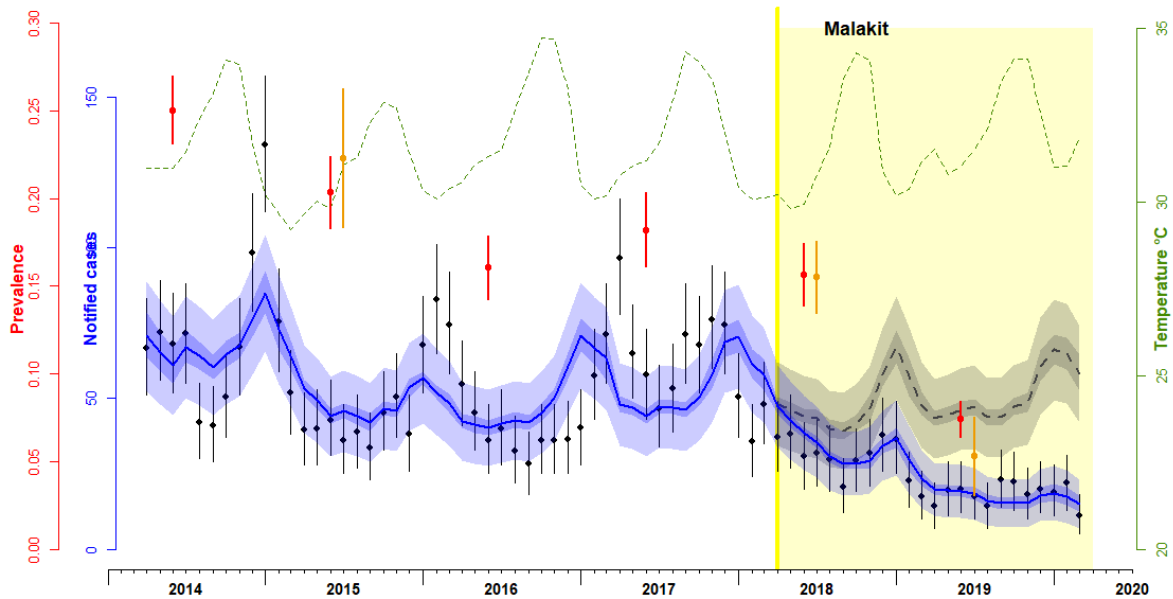
* Calculated from other parameters (see supplementary methods)

251

252 Figure 3 shows the model fit to surveillance and prevalence data for all-species cases of malaria. The
 253 mean annual incidence rate dropped from 366 NSI/1000/year (95%CrI 304, 428) to 169 (95%CrI 131,
 254 207), prior vs. during the intervention. In parallel, the mean notification rate is estimated to have
 255 decreased from 66 NSI/1000/year (95%CrI 50, 82) prior intervention, to 31 (95%CrI 20, 42) during
 256 intervention, representing a reporting fraction of 18.2%. Without intervention, the counterfactual
 257 scenario predicts that the mean incidence rate could reach 330 NSI/1000/year (95%CrI 262, 398).
 258 Therefore, we estimate that Malakit contributed to a 48.7% reduction of the all-species malaria
 259 incidence (intervention vs. counterfactual) and accounted for 81.5% of the total decrease of incidence
 260 since its implementation.

261 The total prevalence (symptomatic and asymptomatic infections) is estimated to have decreased on
 262 average from 19.6% (95%CrI 17.8, 21.4) before intervention to 9.6% (95%CrI 8.5, 10.7) during
 263 intervention. Without intervention, counterfactual simulations predict that the prevalence could
 264 decrease to 17.1%. We thus estimate that Malakit led to a reduction of 43.9% of all-species malaria
 265 prevalence (supplementary Table 6).

266



267

268 **Figure 3: Monthly incidence of all-species reported cases of malaria (black dots), model-fitted**
 269 **simulations (blue solid line) and counterfactual estimates (dashed grey line). Annual all-species**
 270 **prevalence measured in PCR surveys (orange dots) and model-fitted estimates of prevalence (red**
 271 **dots). Maximum daily temperature (monthly average) is shown in green dashed line. The period**
 272 **of implementation of Malakit is shown in yellow. Vertical lines represent 95%CrI. For model-**
 273 **fitted and counterfactual incidence (respectively blue and grey), the dark envelopes show the**
 274 **uncertainty (95%CrI) associated to the joint posterior distribution, while the light envelopes**
 275 **account also for the uncertainty resulting from of the observed Poisson process.**

276

277 Without intervention, the model predicts that the burden of all-species malaria would have reached a
 278 total of 14 053 symptomatic and asymptomatic infections between 2018 and 2020 (Table 2). With the
 279 Malakit intervention, this burden is estimated at 7205 new infections overall. We thus estimate that
 280 6848 infections were averted during the two years of the intervention, of which 3218 symptomatic
 281 infections. According to our assumptions, we estimate that 970 infections were treated with the use of
 282 Malakit.

283

284

285 **Table 2: Cumulated malaria incidence of all-species malaria infections estimated between April**
 286 **2018 and March 2020, with intervention (model fitted to data) and without (counterfactual)**
 287 **(mean and 95%CrI).**

	2018-2020 cumulated incidence, all-species malaria infections (95%CrI)			
	No intervention	Intervention	Difference	Variation
Notified (D)	1193 (1101, 1286)	612 (548, 676)	581 (469, 694)	-48.7% (-55.1, -41.7)
Symptomatic, treated by the health system (IT)	1730 (1607, 1852)	887 (803, 971)	843 (694, 991)	-48.7% (-54.5, -42.4)
Symptomatic, treated with a malakit (IM)	-	970 (778, 1163)	-	-
Total symptomatic treated (IT+IM)	1730 (1607, 1852)	1857 (1647, 2067)	-127 (-371, 116)	+7.4% (-6.4, 22.3)
Symptomatic, not treated (IS)	4870 (3771, 5964)	1525 (1103, 1947)	3345 (2166, 4518)	-68.7% (-78.6, -55.4)
Total symptomatic (IT+IM+IS)	6600 (5436, 7761)	3382 (2806, 3959)	3218 (1919, 4514)	-48.7% (-60.0, -34.2)
Asymptomatic, not treated (IA)	7453 (5765, 9138)	3823 (2926, 4717)	3630 (1723, 5537)	-48.7% (-63.3, -28.6)
Total infected (I)	14 053 (12 550, 15 559)	7205 (6408, 8002)	6848 (5147, 8552)	-48.7% (-56.1, -40.2)

288

289 **3.2 Impact on *P. falciparum* and *P. vivax* malaria transmission**

290 When fitted separately to *Pf* or *Pv* data, the model estimates a stronger increase in treatment coverage
 291 for *Pf* (from 20.6% to 81.7%) than *Pv* (from 20.8% to 37.2%) (Table 3). The probability of using
 292 Malakit is higher for *Pf* (61.1%) than *Pv* (16.4%). This is associated to a sharper decrease of R for *Pf*
 293 than *Pv*, 0.96 to 0.34 (-64.2%) vs. 1.13 to 0.95 (-15.9%), respectively.

294 We find species-specific patterns of malaria transmission: the probability of developing a symptomatic
 295 infection (ϵ) is higher for *Pf* than *Pv*: 77.3% vs. 47.4%. The transmission rate of *Pv* is about four times
 296 higher than *Pf* (mean β_0 estimates: 0.037 vs. 0.009 day⁻¹), however the seasonality of transmission is
 297 more marked for *Pf* than *Pv*, with seasonal amplitudes of transmission rate (α) estimated at 0.17 °C⁻¹
 298 vs. 0.08 °C⁻¹, respectively.

299

300

301

302

303

304 **Table 3: Posterior distributions (mean and 95% credible interval) for *P. falciparum* and *P. vivax***
 305 **malaria transmission models.**

Parameter	Period	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>
φ: Treatment coverage	Pre-intervention	20.6% (17.0, 25.7)	20.8% (18.0, 23.9)
	Intervention	81.7% (67.9, 96.4)	37.2% (33.6, 41.1)
m: Malakit coverage*	Pre-intervention	-	-
	Intervention	61.1% (47.9, 74.0)	16.4% (13.8, 19.1)
ε: Probability of symptoms	Pre-intervention	77.3% (56.1, 97.3)	47.4% (37.9, 59.0)
	Intervention		
β ₀ : Transmission rate at average temperature (day ⁻¹)	Pre-intervention	0.009 (0.007, 0.010)	0.037 (0.030, 0.045)
	Intervention		
α: Seasonal amplitude of transmission rate (°C ⁻¹)	Pre-intervention	0.174 (0.138, 0.211)	0.075 (0.057, 0.093)
	Intervention		
lag: Temperature lag of transmission rate (days)	Pre-intervention	78 (66, 89)	82 (68, 97)
	Intervention		
T: Mean infection duration (all infections)*	Pre-intervention	112 [91, 131]	31 [25, 37]
	Intervention	40 [26, 56]	26 [21, 31]
R: Mean reproduction number (all infections)*	Pre-intervention	0.96 [0.93, 1.00]	1.13 [1.11, 1.15]
	Intervention	0.34 [0.22, 0.46]	0.95 [0.92, 0.98]

* Calculated from other parameters (see supplementary methods)

306
 307 When comparing intervention to counterfactual estimates, the estimated impact of Malakit on
 308 incidence rate is stronger for *Pf* (-63.1%) than *Pv* (-42.8%) (supplementary Table 6). However, the
 309 estimated contribution of Malakit to the total variation of the incidence rate since the beginning of the
 310 intervention is more modest for *Pf* (52.0%) than *Pv* (88.6%). A similar pattern is observed with the
 311 total prevalence for both species. These findings reflect the stronger decrease of *Pf* infection incidence
 312 and prevalence compared to *Pv* for reasons other than Malakit, in line with a mean reproduction number
 313 estimated lower than one before intervention for *Pf*, but not for *Pv*.

314 We estimate that 713 (95%CrI 507, 920) new *Pf* and 3686 (95%CrI 3067, 4303) new *Pv* symptomatic
 315 infections occurred during the intervention period (Table 4). Without intervention, the counterfactual
 316 scenario predicts that this burden would have reached 1944 (95%CrI 1336, 2550) *Pf* and 6452 (95%CrI
 317 5311, 7591) *Pv* infections. We thus estimate that between 2018 and 2020 Malakit helped avert a total
 318 of 1231 NSI of *Pf* (95%CrI 589, 1870) and 2766 NSI of *Pv* (95%CrI 1471, 4063). The model estimates
 319 that 432 (95%CrI 311, 554) *Pf* and 605 (95%CrI 468, 742) *Pv* infections were treated by a malakit
 320 during the intervention. In line with a stronger increase of treatment coverage for *Pf* than *Pv*, we find
 321 a larger decrease of the incidence of symptomatic infections not treated (or incompletely) for *Pf* (-
 322 91.3%) than *Pv* (-54.6%).

323 **Table 4: Cumulated malaria incidence of *P. falciparum* and *P. vivax* malaria infections estimated**
 324 **between April 2018 and March 2020, with intervention (model fitted to data) and without**
 325 **(counterfactual)**

	Scenario	<i>P. falciparum</i> infections (95%CrI)	<i>P. vivax</i> infections (95%CrI)
Notified to surveillance (D)	No intervention	272 (220, 323)	917 (835, 999)
	Intervention	100 (76, 125)	524 (465, 583)
	Difference	172 (115, 229)	393 (292, 494)
	Variation	-63.1% (-73.5, -50.1)	-42.8% (-50.7, -34.1)
Symptomatic, treated by the health system (IT)	No intervention	394 (324, 464)	1329 (1221, 1438)
	Intervention	145 (113, 177)	760 (682, 838)
	Difference	249 (172, 326)	569 (436, 703)
	Variation	-63.1% (-72.6, -51.4)	-42.8% (-50.0, -34.9)
Symptomatic, treated with a malakit (IM)	No intervention	-	-
	Intervention	432 (311, 554)	605 (468, 742)
	Difference	-	-
	Variation	-	-
Total symptomatic treated (IT+IM)	No intervention	394 (324, 464)	1329 (1221, 1438)
	Intervention	577 (449, 705)	1365 (1211, 1518)
	Difference	-183 (-329, -38)	-36 (-223, 153)
	Variation	+46.3% (8.7, 93.9)	+2.6% (-11.0, 17.7)
Symptomatic, not treated (IS)	No intervention	1550 (991, 2106)	5123 (4040, 6201)
	Intervention	136 (0, 274)	2321 (1816, 2826)
	Difference	1414 (838, 1987)	2802 (1606, 3993)
	Variation	-91.3% (-100.1, -79.7)	-54.6% (-66.8, -38.3)
Total symptomatic (IT+IM+IS)	No intervention	1944 (1336, 2550)	6452 (5311, 7591)
	Intervention	713 (507, 920)	3686 (3067, 4303)
	Difference	1231 (589, 1870)	2766 (1471, 4063)
	Variation	-63.1% (-76.3, -42.4)	-42.8% (-55.3, -26.8)
Asymptomatic, not treated (IA)	No intervention	578 (11, 1145)	7176 (5213, 9137)
	Intervention	214 (0, 427)	4104 (2921, 5284)
	Difference	364 (-241, 971)	3072 (784, 5359)
	Variation	-63.1% (-119.4, 136.2)	-42.8% (-62.2, -14.2)
Total infected (I)	No intervention	2522 (1968, 3077)	13 628 (11937, 15324)
	Intervention	927 (734, 1120)	7790 (6739, 8840)
	Difference	1595 (1009, 2183)	5838 (3850, 7834)
	Variation	-63.1% (-72.9, -49.9)	-42.8% (-52.6, -31.4)

326

327

328

329 4 Discussion

330 We have here presented a mathematical model, coupled with Bayesian inference, to jointly analyze
331 three independent datasets: surveillance data from Brazil, from Suriname, and prevalence data from
332 repeated cross-sectional surveys. We find an increase of treatment coverage from 26·4% to 55·1% with
333 the implementation of the Malakit intervention, which resulted in a strong decrease of malaria
334 transmission, and a drop of the estimated reproduction number from 1·19 to 0·86 for all-species
335 malaria. Indeed, access to prompt treatment by ACT and S-PQ (both medication included in Malakit)
336 accelerate the clearance of circulating gametocytes, and thus decrease the duration of the infection for
337 one episode of *Pf* or *Pv* malaria (18). Because Malakit does not offer a radical cure against *Pv*
338 hypnozoites, subsequent *Pv* relapses cannot be prevented. This can explain the lower impact of Malakit
339 estimated on *Pv* transmission, as reported when ACT was implemented in other settings (19). Malakit
340 could also have had an effect on malaria transmission through the increased use of long lasting
341 insecticidal nets (LLINs), by improving access and awareness of this preventive measure among
342 participants (20). However, there is little evidence about the effectiveness of LLINs for malaria
343 prevention in this context given one fifth of gold miners report working at night and the diurnal biting
344 behavior of *An. darlingi* observed in the Guianese rainforest (21,22).

345 To our knowledge, Malakit was the only intervention implemented at full scale between 2018 and 2020
346 in the gold mining population, and no significant changes occurred in the management of the health
347 systems of French Guiana, Suriname and Brazil during that period for this population. Our model
348 accounts for seasonal and long-term climate variations with a force of transmission dependent on
349 temperature, and weather records show that temperature and rainfall were quite stable between 2014
350 and 2020 in French Guiana. Gold mining activity appears to have remained stable over this period.
351 Police operations implemented since 2008 by the French authorities aim to destroy logistical equipment
352 and mining networks, but they are struggling to reduce the number of gold miners. A stable number of
353 police operations were conducted between 2015 and 2019, with the exception of March-April 2017
354 (23).

355 We find that, after two years of intervention, Malakit contributed to halving the incidence of malaria
356 infection from 340 to 184 NSI/1000/year. Those estimates are similar to findings from pre-post field
357 surveys: 306 to 142 NSI/1000/year (supplementary material). The field surveys also indicate a similar
358 2·4-fold increase of treatment coverage (vs. 2·1 with our model), but with a larger post-intervention
359 estimate: 27·3% before intervention and 66·2% after intervention (supplementary Table 3), compared
360 with 26·4% and 55·1%, respectively, found here.

361 Our results suggest that a significant progression towards malaria elimination was achieved in our
362 study population during the implementation of Malakit, with estimated values of R below unity, the
363 theoretical threshold for malaria elimination (24). We find that the elimination process of *Pf* preceded
364 the intervention ($R=0\cdot96$) and accelerated during its implementation ($R=0\cdot34$). This is mirrored by the
365 evolution of the incidence rate of *Pf* infection, compatible with a shift from a low transmission intensity
366 (> 100 cases/1000/year) to a very low transmission intensity (< 100 cases/1000/year) (25). In contrast,
367 for *Pv*, the shift of R below the elimination threshold was concomitant with the intervention.

368 According to WHO's framework, the stratification of malaria risk is an important step for planning and
369 achieving malaria elimination (25). This relies on epidemiological and ecological assessments, which
370 is particularly challenging in the case of our population given their high mobility and the difficulties
371 to reach clandestine gold mining areas. We modeled malaria transmission on a single patch with the
372 assumption of homogeneous transmission in all mining sites, our results thus reflect an averaged
373 picture of a more complex and heterogeneous reality. The progressive reduction of malaria incidence
374 will increase this spatial and temporal heterogeneity, making it even more challenging to evaluate
375 future interventions. Along with immunity loss and mobility, this should be taken into consideration
376 in future works, for example in a stochastic or agent-based model (26).

377 Generating robust evidence about the effectiveness and impact of public health intervention is difficult,
378 especially when working with mobile and hard-to-reach populations. Clustered randomized trials,
379 commonly held as the gold standard design for outcome evaluation, are impractical to implement in
380 this context (27). As an illustration, we only identified two published trials which evaluated a malaria
381 control intervention amongst a hard-to-reach population in the past ten years (28,29). The model
382 proposed here optimally combines different sources of data, each providing partial information, and its
383 findings are in line with those estimated independently from pre-post intervention field surveys. This
384 model-based triangulation approach can be used in similar situations to better inform decision-making
385 towards malaria elimination in especially challenging environments.

386

387 **5 Conclusion**

388 Through a modeling approach, we assess the effectiveness of Malakit as a malaria control intervention
389 in the specific context of the mobile and hard-to-reach population involved in illegal gold mining in
390 French Guiana. Our findings show that Malakit had a significant impact on both *P. falciparum* and *P.*
391 *vivax* transmission, through an improved access to prompt treatment by ACT and S-PQ for the
392 treatment of symptomatic malaria infections. Building on the efforts of the healthcare community
393 during the past twenty years, Malakit constitutes an additional step towards malaria elimination in the
394 Guiana Shield. This new intervention – training individuals to self-diagnose and self-treat using a free
395 kit – could integrate strategies aiming at eliminating malaria in populations beyond the reach of the
396 health systems.

397

398

399 **Contributors**

400 MD, MG, YL, MSM, SV, HH, PM and AS conceived Malakit study and wrote the protocol.

401 YL, AS, MD, HH and PM accessed and verified the data.

402 YL, CP, RM developed the model.

403 YL coded and calibrated the model, analyzed the data and results.

404 YL, MD, RM and CP wrote the draft of the manuscript.

405 All authors reviewed the manuscript.

406

407 **Declaration of interests**

408 The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial
409 relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

410

411 **Funding**

412 Cayenne Hospital, as sponsor, directly managed most of the project funds. Half of the funding was by
413 the European Regional Development Fund via the Interregional Amazon Cooperation Program 2014-
414 2020, supplemented with self-funding from Cayenne Hospital, funds from the French Guiana Health
415 Regional Agency, the European Horizon 2020 Program and contributions in kind from the Suriname
416 National Malaria Program, as beneficiary of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria;
417 the Ministry of Health of Brazil; and the French Development Agency.

418 The funding bodies played no part in the implementation and evaluation of the project.

419

420 **Data sharing**

421 Monthly aggregated surveillance data, R scripts and MCMC traces are available upon request to the
422 corresponding author (YL).

423

424 **Abbreviations**

425 ACT: Artemisinin combined therapy

426 ITSA: Interrupted time series analysis

427 LLIN: Long lasting insecticidal net

428 NSI: New symptomatic infection
429 NSI/1000/year: New symptomatic infections per 1000 individuals
430 PCR: Polymerase chain reaction
431 *Pf. Plasmodium falciparum*
432 *Pv. Plasmodium vivax*
433 RDT: Rapid diagnostic test
434 S-PQ: Single-dose primaquine

435

436 **Acknowledgments**

437 We thank all the facilitators of the Malakit project who contributed to the successful implementation
438 of the intervention, Dr Lise Musset and Dr Yassamine Lazrek from the Institut Pasteur de la Guyane,
439 for PCR prevalence data, and the Ministries of Health of Suriname and Brazil for the sharing of
440 surveillance data.

441 OML is a staff member of the Pan American Health Organization / World Health Organization
442 (PAHO/WHO). The author alone is responsible for the views expressed in this publication and do not
443 necessarily represent the decisions, policy or views of the PAHO / WHO

444

445 **References**

- 446 1. Cotter C, Sturrock HJW, Hsiang MS, Liu J, Phillips AA, Hwang J, et al. The changing
447 epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges. *The Lancet*. 7 sept
448 2013;382(9895):900-11.
- 449 2. Guyant P, Canavati SE, Chea N, Ly P, Whittaker MA, Roca-Feltrer A, et al. Malaria and the mobile
450 and migrant population in Cambodia: a population movement framework to inform strategies for
451 malaria control and elimination. *Malar J*. 20 juin 2015;14:252.
- 452 3. Wangdi K, Pasaribu AP, Clements ACA. Addressing hard-to-reach populations for achieving
453 malaria elimination in the Asia Pacific Malaria Elimination Network countries. *Asia Pac Policy*
454 *Stud* [Internet]. 2021 [cité 25 mars 2021];n/a(n/a). Disponible sur:
455 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/app5.315>
- 456 4. Douine M, Lambert Y, Musset L, Hiwat H, Blume LR, Marchesini P, et al. Malaria in Gold Miners
457 in the Guianas and the Amazon: Current Knowledge and Challenges. *Curr Trop Med Rep*
458 [Internet]. 21 mars 2020 [cité 4 juin 2020]; Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/s40475-020-](https://doi.org/10.1007/s40475-020-00202-5)
459 [00202-5](https://doi.org/10.1007/s40475-020-00202-5)
- 460 5. Douine M, Musset L, Corlin F, Pelleau S, Pasquier J, Mutricy L, et al. Prevalence of Plasmodium
461 spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir. *Malar*
462 *J* [Internet]. 9 juin 2016 [cité 3 oct 2019];15. Disponible sur:
463 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899929/>
- 464 6. Hiwat H, Martínez-López B, Cairo H, Hardjopawiro L, Boerleider A, Duarte EC, et al. Malaria
465 epidemiology in Suriname from 2000 to 2016: trends, opportunities and challenges for elimination.
466 *Malar J*. 2018;17(1):418.
- 467 7. Douine M, Sanna A, Galindo M, Musset L, Pommier de Santi V, Marchesini P, et al. Malakit: an
468 innovative pilot project to self-diagnose and self-treat malaria among illegal gold miners in the
469 Guiana Shield. *Malar J* [Internet]. 10 avr 2018 [cité 3 oct 2019];17. Disponible sur:
470 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892004/>
- 471 8. Douine M, Lambert Y, Galindo MS, Mutricy L, Sanna A, Peterka C, et al. Self-diagnosis and self-
472 treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: results of Malakit,
473 an international multicentric intervention research project. *Lancet Reg Health - Am*. 1 déc
474 2021;4:100047.
- 475 9. Heemskerk M, Eelco Jacobs, Pierre Pratley. Technical Report - Mobile Migrant population study
476 Suriname. KIT; 2021.
- 477 10. Galindo MS, Lambert Y, Mutricy L, Garancher L, Bordalo Miller J, Gomes JH, et al. Setting-up a
478 cross-border action-research project to control malaria in remote areas of the Amazon: describing

- 479 the birth and milestones of a complex international project (Malakit). *Malar J.* 11 mai
480 2021;20(1):216.
- 481 11. Lambert Y, Galindo M, Suárez-Mutis M, Mutricy L, Sanna A, Garancher L, et al. Tailoring Mobile
482 Data Collection for Intervention Research in a Challenging Context: Development and
483 Implementation in the Malakit Study. *JMIR Form Res.* 16 juin 2022;6(6):e29856.
- 484 12. Koella J, Antia R. Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance. *Malar J.* 19
485 févr 2003;2:3.
- 486 13. Smith DL, Ellis McKenzie F. Statics and dynamics of malaria infection in *Anopheles* mosquitoes.
487 *Malar J.* 4 juin 2004;3(1):13.
- 488 14. Dudley HJ, Goenka A, Orellana CJ, Martonosi SE. Multi-year optimization of malaria
489 intervention: a mathematical model. *Malar J* [Internet]. 1 mars 2016 [cité 9 sept 2018];15.
490 Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4774123/>
- 491 15. Vihola M. Robust adaptive Metropolis algorithm with coerced acceptance rate. *Stat Comput.* 1 sept
492 2012;22(5):997-1008.
- 493 16. Helske J. ramcmc: Building blocks for Robust Adaptive Metropolis algorithm [Internet]. Finland:
494 University of Jyväskylä; 2016 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: [https://cran.r-](https://cran.r-project.org/web/packages/ramcmc/vignettes/ramcmc.html#ref-Vihola2012)
495 [project.org/web/packages/ramcmc/vignettes/ramcmc.html#ref-Vihola2012](https://cran.r-project.org/web/packages/ramcmc/vignettes/ramcmc.html#ref-Vihola2012)
- 496 17. Plummer M, Best N, Cowles K, Vines K, Sarkar D, Bates D, et al. coda: Output Analysis and
497 Diagnostics for MCMC [Internet]. 2020 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: [https://CRAN.R-](https://CRAN.R-project.org/package=coda)
498 [project.org/package=coda](https://CRAN.R-project.org/package=coda)
- 499 18. Okell LC, Drakeley CJ, Ghani AC, Bousema T, Sutherland CJ. Reduction of transmission from
500 malaria patients by artemisinin combination therapies: a pooled analysis of six randomized trials.
501 *Malar J.* 9 juill 2008;7(1):125.
- 502 19. Kenangalem E, Poespoprodjo JR, Douglas NM, Burdam FH, Gdeumana K, Chalfein F, et al.
503 Malaria morbidity and mortality following introduction of a universal policy of artemisinin-based
504 treatment for malaria in Papua, Indonesia: A longitudinal surveillance study. *PLOS Med.* 29 mai
505 2019;16(5):e1002815.
- 506 20. Longchamps C, Galindo M, Lambert Y, Sanna A, Mutricy L, Garancher L, et al. Impact of Malakit
507 intervention on perceptions, knowledge, attitudes, and practices related to malaria among workers
508 in clandestine gold mines in French Guiana: results of multicentric cross-sectional surveys over
509 time [Internet]. 2022 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur:
510 <https://www.researchsquare.com/article/rs-1362837/v1>

- 511 21. Douine M, Mosnier E, Le Hingrat Q, Charpentier C, Corlin F, Hureau L, et al. Illegal gold miners
512 in French Guiana: a neglected population with poor health. *BMC Public Health*. 17 juill
513 2017;18(1):23.
- 514 22. Pommier de Santi V, Dusfour I, de Parseval E, Lespinet B, Nguyen C, Gaborit P, et al. Risk of
515 daytime transmission of malaria in the French Guiana rain forest. *Med Sante Trop*. 1 févr
516 2017;27(1):111-2.
- 517 23. Le Tourneau FM. *Chercheurs d'or: l'orpillage clandestin en Guyane française*. Paris: CNRS;
518 2020. 421 p.
- 519 24. Griffin JT. Is a reproduction number of one a threshold for *Plasmodium falciparum* malaria
520 elimination? *Malar J*. 26 juill 2016;15(1):389.
- 521 25. World Health Organization. A framework for malaria elimination [Internet]. Geneva: World
522 Health Organization; 2017 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:
523 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254761>
- 524 26. Smith NR, Trauer JM, Gambhir M, Richards JS, Maude RJ, Keith JM, et al. Agent-based models
525 of malaria transmission: a systematic review. *Malar J* [Internet]. 17 août 2018 [cité 9 déc 2018];17.
526 Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6098619/>
- 527 27. Sanson-Fisher RW, Bonevski B, Green LW, D'Este C. Limitations of the Randomized Controlled
528 Trial in Evaluating Population-Based Health Interventions. *Am J Prev Med*. 1 août
529 2007;33(2):155-61.
- 530 28. Tripura R., von Seidlein L., Sovannaroeth S., Peto T.J., Callery J.J., Sokha M., et al. Antimalarial
531 chemoprophylaxis for forest goers in southeast Asia: an open-label, individually randomised
532 controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:81-90.
- 533 29. Bennett A., Dantzer E., Hongvanthong B., Rerolle F., Hocini S., Smith J., et al. Targeted
534 surveillance for forest-based malaria transmission: Results of a cluster randomized controlled trial
535 in southern Lao PDR. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(5 Supplement):216.
- 536

5. DISCUSSION

5.1. Examen de la validité interne des résultats : Malakit, une intervention efficace ?

5.1.1. Limites de l'évaluation par un schéma pré-post

L'évaluation de Malakit par un essai randomisé s'est heurtée à plusieurs obstacles de faisabilité. Une randomisation ne pouvait pas être mise en œuvre à l'échelle individuelle pour des raisons éthiques, mais également parce que l'intervention ne pouvait pas être considérée comme agissant uniquement à l'échelle de l'individu comme l'ont démontré a posteriori 1) l'importance du bouche à oreille dans la diffusion de la connaissance du projet Malakit, et 2) la prévalence des comportements altruistes et de partage des kits entre orpailleurs. La randomisation à l'échelle de la région d'orpillage, ou d'un site de distribution, d'une part était limitée par le nombre d'unités, et d'autre part par la grande mobilité des orpailleurs. En effet, même des secteurs distants ne pourraient pas être considérés complètement étanches, avec une mobilité importante des orpailleurs par exemple par le secteur de Pê de Limão entre la région de la Camopi/Sikini (côté Brésil), et la région de l'Inini (côté Suriname) (103). L'évaluation de l'intervention a donc reposé sur un schéma pré-post sans groupe contrôle pour la mesure du critère de jugement principal. Cette méthode d'évaluation est soumise à plusieurs biais qui sont susceptibles de surestimer la proportion de comportements appropriés, de limiter la généralisabilité des résultats à la population des orpailleurs travaillant en Guyane, et de limiter l'inférence causale entre l'intervention Malakit et les changements observés dans les critères de jugement.

Premièrement, il existe un biais de sélection. Les études transversales étant conduites sur les sites de repli des orpailleurs, les professions les plus mobiles sont sur-représentées : celles-ci sont souvent plus éduquées et ont un revenu plus élevé. La méthode d'échantillonnage, reposant sur le volontariat (*convenience sampling*), entraîne la sur-représentation des participants ayant un intérêt pour leur santé, le plus souvent des femmes avec un niveau d'éducation plus élevé. Ce biais de sélection limite la généralisation des conclusions à l'ensemble de la population des orpailleurs travaillant en Guyane. Par ailleurs, l'absence d'échantillonnage aléatoire compromet davantage la comparabilité des populations d'étude avant et après l'intervention : une différence entre les deux groupes de participants serait un facteur de confusion pour l'estimation de l'effet de Malakit. Cependant, la comparaison des caractéristiques socio-démographiques des participants avant et après intervention suggère que les groupes sont comparables (121).

Deuxièmement, il existe un biais d'information : le recueil du comportement au cours du dernier épisode de paludisme (critère de jugement principal) est sujet à un biais de mémoire, notamment lorsque les événements remontent jusqu'à plusieurs années. Concernant le biais de mémoire, la Figure 35 (Annexe 4) montre la capacité des participants aux visites de suivi de l'intervention Malakit à se rappeler de leur date de première visite : il est intéressant de noter que l'estimation donnée par les participants est assez juste, avec une erreur absolue qui varie peu avec le temps (médiane 23 jours, IQR 10-54). La mesure des critères de jugement à partir des déclarations des participants est également sujette à un biais de désirabilité sociale qui tend à minimiser les comportements jugés inappropriés, comme par exemple le mésusage des médicaments antipaludiques. Le biais de mesure est sans doute encore plus important pour l'observance déclarée en réponse à la question « restait-il des comprimés à la fin de votre traitement ? ». Malheureusement, les efforts déployés dans les études post-intervention pour mieux documenter l'observance à l'aide de différents indicateurs (nombre de comprimés, durée de traitement) n'ont pas été concluants.

Troisièmement, le schéma avant-après sans groupe contrôle est soumis à deux menaces importantes à la validité interne qui impliquent que des facteurs, internes (biais de maturation) ou externes (biais d'histoire) à l'intervention et aux participants, pourraient expliquer le changement observé sur les critères de jugement. L'appréciation de ce risque repose sur l'identification et la discussion des facteurs éventuels de confusion. Concernant le critère de jugement principal, la chaîne causale qui relie théoriquement la formation par un médiateur aux bonnes pratiques de diagnostic et de traitement du paludisme, rendues matériellement possible par un kit, à un changement effectif de comportement, est assez directe et spécifique. Par ailleurs, sur la même période, il n'y a eu aucune autre intervention ciblant spécifiquement l'amélioration des comportements des orpailleurs à large échelle. Cependant, ce point reste problématique pour l'appréciation du lien de causalité entre Malakit et la baisse de la prévalence du paludisme, en particulier du fait des fluctuations saisonnières et d'autres facteurs qui pourraient influencer, positivement ou négativement, la transmission du paludisme dans la population sans nécessairement agir sur l'accès au traitement, comme par exemple l'effet des opérations de lutte contre l'orpaillage illégal en Guyane. La question de la saisonnalité peut cependant se discuter : avec une durée de portage asymptomatique qui peut durer jusqu'à six mois pour *P. falciparum* et un échantillonnage réalisé sur plusieurs mois (six mois pour la première étude pré-intervention en 2015, trois mois pour les études suivantes), la fluctuation saisonnière est susceptible d'être atténuée par une mesure très sensible de la parasitémie comme la PCR.

Enfin, il est intéressant de noter que la différence mesurée sur le critère de jugement principal avant/après Malakit est statistiquement significative malgré une confusion résiduelle réduisant l'estimation de son effet, ce qui constitue un critère d'élévation de la notation du niveau de preuve dans la méthode GRADE (37). Malakit ayant été mise en place pour améliorer l'accès au diagnostic et au traitement pour les orpailleurs travaillant en Guyane, l'estimation de son effet est confondue par les circonstances du dernier épisode de paludisme rapporté par les participants. En effet, les participants ayant déclaré un paludisme au Suriname ou au Brésil avaient une plus

grande probabilité d'avoir accès au système de santé par rapport à ceux isolés en Guyane, et donc une probabilité plus grande d'avoir un comportement adapté. L'effet avant/après Malakit spécifiquement sur le comportement des orpailleurs sur le territoire guyanais est donc potentiellement sous-estimé.

5.1.2. Amélioration de l'inférence causale à partir des données du projet de recherche

5.1.2.1. Triangulation des résultats

Une première approche employée dans le projet Malakit pour améliorer la crédibilité des résultats est la triangulation des données des études pré-post avec les autres sources de données collectées pendant le projet de recherche. Initialement introduite dans le domaine de la recherche qualitative par analogie avec la technique utilisée en navigation, la triangulation « *visé la convergence ou la corroboration des résultats issus de différentes méthodes dans une optique de validation des interprétations* » (122). Ce principe peut être rapproché de celui de « consistance » (*consistency*) proposé par Hill dans ses arguments de causalité (23).

La collecte longitudinale de données par les médiateurs Malakit au cours des visites de suivi a permis de trianguler les résultats post-intervention sur plusieurs critères de jugement secondaires, en particulier les niveaux d'observance à l'utilisation du traitement du kit et les niveaux de connaissance de bonne utilisation du kit. Les données recueillies sur un faible échantillon d'orpailleurs au cours d'une mission en zone orpaillée conjointement avec les forces armées de Guyane indiquent que la couverture de l'intervention était proche de celle mesurée par l'étude post-intervention. Enfin, les données recueillies par la réalisation systématique d'un TDR au cours de la formation des participants à Malakit a permis un suivi longitudinal de la prévalence moyenne de tests positifs et de mettre en évidence une décroissance de cette prévalence compatible avec les mesures effectuées en PCR par les enquêtes pré-post (Figure 31, Annexe 4).

5.1.2.2. Restriction et stratification pour réduire les biais

Pour limiter l'effet du biais de mémoire sur l'estimation du critère de jugement principal, il est intéressant de restreindre l'analyse aux participants ayant eu un paludisme dans l'année précédant les enquêtes. Pour réduire la confusion liée au lieu de contamination, on peut encore restreindre l'analyse aux participants ayant déclaré leur dernier paludisme en Guyane. Dans ce groupe restreint, le critère de jugement principal montre un changement net des comportements de traitement et de diagnostic (27,3 % à 66,2 % ; OR=5,2), et l'indicateur composite, combinant le critère de jugement principal à une observance déclarée complète, montre également une évolution importante (23,5 % à 56,3 %, OR=4,2).

Sur l'ensemble des participants aux études avant/après, le gradient d'observance déclarée mesuré entre les participants traités 1) par le système de santé, 2) par un malakit, et 3) par une automédication inadaptée, renforce l'association du critère de jugement principal avec l'intervention. De même, une tendance se dessine parmi les utilisateurs du kit, avec une meilleure observance déclarée par ceux ayant été formés dans le cadre de Malakit par un médiateur, par rapport à ceux n'ayant pas été formés.

5.1.2.3. Relation dose-effet

L'existence d'une relation dose-effet fait partie des arguments de causalité de Hill : la variation du critère de jugement avec celle du niveau d'exposition renforce la plausibilité d'une relation causale (23). C'est également un critère d'augmentation de la notation du niveau de preuve dans la méthode GRADE (38,123). Parmi les participants à l'enquête post-intervention réalisée au Suriname, on retrouve une relation dose-effet entre le niveau d'exposition à l'intervention (mesurée par le nombre de visites Malakit ou la durée depuis la visite d'inclusion) et le critère de jugement principal, le critère de jugement composite, le degré de connaissance de l'utilisation du traitement du Malakit et de maîtrise de la réalisation d'un test rapide (Figure 32, Annexe 4). Cette relation dose-effet est également retrouvée pour les connaissances sur le bon usage du kit mesurées chez les participants aux visites de suivi de Malakit (121).

5.1.2.4. Score de propension et double différence

Le travail publié par Longchamps *et al.* dans le *Malaria Journal* (124) montre une amélioration des attitudes et pratiques vis-à-vis du paludisme, mesurée par un score composite 1) avant et après l'intervention Malakit et 2) dans le groupe de participants aux études post-intervention ayant également participé à Malakit, par rapport au groupe contrôle n'ayant pas participé à Malakit. L'utilisation d'un score de propension, calculé sur un ensemble de variables associées notamment à la probabilité d'être inclus dans l'intervention Malakit, renforce l'inférence causale de l'effet de l'intervention sur ces critères de jugement secondaires.

Une dernière approche consiste à reconstituer rétrospectivement un groupe contrôle et un groupe d'intervention au sein des participants aux études pré-intervention en les appariant aux participants des études post-interventions à l'aide d'un score de propension. Cette méthode permet le calcul d'une double différence qui tient compte à la fois de l'effet propre de l'intervention sur le critère de jugement principal, ainsi que l'effet lié aux phénomènes de maturation et d'histoire. Les résultats préliminaires suggèrent que, malgré les différences observées sur certaines caractéristiques chez les participants de Malakit par rapport aux non-participants (sex-ratio plus féminin, plus grande mobilité), le critère de jugement principal n'était pas différent avant l'intervention entre le groupe contrôle et le groupe d'intervention (Figure 33, Annexe 4).

5.1.3. Triangulation avec des données externes au projet de recherche

5.1.3.1. Approche quasi-expérimentale : analyse par série chronologique interrompue

Dans le deuxième article présenté dans ce manuscrit, l'analyse par série chronologique interrompue a été utilisée afin d'examiner l'impact de l'intervention sur l'incidence du paludisme. Cette méthode est particulièrement utilisée dans le cadre de l'évaluation des programmes de lutte antipaludique à partir des données de surveillance du paludisme (125). Le modèle retenu est un modèle de régression linéaire par segments intégrant la température comme proxy de saisonnalité appliqué aux données d'incidence mensuelle de cas de paludisme notifiés aux systèmes de surveillance du Brésil et du Suriname, avec un lieu présumé de contamination en Guyane. L'analyse montre que la baisse de l'incidence du paludisme est plus marquée pendant la mise en œuvre de Malakit par rapport à la période pré-intervention. En l'absence de série chronologique contrôle, l'estimation de l'impact de Malakit repose sur la comparaison de l'évolution réelle avec un scénario contrefactuel prolongeant la dynamique pré-intervention. Cette approche mesure une réduction de 42,9 % du nombre de cas notifiés sur la période d'intervention (758 vs. 1327 cas notifiés sans intervention). La crédibilité de cette estimation repose sur l'hypothèse que l'intervention est à elle seule responsable du changement mesuré ; le seul facteur de confusion pris en compte dans le modèle de régression étant la météorologie, cette hypothèse ne peut être étayée que par une approche discursive fondée sur la connaissance du contexte de l'intervention. Notamment, une hypothèse alternative est que Malakit aurait pu causer une baisse de la notification des cas de paludisme en permettant l'accès au traitement en dehors des systèmes de santé, et donc de surveillance.

5.1.3.2. Approche mécanistique : triangulation des résultats par un modèle mathématique

A partir des données des systèmes de surveillance, le modèle mathématique développé dans le troisième article de ce manuscrit permet de trianguler les résultats des études pré-post intervention pour deux critères de jugement de l'efficacité de Malakit : le recours au diagnostic et au traitement, et la prévalence du paludisme. La liaison entre les deux critères de jugement repose sur l'explicitation mécanistique de la transmission du paludisme et du traitement au moyen d'un système d'équations différentielles selon le formalisme classique développé par Ross et McDonald (126). La stratégie de triangulation développée par ce modèle dépasse donc l'approche d'intégration essentiellement « discursive » présentée jusqu'ici et reposant sur l'utilisation du langage naturel pour discuter la convergence des résultats (127).

Le paramètre correspondant à la probabilité d'accès au traitement et au diagnostic est estimé pour la période pré-intervention et la période d'intervention, et l'estimation d'impact repose sur la comparaison avec une prédiction contrefactuelle du modèle dans un scénario sans intervention. Cette approche est donc une extension du

principe de la série chronologique interrompue où le modèle de régression statistique est ici substitué par un modèle mécanistique. La nuance entre ces deux grandes approches (mécanistique vs. statistique) est soulignée par McKenzie dans son article « *Why model malaria ?* » :

« Purely statistical, curve-fitting models give concise, structural descriptions of data, but are otherwise unrelated to the processes that generate the data. Because no assumptions are made about internal mechanisms, relationships in such models rarely reflect relationships in biological systems, and direct interpretations based on underlying causes are precluded. » (128).

Le modèle permet de quantifier la baisse de transmission en estimant le nombre de reproduction avant et pendant l'intervention, et de renseigner sur l'évolution épidémiologique du paludisme au cours de la période d'étude. En estimant la proportion de cas symptomatiques et asymptomatiques et en intégrant la probabilité de notification aux systèmes de surveillance, le modèle permet également d'estimer l'incidence totale à partir de l'incidence de notification.

Cette approche apporte plusieurs éléments en faveur de l'inférence causale sur l'efficacité de Malakit :

- la liaison de plusieurs sources de données indépendantes dans un modèle mécanistique explicite de la transmission du paludisme : données de surveillance, données de prévalence en PCR, estimations de paramètres issues de la littérature ;
- la prise en compte du facteur de confusion météorologique ;
- la triangulation « intégrée » des mesures de prévalence, d'incidence et d'accès au traitement estimées par les études pré-post intervention ;
- la mise en évidence d'un effet différencié sur la transmission de *P. falciparum* et *P. vivax* compatible avec la physiopathologie des deux infections : cette différence s'explique à la fois par la plus grande incidence de *P. vivax* pendant l'intervention, mais également par le phénomène de reviviscences et l'absence de traitement radical dans le kit.

Les estimations d'impact du modèle mathématique sur l'incidence de notification sont similaires à ceux de l'analyse avec une régression linéaire par segments avec une réduction de 48,7 % (612 vs. 1193 cas sans intervention). Concernant le critère de jugement principal, les estimations du modèle correspondent aux résultats des études transversales restreints aux participants contaminés en Guyane. Les estimations de l'odds ratio (et prevalence ratio) du modèle et des études transversales sont comparables. Cependant, la proportion de comportements appropriés post-intervention estimée par le modèle est plus faible, accréditant la surestimation liée au biais de sélection (population plus concernée par sa santé) et au biais de mesure (désirabilité de la réponse) dans les études pré-post intervention. Le modèle surestime encore potentiellement l'amélioration des comportements en considérant que seuls les participants n'ayant pas accès aux soins avant l'intervention ont changé de comportement et utilisé un malakit. Cette hypothèse est plutôt renforcée par les données post-

intervention, par rapport à une hypothèse de changement de comportement homogène de l'ensemble de la population, bien que là encore un biais de sélection puisse intervenir.

Le modèle estime une probabilité de traitement avec un malakit à 61,1 % pour une infection symptomatique à *P. falciparum* et à 16,4 % pour une infection à *P. vivax*, c'est-à-dire qu'une infection à *P. falciparum* a quasiment quatre fois plus de chances d'être traitée avec un malakit qu'une infection à *P. vivax*. Cette différence peut s'interpréter comme le fait qu'un individu infecté par *P. vivax* connaîtra en moyenne deux à trois infections supplémentaires avant de revenir sur un site de distribution du kit, qu'elles soient dues à une réinfection ou une reviviscence.

Le modèle estime qu'en moyenne 970 kits ont été utilisés entre avril 2018 et mars 2020 ; cette information est éclairante à double titre. D'une part, elle implique que seulement 20,4 % des kits distribués sur la même période ont été utilisés (sur un total de 4 766), suggérant ainsi la rémanence potentielle des effets de l'intervention au-delà de la fin du projet de recherche – dans la limite cependant des dates d'expiration des TDR ou des médicaments du kit. D'autre part, elle indique qu'environ 23 % des utilisations de kits ont pu être documentées au cours des visites de suivi (n=231 avec un TDR positif), nuanciant ainsi la vision d'une faible proportion de participants à Malakit revenus pour une visite de suivi (16,4 % ; n=631/3 733), parfois reprochée au cours des réunions internationales ou par les comités de lecture. Cette proportion de 23 % suggère que l'exhaustivité du système de suivi de Malakit est comparable à celle des systèmes de surveillance (probabilité de notification d'un cas de paludisme estimée à 18,2 % par le modèle) et de santé (probabilité de consultation d'un centre de soin par les orpailleurs, en cas de symptômes, estimée à 20 % par les enquêtes transversales), qui ne semblent pas, enfin, avoir diminué significativement avec la mise en œuvre de Malakit. L'intervention n'a donc pas contribué à une baisse importante du recours au système de santé, et par conséquent à la détérioration des systèmes de surveillance, autre inquiétude exprimée par d'ardents défenseurs d'une « surveillance du paludisme en tant qu'intervention ».

5.1.3.3. Limites de la modélisation

Plusieurs limites restent à considérer pour ce travail de modélisation. Premièrement, le modèle repose sur une série d'hypothèses simplificatrices qui peuvent toutes être discutées et nuancées. En premier lieu, les hétérogénéités spatiales, temporelles et populationnelles pourraient notamment être mieux restituées avec un modèle multi-populations et des flux de mobilité. En ce qui concerne l'accès au traitement et au diagnostic, la définition dichotomique utilisée dans le modèle n'intègre pas l'observance, l'automédication partielle ou le partage de traitement entre individus. De plus, contrairement à la régression linéaire par segments, le modèle ne prend pas en compte la progressivité de la mise en œuvre de Malakit : le changement de probabilité de traitement est immédiat avec le début de l'intervention ; ceci pourrait être amélioré par la calibration du modèle avec les données de distribution de kits. Enfin, faute de groupe contrôle, l'interprétation causale de l'effet de Malakit repose toujours sur la concomitance entre l'intervention et l'évolution de l'incidence : le modèle gagnerait

à simuler une population contrôle avec une série chronologique différente (par exemple avec un contrôle synthétique), et à intégrer des facteurs de confusion supplémentaires avec de nouveaux jeux de données comme l'intervention des forces armées, l'activité des systèmes de santé et la distribution de moustiquaires.

5.2. Perspectives de l'évaluation dans le champ de la recherche interventionnelle en santé des populations

5.2.1. Démonstration d'efficacité : un juste niveau de preuve ?

La mise en œuvre de Malakit sous la forme d'un projet de recherche était motivée par l'incertitude sur la balance bénéfico-risque à l'échelle collective de l'intervention nécessitant donc la mise en place d'un dispositif de suivi et de supervision plus étroit que dans le cadre d'un programme de santé publique. Cette approche se situe dans le champ de la recherche interventionnelle en santé des populations (RISP) qui est définie par « *l'utilisation des méthodes scientifiques pour produire des connaissances concernant les interventions, les programmes et les politiques (provenant du secteur de la santé ou d'un autre secteur) dont l'objectif est d'avoir un impact favorable sur les déterminants sociaux, culturels et environnementaux de la santé dans une population ; de réduire les facteurs de risque des maladies dans cette population* ». (129,130). La RISP se veut une « science des solutions », par opposition à une « science des problèmes » qui vise à caractériser par exemple les effets des inégalités sociales de santé et des déterminants de santé. Elle embrasse à la fois la recherche en promotion de la santé, en santé publique et en sciences de la mise en œuvre, et ses méthodes recourent celles de l'évaluation des programmes. La RISP vise à soutenir une pratique de santé publique fondée sur des données probantes, c'est-à-dire à produire des connaissances éclairant la décision en matière de politique de santé publique (130).

Si l'évaluation de l'efficacité d'une intervention est au cœur de la production de données probantes, elle n'est pas suffisante : une intervention est mise en œuvre dans un contexte précis qui a son importance dans la production des résultats observés. Poland *et al.* définissent le contexte d'une intervention comme « *la conjonction spatiale et temporelle d'événements, d'individus et d'interactions sociales générant des mécanismes causaux qui interagissent avec l'intervention et modifient potentiellement ses effets* » (131). La compréhension du contexte est primordiale pour apprécier deux dimensions essentielles pour la décision en santé publique : l'applicabilité et la transférabilité d'une intervention. En considérant la mise en œuvre de l'intervention dans un contexte nouveau, l'applicabilité d'une intervention questionne la reproductibilité de la mise en œuvre (indépendamment des résultats), tandis que la transférabilité questionne la reproductibilité des résultats : est-ce que l'intervention peut être également efficace dans ce nouveau contexte ? (132,133).

Du point de vue de la méthode d'évaluation mise en place par le chercheur, la démonstration de l'efficacité renvoie à la validité interne de l'inférence causale, tandis que l'applicabilité et la transférabilité renvoient à la validité externe, c'est-à-dire à la généralisabilité des résultats (133). Cette dichotomie correspond au paradigme classique de la validité de Campbell, qui décrit une opposition entre validité interne et

validité externe (33). Par exemple, le dispositif expérimental rigoureux d'un essai randomisé, garantissant la validité de l'inférence causale, limite en retour la validité externe donc la généralisabilité des résultats en conditions réelles. Selon ce paradigme, l'évaluation se trouverait donc dans un dilemme méthodologique, chaque méthode d'évaluation – expérimentale, quasi-expérimentale, observationnelle – se positionnant dans un continuum entre les deux pôles de validité (44,134,135).

Rychetnik *et al.* soulignent que le meilleur niveau de preuve n'est souvent atteint que pour des populations faciles d'accès, à l'inverse des populations les plus difficiles à atteindre, ou défavorisées (10). Ils suggèrent que des considérations d'équité « *devraient amener à modérer l'application rigide des règles de la preuve dans la formulation de recommandations pour l'utilisation des ressources en santé publique* ». Dans le cadre de l'évaluation d'une intervention menée auprès d'une population désavantagée et difficile d'accès, cette vision peut paraître à double tranchant : l'acceptation d'un niveau de preuve plus faible du point de vue de la décision en santé publique ne devrait pas, du point de vue de la recherche, dissuader l'allocation des moyens supplémentaires permettant d'atteindre le meilleur niveau de preuve possible – en particulier lorsque des questions éthiques sont à l'œuvre comme celle de la balance bénéfico-risque individuelle et collective.

C'est aussi dans cette perspective que s'inscrit la première partie de cette discussion en tentant de répondre à la question « Malakit, une intervention efficace ? ». Comme évoqué en introduction générale, les interventions de lutte antipaludique sont peu évaluées au sein des populations mobiles et isolées, comme celle travaillant dans l'orpaillage illégal en Guyane. Avec une méthodologie quasi-expérimentale, la triangulation des éléments de preuve par la modélisation pourrait contribuer à améliorer la validité interne de l'évaluation d'efficacité d'une intervention menée dans un contexte difficile, tentant ainsi d'atteindre un meilleur niveau de preuve – tout au moins un meilleur niveau de crédibilité ou de plausibilité.

5.2.2. Comment intégrer le contexte de l'intervention dans son évaluation ?

Le concept d'intervention complexe est fondateur en RISP (136,137). La complexité d'une intervention est un continuum qui peut s'apprécier selon différentes dimensions : la complexité de l'intervention elle-même (par exemple le nombre de ses composantes, le nombre de niveaux d'intervention ou le degré d'interaction entre ses composantes), et la complexité de l'interaction avec le contexte dans lequel elle est mise en œuvre. Thomas *et al.* argumentent qu'il n'existe pas d'intervention simple et préfèrent renverser le concept en le substituant par celui de « complexité d'intervention » (138). La complexité des interventions de santé publique motive d'autant plus la prise en compte du contexte dans l'appréciation des effets (139). Cependant, la question de la généralisabilité des résultats d'une évaluation ne peut pas se limiter à l'hypothèse de la représentativité statistique de l'échantillon des participants (133), ni à la simple description de l'environnement de la mise en œuvre ou des caractéristiques socio-démographiques des participants (140).

Selon le formalisme du *Medical Research Council*, en parallèle de l'évaluation d'efficacité, l'évaluation de processus (*process evaluation*) vise d'abord à identifier ce qui distingue l'intervention de son contexte, puis à caractériser les mécanismes par lesquels l'interaction entre les différentes composantes de l'intervention et les composantes du contexte produisent des effets (136,141). Ce travail, qui peut par exemple se traduire par l'élaboration d'un modèle logique de l'intervention (21) ou d'un réseau d'éléments considérés endogènes ou exogènes (140), permet non seulement de définir l'intervention avant sa mise en œuvre mais aussi de guider la méthode d'évaluation de ses effets. L'appréciation de la transférabilité peut alors passer par l'identification des « fonctions clés » de l'intervention qui doivent rester intactes et transférables car responsables de ses effets, des aspects dépendants du contexte (142). En pratique, cette distinction n'est pas toujours nette, si bien que Cambon *et al.* proposent de substituer au concept d'intervention celui de « système interventionnel » embrassant l'ensemble des composantes de l'intervention et de son contexte. Cette vision « système » met en exergue l'importance de la compréhension des mécanismes d'interaction, ainsi que leur caractère dynamique (141).

L'aspect « boîte noire » des méthodes classiques d'inférence causale, inhérent en particulier à la randomisation, cadre mal avec la compréhension des mécanismes à l'œuvre dans un système interventionnel. Cette démarche demande de faire un pas de côté par rapport à une conception de l'évaluation envisagée exclusivement selon le paradigme de la validité de Campbell (18,141). Prenant un contrepied radical, le paradigme de l'évaluation fondée sur la théorie (*theory-driven evaluation*) se propose « d'ouvrir cette boîte noire » en développant une théorie rigoureuse de l'intervention à partir des connaissances scientifiques et de l'expérience des acteurs impliqués dans l'intervention (143). Cette vision de l'évaluation fait écho à la conception participative de la promotion de la santé exprimée par McQueen et Anderson, pour qui « *la base épistémologique qui sous-tend la promotion de la santé n'est pas la science expérimentale* » (144). Issue du paradigme de l'évaluation fondée sur la théorie, l'approche de « l'évaluation réaliste » (*realistic evaluation*) consiste à multiplier les études de cas dans des situations différentes (temps, lieux, populations) afin d'identifier la récurrence de configurations dites « contexte-mécanisme-résultats » (142).

Le dynamisme épistémique qui caractérise la RISP oblige à réinterroger ce qui a valeur de preuve, dans une démarche collaborative et pluridisciplinaire : la RISP doit pouvoir laisser une grande part à l'innovation méthodologique afin de préserver son heuristique (145). Ainsi, pour Linda Cambon, les approches découlant de l'évaluation fondée sur la théorie, et les approches relevant des méthodes contrefactuelles sont complémentaires ; celles-ci peuvent en pratique se combiner selon une forme d'« *œcuménisme méthodologique* » comme plaiderait O'Neill en 2003 (146). Cambon décrit de façon claire sa conception du processus d'élaboration et d'évaluation d'un système interventionnel :

« *Ce processus est participatif, combinant les connaissances expérientielles et scientifiques, en impliquant différents acteurs – populations ciblées par l'intervention, professionnels de terrain définissant l'intervention et connaissant le contexte, chercheurs fournissant une analyse globale et multidisciplinaire du*

phénomène étudié. Rigoureux, il est fondé sur des faits scientifiques, comprenant par exemple des revues de littérature, analyses documentaires, ateliers de consensus, études exploratoires. Le recueil de données pour construire et valider les hypothèses mobilise une approche hybride à la fois hypothético-déductive et inductive et une collecte de données quantitatives, qualitatives, mixtes » (142).

Le caractère « hydride » de cette approche fait appel à la pluridisciplinarité, essentielle au sein de la RISP ; de fait, les méthodes mixtes y trouvent toute leur place (130). Sa conception collaborative et participative permet de rééquilibrer les inégalités épistémiques, inhérentes à une posture purement verticale et isolée du chercheur par rapport aux autres parties prenantes (147). Cette vision oblige donc le chercheur à interroger son rapport au savoir et son processus d'élaboration des questions de recherche ; en définitive, son rapport au temps, à la décision et à l'action, voire à la démarche de projet.

Comment cette vision de la recherche interventionnelle trouve-t-elle un écho dans le cas du projet Malakit ? Du point de vue du positionnement méthodologique, l'évaluation principale de l'intervention se fonde sur un paradigme épidémiologique classique. Celui-ci est historiquement prévalent dans le domaine de l'évaluation des interventions de lutte contre le paludisme, probablement du fait d'une connaissance scientifique exhaustive de la physiopathologie, de l'existence d'indicateurs d'efficacité (prévalence, incidence) objectivables et à reconnaissance institutionnelle (71), de la disponibilité d'outils de mesure fiables (tests diagnostiques, mesures entomologiques), et enfin du développement d'une théorie mathématique de la transmission depuis plus de soixante-dix ans (126). Néanmoins, par son critère de jugement principal – le changement de comportement – Malakit est dès le départ une intervention individuelle d'éducation pour la santé. Plus encore, ses effets attendus à l'échelle collective permettent de la qualifier véritablement d'intervention de promotion de la santé, échappant de fait au champ purement clinico-épidémiologique vers lequel sa composante la plus emblématique – le kit – tendrait à l'orienter.

D'un point de vue pratique, le travail collaboratif associant chercheurs, décideurs, représentants d'associations et agents de santé communautaires, a permis de développer une théorie de l'intervention, formalisée ensuite par un modèle logique (119). Sans s'inscrire complètement dans une démarche de recherche participative, qui nécessiterait une forme de gouvernance communautaire à chacune des étapes de l'évaluation (148), Malakit a néanmoins reposé sur une consultation importante de la population des orpailleurs dans le développement des outils de l'intervention, pendant une phase de recherche formative qui s'est ensuite prolongée avec les médiateurs au cours des six premiers mois de mise en œuvre.

Dans le projet Malakit, l'approche pluridisciplinaire s'est traduite à plusieurs niveaux, à commencer par les sciences de la mise en œuvre avec le développement de compétences en coopération et coordination de projet de santé internationale. Dans un second temps, l'évaluation s'est enrichie d'une dimension qualitative permettant d'apprécier les opinions et perceptions, et d'ouvrir la voie à un travail d'amélioration des composantes de l'intervention. Enfin, plusieurs approches en sciences des données, point de départ de ce travail de thèse, ont permis de soutenir la mise en œuvre

et l'évaluation de Malakit, par une approche de data management de terrain et de triangulation des données par la modélisation.

5.2.3. La modélisation multi-agents : vers une possible synthèse ?

Les modèles multi-agents (MMA, *agent-based models*), sont des représentations informatiques simulant les actions et les interactions de multiples « agents » afin de reproduire, caractériser et comprendre des phénomènes complexes (149). Les agents correspondent classiquement à des individus, mais ils peuvent représenter toute entité (par exemple une institution) dont le comportement s'adapte en réponse à une interaction avec un autre agent du modèle (150). Les MMA peuvent reconstituer et simuler des populations synthétiques en embrassant toute la complexité de leurs interactions avec l'environnement (151).

Les MMA permettent de rendre compte de phénomènes propres aux systèmes complexes auxquels les modèles statistiques offrent peu de réponse : émergence, non-linéarité, comportement adaptatif (152). Grâce à leur capacité à produire une inférence causale à partir d'un système complexe, ils ont progressivement intégré la boîte à outils des épidémiologistes (150,152–154). Ils trouvent ainsi des applications dans la modélisation des maladies infectieuses comme le paludisme (155), mais aussi des maladies non-infectieuses comme l'obésité ou le tabagisme (156). La possibilité de modéliser la complexité des comportements individuels a permis un développement important des MMA dans les sciences sociales, tout particulièrement en économie (157). Les MMA émergent donc naturellement à la rencontre des approches quantitatives et qualitatives comme une solution à la problématique de l'intégration et de la triangulation des données dans les méthodes mixtes, souvent confinées à une approche purement discursive (127,158,159). Du point de vue des sciences des données, ce mouvement rejoint la proposition d'un dépassement de la dichotomie contreproductive « quali vs. quanti » (160).

Dans un article éclairant, Silverman *et al.* proposent de faire des MMA le support d'une « science de la synthèse des éléments de preuve » (*science of evidence synthesis*) dans la recherche en santé des populations. Ils défendent la pertinence des MMA comme mécanisme d'intégration des connaissances scientifiques avec les opinions du public et des décideurs pour aboutir collaborativement à un consensus et informer la prise de décision en matière de politique de santé publique. La pratique semble leur donner raison : les MMA sont déjà utilisés pour informer les politiques publiques dans d'autres domaines que celui de la santé (161).

Les MMA pourraient être l'une des méthodes de développement d'une théorie du système interventionnel selon le paradigme proposé par Cambon *et al.* (141,162). En effet, le concept de MMA entre singulièrement en résonance avec leur définition du système interventionnel : « *un ensemble d'agents contextuels humains et matériels interdépendants, présents dans un espace-temps déterminé, générant des mécanismes d'effets* » (142). Dans le champ de la RISP, l'élaboration du modèle pourrait ainsi être

à la fois le support de l'élaboration collaborative de la théorie de l'intervention, comme proposé en creux par Silverman (152), et une solution pour l'évaluation de l'intervention, comme mentionné dans le cadre actualisé du *Medical Research Council* (137). Enfin, la capacité des MMA à simuler la complexité d'un système interventionnel pourrait contribuer à la transférabilité et à la mise à l'échelle des interventions complexes : développé avec une solution logicielle libre et dans un langage commun, un MMA pourrait être utilisé dans un nouveau contexte afin de prédire les effets de l'intervention et discuter les adaptations et la stratégie de mise en œuvre (137,163).

Il existe plusieurs décennies d'expérience de modélisation participative dans le domaine de l'environnement et du développement durable ayant abouti à un large éventail de méthodes représentant autant d'options pour l'introduction pratique des MMA dans le champ de la recherche interventionnelle en santé des populations (164–166). Le jeu, sous toutes ses formes (jeu de rôle, jeu de plateau, jeu vidéo), apparaît notamment comme un outil à chacune des étapes de la modélisation participative : élaboration du modèle, collecte de données, validation et diffusion du modèle (166). Chapuis et Bonnet ont par exemple développé avec des communautés vivant dans la plaine inondable de la Curuai (Para, Brésil) un jeu servant de support à un MMA pour accompagner la gestion des ressources renouvelables (163,167).

Des standards académiques sont promus et adoptés pour l'élaboration du protocole et la publication des études reposant sur les MMA (168,169). Malgré tout, les défis posés par l'utilisation des MMA sont importants, en premier lieu celui de la « juste complexité » (170). Gilbert *et al.* tirent les leçons de plusieurs MMA utilisés pour informer des politiques publiques au Royaume-Uni ; ils reconnaissent par exemple que la validation des modèles est compliquée lorsque les données manquent (« *data is never perfect* »), mais soulignent que l'absence de données ne justifie pas de s'abstenir de modéliser, et que des solutions peuvent être trouvées (161). Pragmatiques, Silverman *et al.* rappellent que « *les décideurs doivent finalement prendre des décisions, tout en acceptant que leurs éléments de preuve sont incomplets ou imparfaits, voire les deux, et que le processus causal exact qui sous-tend le système en question est encore incertain.* » (152).

Dans le champ de la RISP, l'élaboration participative de la théorie de l'intervention et de sa stratégie d'évaluation semble pouvoir répondre aux principales difficultés rencontrées avec la calibration et la validation des modèles. En amont de la mise en œuvre, cette approche permet de déterminer quelles sont les données manquantes et de choisir les méthodes de collecte adaptées : requête de données institutionnelles, jugement d'experts, méthodes quantitatives et méthodes qualitatives. Plus radicalement, selon le paradigme de l'évaluation fondée sur la théorie, le modèle pourrait être considéré essentiellement valide car co-construit et interprété avec l'ensemble des acteurs impliqués dans le système interventionnel.

Avec pour point de départ le concept de système interventionnel, cette réflexion propose d'envisager la modélisation participative par un MMA comme une synthèse des enjeux de la recherche interventionnelle en santé des populations : développement participatif d'une théorie du système interventionnel, identification d'une stratégie d'évaluation et de collecte de données, évaluation de l'efficacité par la triangulation

et l'intégration de données issues de méthodes mixtes, et support à la transférabilité de l'intervention. Cette proposition soulève un certain nombre d'obstacles conceptuels et méthodologiques dont la discussion trouverait toute sa place dans le champ de la RISP, et demanderait à être confrontée à une mise en œuvre opérationnelle.

Appliqué à l'évaluation de Malakit, un MMA intégrant l'ensemble des données collectées de façon transdisciplinaire dans ce projet de recherche (mobilité des orpailleurs, liens entre connaissances et comportements, utilisation des moustiquaires, observance du traitement et partage des kits) permettrait d'étendre le modèle compartimental développé dans le troisième axe de cette thèse afin de rendre compte de toute la complexité de l'intervention et de son contexte. Le jeu développé dans les suites du projet Malakit avec le soutien du programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales de l'OMS (programme TDR) comme une méthode interactive permettant d'évoquer avec les orpailleurs les questions du traitement et de la transmission du paludisme (Figure 19, Annexe 1), pourrait servir de point de départ à une collecte de données plus riche sur le comportement des orpailleurs via des mises en situation.

De façon plus ambitieuse, ce MMA pourrait être le support du transfert et de l'adaptation de Malakit dans un autre contexte que celui des orpailleurs en Guyane. La complexité du système interventionnel reste encore à préciser, à commencer par la définition des « fonctions clés » de l'intervention. En effet, à la lumière des expériences de pérennisation et de transfert ultérieures au projet de recherche initial, un débat persiste au sein de l'équipe de recherche de Cayenne concernant la place de la formation des médiateurs, de la supervision de terrain et du système d'information en tant que composantes de l'intervention, aux côtés du kit et de la formation des orpailleurs. Cette situation illustre le flou qui peut exister entre contexte et intervention, justifiant une approche « système ». Une autre question est celle du contexte d'applicabilité de Malakit : à partir de quel degré d'isolement de la population, ou de dysfonctionnement des services de santé, l'auto-diagnostic et l'auto-traitement du paludisme doivent-ils être envisagés ? Une approche de MMA permettrait d'examiner la balance entre extension (positive) et substitution (négative) du système de santé par une intervention inspirée de Malakit.

Enfin, la simulation d'une population synthétique des orpailleurs à l'échelle du Plateau des Guyanes avec un MMA permettrait d'aborder de nouvelles thématiques : l'évaluation de la médiation, des approches horizontales en santé, et d'actions (autres que répressives) sur les déterminants distaux de l'orpaillage pour soutenir l'élimination du paludisme, ou également, dans une perspective « One-Health Promotion », la prévention des intoxications aux métaux lourds et des maladies émergentes dans cette population particulièrement exposée de par son mode de vie.

CONCLUSION

A la question de cette thèse « Malakit est-elle une intervention efficace ? »

Du point de vue des chercheurs, oui, comme le suggère le faisceau d'éléments de preuves avancés tant sur le changement des comportements que sur l'impact de Malakit sur l'incidence et la prévalence du paludisme.

Du point de vue des orpailleurs, des acteurs clés de la communauté ainsi que des médiateurs du projet, également oui : c'est ce que souligne le travail d'André-Anne Parent dans l'étude qualitative ancillaire à Malakit (120).

Du point de vue des décideurs politiques, enfin, oui, mais cela ne se traduit pas mécaniquement par son implantation dans les programmes de lutte, seul le Suriname l'ayant adoptée à l'heure actuelle. Des défis subsistent en termes de plaidoyer, de diffusion des connaissances et d'évolution des réglementations.

L'intervention sera-t-elle encore efficace ? C'est une autre question. Dans le contexte du Plateau des Guyanes, les facteurs modérateurs de l'efficacité risquent de s'accumuler : baisse de la perception du paludisme en tant que problème de santé publique et de santé individuelle par les populations concernées, dans une situation d'intensification des crises sanitaires, financières et politiques.

Dans le projet Malakit, l'élaboration de l'intervention et sa méthode d'évaluation ont suivi une approche résolument pragmatique et empirique. « La pratique avant la théorie », ou « la philosophie du quad », au risque de se heurter à des obstacles conceptuels et de se perdre dans de laborieux errements ontologico-épistémiques – en particulier pour un jeune chercheur en santé publique en Guyane.

D'abord dénommé « projet pilote en recherche-action » (171), Malakit a été ensuite appelé « projet de recherche opérationnelle » (92,172), et enfin « projet de recherche interventionnelle » (173). Malakit ne serait-elle donc pas finalement une intervention de conversion épistémique d'une jeune équipe de recherche ? Si la manière de nommer un projet est un indicateur pertinent, Malakit a également été efficace de ce point de vue !

Devant les résultats de cette thèse, quelqu'un a dit un jour : « *pour que le paludisme baisse, il suffit de s'y intéresser* » ; c'était sans doute là une proposition d'une grande sagesse, car sa contraposée est particulièrement vraie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la Santé. Glossaire de la promotion de la santé [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 1998 [cité 9 janv 2022]. Report No.: WHO/HPR/HEP/98.1. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67245>
2. Brousselle A, Champagne F, Contandriopoulos AP, Hartz Z. L'évaluation: concepts et méthodes. Les Presses de l'Université de Montréal; 2011.
3. Organisation mondiale de la Santé. Promotion de la santé : Charte d'Ottawa [Internet]. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe; 1986 [cité 7 juin 2023]. Report No.: WHO/EURO:1986-4044-43803-61666. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349653>
4. Jobin L, Pigeon M, Anctil H, Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. La santé et ses déterminants : Mieux comprendre pour mieux agir [Internet]. Québec; 2012 [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2011/11-202-06.pdf>
5. Société Française de Santé Publique. Charte de Genève et promotion de la santé, le point de vue de Christine Ferron [Internet]. 2022 [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://sfsp.fr/suivre-l-actualite/les-actualites-generales-de-la-sante-publique/le-dossier-du-mois/item/55817-charte-de-geneve-et-promotion-de-la-sante>
6. Weed DL. Towards a philosophy of public health. *J Epidemiol Community Health*. 1 févr 1999;53(2):99-104.
7. United Nations. The Sustainable Development Goals Report 2022 [Internet]. 2022 [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: https://unstats.un.org/sdgs/report/2022/The-Sustainable-Development-Goals-Report-2022_French.pdf
8. Jenicek M. Epidemiology, evidenced-based medicine, and evidence-based public health. *J Epidemiol*. déc 1997;7(4):187-97.
9. Glasziou P, Longbottom H. Evidence-based public health practice. *Aust N Z J Public Health*. 1999;23(4):436-40.
10. Rychetnik L, Frommer M, Hawe P, Shiell A. Criteria for evaluating evidence on public health interventions. *J Epidemiol Community Health*. févr 2002;56(2):119-27.
11. Brownson RC, Fielding JE, Maylahn CM. Evidence-Based Public Health: A Fundamental Concept for Public Health Practice. *Annu Rev Public Health*. 1 avr 2009;30(1):175-201.
12. Smith BJ, Tang KC, Nutbeam D. WHO Health Promotion Glossary: new terms. *Health Promot Int*. 1 déc 2006;21(4):340-5.
13. Cambon L, Ridde V, Alla F. Réflexions et perspectives concernant l'évidence-based health promotion dans le contexte français. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 août 2010;58(4):277-83.

14. Nutbeam D. Evaluating Health Promotion—Progress, Problems and solutions. *Health Promot Int.* 1 janv 1998;13(1):27-44.
15. Bonell C, Jamal F, Melendez-Torres GJ, Cummins S. « Dark logic »: theorising the harmful consequences of public health interventions. *J Epidemiol Community Health.* janv 2015;69(1):95-8.
16. Ridde V, Dagenais C, éditeurs. *Approches et pratiques en évaluation de programmes.* Nouvelle édition revue et augmentée. Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal; 2012. 471 p. (Paramètres).
17. Hamant C, Delescluse T, Ferron C. Les données probantes en promotion de la santé : de leur production à leur utilisation dans la mise en œuvre des interventions complexes. Note pédagogique [Internet]. Aubervilliers : Fédération nationale d'éducation et de promotion de la santé: FNES; 2022 [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: https://www.fnes.fr/wp-content/uploads/2022/12/ac-220623-note_pedagogique_donnees_probantes.pdf
18. Chen H tsyh. *Practical program evaluation: theory-driven evaluation and the integrated evaluation perspective.* Second edition. Los Angeles: SAGE Publications; 2015. 443 p.
19. Rossi PH, Lipsey MW, Henry GT. *Evaluation: a systematic approach.* Eighth edition. Los Angeles: SAGE; 2019. 342 p.
20. Salabarría-Peña Y, Apt BS, Walsh CM. *Practical Use of Program Evaluation among Sexually Transmitted Disease (STD) Programs* [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2007. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/std/program/pupestd.htm>
21. Moore GF, Audrey S, Barker M, Bond L, Bonell C, Hardeman W, et al. *Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance.* *BMJ* [Internet]. 19 mars 2015 [cité 17 nov 2019];350. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h1258>
22. Sanson-Fisher RW, D'Este CA, Carey ML, Noble N, Paul CL. *Evaluation of Systems-Oriented Public Health Interventions: Alternative Research Designs.* *Annu Rev Public Health.* 18 mars 2014;35(1):9-27.
23. Hill AB. *The Environment and Disease: Association or Causation?* *Proc R Soc Med.* mai 1965;58(5):295-300.
24. Höfler M. *The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective.* *Emerg Themes Epidemiol.* 3 nov 2005;2(1):11.
25. Beebee H, Hitchcock C, Menzies P. *The Oxford Handbook of Causation.* OUP Oxford; 2009. 807 p.
26. Glass TA, Goodman SN, Hernán MA, Samet JM. *Causal Inference in Public Health.* *Annu Rev Public Health.* 2013;34:61-75.
27. West SG, Duan N, Pequegnat W, Gaist P, Des Jarlais DC, Holtgrave D, et al. *Alternatives to the randomized controlled trial.* *Am J Public Health.* août 2008;98(8):1359-66.
28. Robins JM, Weissman MB. *Commentary: Counterfactual causation and streetlamps: what is to be done?* *Int J Epidemiol.* déc 2016;45(6):1830-5.

29. Vandembroucke JP, Broadbent A, Pearce N. Causality and causal inference in epidemiology: the need for a pluralistic approach. *Int J Epidemiol.* déc 2016;45(6):1776-86.
30. Hernan MA, Robins JM. *Causal Inference: What If.* First edition. Boca Raton: Taylor and Francis; 2020.
31. Arel-Bundock V. *Analyse causale et méthodes quantitatives: une introduction avec R, Stata et SPSS.* Montréal, Québec: Presses de l'Université de Montréal; 2021. 384 p. (Paramètres).
32. Webb P, Bain C, Page A. *Essential epidemiology: an introduction for students and health professionals.* Third edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2017. 494 p. (Cambridge medicine).
33. Shadish WR, Cook TD, Campbell DT. *Experimental and Quasi-experimental Designs for Generalized Causal Inference.* Houghton Mifflin; 2002. 664 p.
34. López Bernal J. The use of interrupted time series for the evaluation of public health interventions [Internet] [doctoral]. London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2018 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4648680/>
35. Campbell DT, Stanley JC. *Experimental and quasi-experimental designs for research.* Belmont, CA: Wadsworth; 1963. 84 p.
36. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J.* 3 nov 1979;121(9):1193-254.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 24 avr 2008;336(7650):924-6.
38. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE Guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in non-randomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol.* 1 juill 2019;111:105-14.
39. Sanson-Fisher RW, Bonevski B, Green LW, D'Este C. Limitations of the Randomized Controlled Trial in Evaluating Population-Based Health Interventions. *Am J Prev Med.* 1 août 2007;33(2):155-61.
40. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ.* 11 mai 1996;312(7040):1215-8.
41. Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-Based Public Health: Moving Beyond Randomized Trials. *Am J Public Health.* mars 2004;94(3):400-5.
42. Kirkwood BR, Cousens SN, Victora CG, De Zoysa I. Issues in the design and interpretation of studies to evaluate the impact of community-based interventions. *Trop Med Int Health.* 1997;2(11):1022-9.
43. Biglan A, Ary D, Wagenaar AC. The Value of Interrupted Time-Series Experiments for Community Intervention Research. *Prev Sci Off J Soc Prev Res.* mars 2000;1(1):31-49.
44. Geldsetzer P, Fawzi W. Quasi-experimental study designs series—paper 2: complementary approaches to advancing global health knowledge. *J Clin Epidemiol.* 1 sept 2017;89:12-6.

45. de Vocht F, Katikireddi SV, McQuire C, Tilling K, Hickman M, Craig P. Conceptualising natural and quasi experiments in public health. *BMC Med Res Methodol.* 11 févr 2021;21(1):32.
46. Reeves BC, Wells GA, Waddington H. Quasi-experimental study designs series—paper 5: a checklist for classifying studies evaluating the effects on health interventions—a taxonomy without labels. *J Clin Epidemiol.* 1 sept 2017;89:30-42.
47. Reichardt CS. *Quasi-experimentation: a guide to design and analysis.* New York : London: The Guilford Press; 2019. 361 p. (Methodology in the social sciences).
48. Haccoun RR, McDuff P. Attribution et causalité des effets. In: *Approches et pratiques en évaluation de programmes.* Les Presses de l'Université de Montréal; 2012.
49. Craig P, Katikireddi SV, Leyland A, Popham F. *Natural Experiments: An Overview of Methods, Approaches, and Contributions to Public Health Intervention Research.* *Annu Rev Public Health.* 20 mars 2017;38:39-56.
50. Dunning T. *Natural Experiments in the Social Sciences: A Design-Based Approach* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2012 [cité 11 juin 2023]. (Strategies for Social Inquiry). Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/natural-experiments-in-the-social-sciences/96A64CBDC2A2952DC1C68AF77DE675AF>
51. Rockers PC, Røttingen JA, Shemilt I, Tugwell P, Bärnighausen T. Inclusion of quasi-experimental studies in systematic reviews of health systems research. *Health Policy.* 1 avr 2015;119(4):511-21.
52. Bärnighausen T, Tugwell P, Røttingen JA, Shemilt I, Rockers P, Geldsetzer P, et al. Quasi-experimental study designs series—paper 4: uses and value. *J Clin Epidemiol.* 1 sept 2017;89:21-9.
53. Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, Buchan I, Reeves D. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ.* 9 juin 2015;350:h2750.
54. Ridde V, Dagenais C. *Evaluation des interventions de santé mondiale: méthodes avancées.* 2019.
55. Spiegelman D. Evaluating Public Health Interventions: 2. Stepping Up to Routine Public Health Evaluation With the Stepped Wedge Design. *Am J Public Health.* mars 2016;106(3):453-7.
56. Bor J, Moscoe E, Mutevedzi P, Newell ML, Bärnighausen T. Regression discontinuity designs in epidemiology: causal inference without randomized trials. *Epidemiol Camb Mass.* sept 2014;25(5):729-37.
57. Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol.* 1 août 2000;29(4):722-9.
58. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res.* mai 2011;46(3):399-424.
59. Chatton A, Le Borgne F, Leyrat C, Gillaizeau F, Rousseau C, Barbin L, et al. G-computation, propensity score-based methods, and targeted maximum likelihood estimator for causal inference with different covariates sets: a comparative simulation study. *Sci Rep.* 8 juin 2020;10(1):9219.

60. Naimi AI, Cole SR, Kennedy EH. An introduction to g methods. *Int J Epidemiol.* avr 2017;46(2):756-62.
61. Farrar J, White NJ, Hotez PJ, Junghanss T, Lalloo D, Kang G. *Manson's tropical diseases.* Twenty-third edition. Elsevier/Saunders; 2014.
62. World Health Organization. *World malaria report 2022.* 2022.
63. Bassat Q. The Use of Artemether-Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated Plasmodium vivax Malaria. *PLoS Negl Trop Dis.* 27 déc 2011;5(12):e1325.
64. CMIT. *Paludisme.* In: E PILLY 26e Edition. 26e éd. 2018. Paris: Alinéa plus; 2018.
65. Lover AA, Baird JK, Gosling R, Price RN. Malaria Elimination: Time to Target All Species. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2018;99(1):17-23.
66. Slater HC, Ross A, Felger I, Hofmann NE, Robinson L, Cook J, et al. The temporal dynamics and infectiousness of subpatent Plasmodium falciparum infections in relation to parasite density. *Nat Commun.* 29 mars 2019;10(1):1433.
67. Organisation mondiale de la Santé. *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, édition 2021.* 2021.
68. Organisation mondiale de la Santé. *Cadre pour l'élimination du paludisme [Internet].* Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2017 [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258988>
69. Organisation mondiale de la Santé. *Préparation à la certification de l'élimination du paludisme.* 2021.
70. World Health Organization. *Malaria eradication: benefits, future scenarios and feasibility: a report of the Strategic Advisory Group on Malaria Eradication [Internet].* Geneva: World Health Organization; 2020 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331795>
71. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme.* 2021.
72. Snounou G, Viriyakosol S, Xin Ping Zhu, 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.* oct 1993;61(2):315-20.
73. World Health Organization. *WHO Guidelines for malaria [Internet].* 2023 [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/guideline/7089>
74. Moonen B, Cohen JM, Snow RW, Slutsker L, Drakeley C, Smith DL, et al. Operational strategies to achieve and maintain malaria elimination. *Lancet Lond Engl.* 6 nov 2010;376(9752):1592-603.
75. Bousema T, Griffin JT, Sauerwein RW, Smith DL, Churcher TS, Takken W, et al. Hitting Hotspots: Spatial Targeting of Malaria for Control and Elimination. *PLoS Med.* 31 janv 2012;9(1):e1001165.
76. Wangdi K, Pasaribu AP, Clements ACA. Addressing hard-to-reach populations for achieving malaria elimination in the Asia Pacific Malaria Elimination Network countries. *Asia Pac Policy Stud [Internet].* 2021 [cité 25 mars 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/app5.315>

77. Killeen GF. Characterizing, controlling and eliminating residual malaria transmission. *Malar J*. 23 août 2014;13(1):330.
78. Rodriguez MH. Residual Malaria: Limitations of Current Vector Control Strategies to Eliminate Transmission in Residual Foci. *J Infect Dis*. 27 avr 2021;223(Suppl 2):S55-60.
79. Cotter C, Sturrock HJW, Hsiang MS, Liu J, Phillips AA, Hwang J, et al. The changing epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges. *The Lancet*. 7 sept 2013;382(9895):900-11.
80. Guyant P, Corbel V, Guérin PJ, Lautissier A, Nosten F, Boyer S, et al. Past and new challenges for malaria control and elimination: the role of operational research for innovation in designing interventions. *Malar J* [Internet]. 17 juill 2015 [cité 21 déc 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504133/>
81. 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* [Internet]. 9 juin 2016 [cité 3 oct 2019];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899929/>
82. Pindolia DK, Garcia AJ, Wesolowski A, Smith DL, Buckee CO, Noor AM, et al. Human movement data for malaria control and elimination strategic planning. *Malar J*. 18 juin 2012;11:205.
83. Smith C, Whittaker M. Beyond mobile populations: a critical review of the literature on malaria and population mobility and suggestions for future directions. *Malar J*. 9 août 2014;13(1):307.
84. Nofal S.D., Peto T.J., Adhikari B., Tripura R., Callery J., Bui T.M., et al. How can interventions that target forest-goers be tailored to accelerate malaria elimination in the Greater Mekong Subregion? A systematic review of the qualitative literature. *Malar J*. 2019;18(1):32.
85. Hii J, Hustedt J, Bangs MJ. Residual Malaria Transmission in Select Countries of Asia-Pacific Region: Old Wine in a New Barrel. *J Infect Dis*. 27 avr 2021;223(12 Suppl 2):S111-42.
86. Naing C., Whittaker M.A., Tanner M. Inter-sectoral approaches for the prevention and control of malaria among the mobile and migrant populations: A scoping review. *Malar J*. 2018;17(1):430.
87. Schicker RS, Hiruy N, Melak B, Gelaye W, Bezabih B, Stephenson R, et al. A Venue-Based Survey of Malaria, Anemia and Mobility Patterns among Migrant Farm Workers in Amhara Region, Ethiopia. *PLOS ONE*. 30 nov 2015;10(11):e0143829.
88. Argaw M.D., Woldegiorgis A.G., Workineh H.A., Akelom B.A., Abebe M.E., Abate D.T., et al. Access to malaria prevention and control interventions among seasonal migrant workers: A multi-region formative assessment in Ethiopia. *PLoS ONE*. 2021;16(2 February):e0246251.
89. Chuquiyauri R, Paredes M, Peñataro P, Torres S, Marin S, Tenorio A, et al. Socio-demographics and the development of malaria elimination strategies in the low transmission setting. *Acta Trop*. mars 2012;121(3):292-302.

90. 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.
91. Hiwat H, Martínez-López B, Cairo H, Hardjopawiro L, Boerleider A, Duarte EC, et al. Malaria epidemiology in Suriname from 2000 to 2016: trends, opportunities and challenges for elimination. *Malar J*. 2018;17(1):418.
92. Douine M, Lambert Y, Musset L, Hiwat H, Blume LR, Marchesini P, et al. Malaria in Gold Miners in the Guianas and the Amazon: Current Knowledge and Challenges. *Curr Trop Med Rep* [Internet]. 21 mars 2020 [cité 4 juin 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00202-5>
93. Olapeju B, Adams C, Hunter G, Wilson S, Simpson J, Mitchum L, et al. Malaria prevention and care seeking among gold miners in Guyana. *PLOS ONE*. 29 déc 2020;15(12):e0244454.
94. Murta F.L.G., Marques L.L.G., Santos A.P.C., Batista T.S.B., Mendes M.O., Silva E.D., et al. Perceptions about malaria among Brazilian gold miners in an Amazonian border area: perspectives for malaria elimination strategies. *Malar J*. 2021;20(1):286.
95. Grietens KP, Gryseels C, Susan Dierickx, Dierickx S, Bannister-Tyrrell M, Trienekens S, et al. Characterizing types of human mobility to inform differential and targeted malaria elimination strategies in Northeast Cambodia. *Sci Rep*. 23 nov 2015;5(1):16837-16837.
96. Guyant P, Canavati SE, Chea N, Ly P, Whittaker MA, Roca-Feltrer A, et al. Malaria and the mobile and migrant population in Cambodia: a population movement framework to inform strategies for malaria control and elimination. *Malar J*. 20 juin 2015;14:252.
97. Moullet D, Saffache P, Transler AL. 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>
98. Jébrak M, Heuret A, Rostan P. The gold, peoples and multiple frontiers of French Guiana. *Extr Ind Soc*. 1 mars 2021;8(1):8-22.
99. WWF France. Lutte contre l'orpaillage illégal en Guyane : des pistes scientifiques pour tracer les grains d'or [Internet]. 2016 [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.wwf.fr/vous-informer/actualites/lutte-contre-lorpaillage-illegal-en-guyane-des-pistes-scientifiques-pour-tracer-les-grains-dor>
100. Hammond DS, Gond V, de Thoisy B, Forget PM, DeDijn BPE. Causes and consequences of a tropical forest gold rush in the Guiana Shield, South America. *Ambio*. déc 2007;36(8):661-70.
101. World Wild Fund. Dossier de presse : L'orpaillage illégal en Guyane : Fléau majeur pour la forêt, l'eau et la santé humaine [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://documentation.outre-mer.gouv.fr/Record.htm?idlist=1&record=19101265124919294479>
102. Heemskerk M, Eelco Jacobs, Pierre Pratley. Technical Report - Mobile Migrant population study Suriname. KIT; 2021.
103. Le Tourneau FM. Chercheurs d'or: l'orpaillage clandestin en Guyane française. Paris: CNRS; 2020. 421 p.

104. Douine M, Mosnier E, Le Hingrat Q, Charpentier C, Corlin F, Hureau L, et al. Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health. *BMC Public Health*. 17 juill 2017;18(1):23.
105. Mosnier E, Carvalho L, Mahamat A, Chappert JL, 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.
106. Douine M, Lazrek Y, Blanchet D, Pelleau S, Chanlin R, Corlin F, et al. Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: a pathway towards artemisinin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2018;73(1):231-9.
107. Pommier de Santi V, Djossou F, Barthes N, Bogreau H, Hyvert G, Nguyen C, et al. Malaria Hyperendemicity and Risk for Artemisinin Resistance among Illegal Gold Miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. mai 2016;22(5):903-6.
108. 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.
109. Pradines BD J Briolant, S Bogreau, H Rogier, C. La résistance aux antipaludiques. *Rev Francoph Lab*. 2010;422:51-62.
110. Pribluda VS, Evans L, 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*. 3 mars 2014;13(1):77.
111. White NJ, Hien TT, Nosten FH. A Brief History of Qinghaosu. *Trends Parasitol*. déc 2015;31(12):607-10.
112. 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;
113. Balenghien T, Carnevale P, Darriet F, Pecaud D, Chandre F, Duvallet G, et al. Réponse à la saisine « Vecteurs et lutte antivectorielle à Mayotte ». 2015.
114. WWF France, bureau Guyane. Lutte contre l'orpaillage illégal en Guyane : orientations pour une efficacité renforcée [Internet]. 2018 juin. Disponible sur: https://www.wwf.fr/sites/default/files/doc-2018-06/180613_Rapport_Lutte_orpaillage_illegal_Guyane.pdf
115. Douine M, Musset L, Corlin F, Pelleau S, Mutricy L, Adenis A, et al. 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]. *Bull Epidemiologique Hebd - BEH*. in press 2017;
116. 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/>

117. Lazrek Y, Florimond C, Volney B, Discours M, Mosnier E, Houzé S, et al. Molecular detection of human Plasmodium species using a multiplex real time PCR. *Sci Rep*. 14 juill 2023;13(1):11388.
118. Galindo MS, Lambert Y, Mutricy L, Garancher L, Bordalo Miller J, Gomes JH, et al. Setting-up a cross-border action-research project to control malaria in remote areas of the Amazon: describing the birth and milestones of a complex international project (Malakit). *Malar J*. 11 mai 2021;20(1):216.
119. Galindo MS, Lambert Y, Mutricy L, Garancher L, Miller JB, Gomes JH, et al. Implementation of a novel malaria management strategy based on self-testing and self-treatment in remote areas in the Amazon (Malakit): confronting a-priori assumptions with reality. *BMC Public Health*. 15 avr 2022;22(1):770.
120. Parent AA, Galindo MS, Bergeron-Longpré M, Lambert Y, Douine M. Combatting malaria disease among gold miners: a qualitative research within the Malakit project. *Health Promot Int*. 1 août 2022;37(4):daac058.
121. Douine M, Galindo M, Lambert Y, Mutricy L. Malakit: une stratégie innovante de contrôle du paludisme sur les sites d'orpaillage illégaux en Guyane. Principaux résultats de l'étude pilote. Centre Hospitalier de Cayenne; 2020 juill.
122. Guével MR, Pommier J. Recherche par les méthodes mixtes en santé publique : enjeux et illustration. *Santé Publique*. 2012;24:23.
123. Montgomery P, Movsisyan A, Grant SP, Macdonald G, Rehfues EA. Considerations of complexity in rating certainty of evidence in systematic reviews: a primer on using the GRADE approach in global health. *BMJ Glob Health*. 25 janv 2019;4(Suppl 1):e000848.
124. Longchamps C, Galindo MS, Lambert Y, Sanna A, Mutricy L, Garancher L, et al. Impact of Malakit intervention on perceptions, knowledge, attitudes, and practices related to malaria among workers in clandestine gold mines in French Guiana: results of multi-centric cross-sectional surveys over time. *Malar J*. 28 déc 2022;21(1):397.
125. Ashton RA, Prosnitz D, Andrada A, Herrera S, Ye Y. Evaluating malaria programmes in moderate- and low-transmission settings: practical ways to generate robust evidence. *Malar J*. 18 févr 2020;19(1):1-14.
126. Mandal S, R.R. Sarkar, R.R. Sarkar, Sarkar RR, Sinha S. Mathematical models of malaria - a review. *Malar J*. 21 juill 2011;10(1):202-202.
127. Antosz P, Bharwani S, Borit M, Edmonds B. An introduction to the themed section on 'Using agent-based simulation for integrating qualitative and quantitative evidence'. *Int J Soc Res Methodol*. 4 juill 2022;25(4):511-5.
128. McKenzie FE. Why Model Malaria? *Parasitol Today*. déc 2000;16(12):511-6.
129. Hawe P, Potvin L. What is population health intervention research? *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 2009;100(1):Suppl I8-14.
130. Potvin L, Di Ruggiero E, Shoveller JA. Pour une science des solutions : la recherche interventionnelle en santé des populations. *Santé En Action*. sept 2013;(425):13-6.
131. Poland B, Frohlich KL, Cargo M. Context as a fundamental dimension of health promotion program evaluation. In: *Health Promotion Evaluation Practices in the Americas*

- [Internet]. Springer; 2009 [cité 1 juill 2023]. p. 299-317. Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=84892304817&partnerID=8YFLogxK>
132. Wang S, Moss JR, Hiller JE. Applicability and transferability of interventions in evidence-based public health. *Health Promot Int.* mars 2006;21(1):76-83.
 133. Cambon L, Minary L, Ridde V, Alla F. Transferability of interventions in health education: a review. *BMC Public Health.* 2 juill 2012;12(1):497.
 134. Curran GM, Bauer M, Mittman B, Pyne JM, Stetler C. Effectiveness-implementation Hybrid Designs. *Med Care.* mars 2012;50(3):217-26.
 135. Minary L, Trompette J, Kivits J, Cambon L, Tarquinio C, Alla F. Which design to evaluate complex interventions? Toward a methodological framework through a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* déc 2019;19(1):92.
 136. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ.* 29 sept 2008;337:a1655.
 137. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, et al. Framework for the development and evaluation of complex interventions: gap analysis, workshop and consultation-informed update. *Health Technol Assess Winch Engl.* 1 sept 2021;25(57):1-132.
 138. Thomas J, Petticrew M, Noyes J, Rehfuss E, Tugwell P, Welch VA. Chapter 17: Intervention complexity. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 63 (updated February 2022)* [Internet]. 2022. Disponible sur: <http://www.training.cochrane.org/handbook>
 139. Tarquinio C, Kivits J, Minary L, Coste J, Alla F. Evaluating complex interventions: perspectives and issues for health behaviour change interventions. *Psychol Health.* janv 2015;30(1):35-51.
 140. Minary L, Alla F, Cambon L, Kivits J, Potvin L. Addressing complexity in population health intervention research: the context/intervention interface. *J Epidemiol Community Health.* avr 2018;72(4):319-23.
 141. Cambon L, Terral P, Terral P, François Alla, Alla F. From intervention to interventional system: towards greater theorization in population health intervention research. *BMC Public Health.* 25 mars 2019;19(1):339-339.
 142. Cambon L. Évaluer les interventions en santé des populations : les apports de l'évaluation fondée sur la théorie. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 avr 2023;71(2):101398.
 143. Chen HT. Theory-driven evaluation: Conceptual framework, application and advancement. In: Strobl R, Lobermeier O, Heitmeyer W, éditeurs. *Evaluation von Programmen und Projekten für eine demokratische Kultur* [Internet]. Wiesbaden: Springer Fachmedien; 2012 [cité 2 juill 2023]. p. 17-40. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-531-19009-9_2
 144. McQueen D, Anderson L. Données probantes et évaluation des programmes en promotion de la santé. *Ruptures.* 2000;7.

145. Terral P, Ferron C, Potvin L. Leçons d'un colloque : les enjeux épistémiques et politiques de la recherche interventionnelle en santé des populations. *Glob Health Promot.* 1 mars 2021;28(1_suppl):62-5.
146. O'Neill M. Pourquoi se préoccupe-t-on tant des données probantes en promotion de la santé? *Soz- Präventivmedizin/Social Prev Med.* 1 oct 2003;48(5):317-26.
147. Hall BL. From margins to center? The development and purpose of participatory research. *Am Sociol.* déc 1992;23(4):15-28.
148. Nitsch M, Waldherr K, Denk E, Griebler U, Marent B, Forster R. Participation by different stakeholders in participatory evaluation of health promotion: A literature review. *Eval Program Plann.* 1 oct 2013;40:42-54.
149. Marshall BDL. Agent-Based Modeling. In: *Modern epidemiology.* Fourth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
150. Auchincloss AH, Diez Roux AV. A New Tool for Epidemiology: The Usefulness of Dynamic-Agent Models in Understanding Place Effects on Health. *Am J Epidemiol.* 1 juill 2008;168(1):1-8.
151. Chapuis K, Taillandier P, Renaud M, Drogoul A. Gen*: a generic toolkit to generate spatially explicit synthetic populations. *Int J Geogr Inf Sci.* 3 juin 2018;32(6):1194-210.
152. Silverman E, Gostoli U, Picascia S, Almagor J, McCann M, Shaw R, et al. Situating agent-based modelling in population health research. *Emerg Themes Epidemiol.* 30 juill 2021;18(1):10.
153. El-Sayed AM, Scarborough P, Seemann L, Galea S. Social network analysis and agent-based modeling in social epidemiology. *Epidemiol Perspect Innov EPI.* 1 févr 2012;9(1):1.
154. Marshall BDL, Galea S. Formalizing the role of agent-based modeling in causal inference and epidemiology. *Am J Epidemiol.* 15 janv 2015;181(2):92-9.
155. Smith NR, Trauer JM, Gambhir M, Richards JS, Maude RJ, Keith JM, et al. Agent-based models of malaria transmission: a systematic review. *Malar J [Internet].* 17 août 2018 [cité 9 déc 2018];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6098619/>
156. Tracy M, Cerdá M, Keyes KM. Agent-Based Modeling in Public Health: Current Applications and Future Directions. *Annu Rev Public Health.* 1 avr 2018;39:77-94.
157. Axelrod R. The Complexity of Cooperation: Agent-Based Models of Competition and Collaboration. In: *The Complexity of Cooperation [Internet].* Princeton University Press; 2015 [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9781400822300/html>
158. Yang L, Gilbert N. Getting away from numbers: using qualitative observation for agent-based modeling. *Adv Complex Syst.* avr 2008;11(02):175-85.
159. Sætra HS. Exploring the Use of Agent-Based Modeling (abm) in Mixed Methods Research. *BARATARIA Rev Castell-Manchega Cienc Soc.* 2017;(22):15-31.
160. Falissard B, Révah A, Yang S, Fagot-Largeault A. The place of words and numbers in psychiatric research. *Philos Ethics Humanit Med.* 2013;8(1):18.

161. Gilbert N, Ahrweiler P, Barbrook-Johnson P, Narasimhan KP, Wilkinson H. Computational Modelling of Public Policy: Reflections on Practice. *J Artif Soc Soc Simul*. 2018;21(1):14.
162. Cambon L, Alla F. Understanding the complexity of population health interventions: assessing intervention system theory (ISyT). *Health Res Policy Syst*. déc 2021;19(1):95.
163. Chapuis K, Bonnet MP, Hora ND, Evangelista-Vale JC, Bancel N, Melo G, et al. Support Local Empowerment Using Various Modeling Approaches and Model Purposes: A Practical and Theoretical Point of View. In: Czupryna M, Kamiński B, éditeurs. *Advances in Social Simulation [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 1 juill 2023]. p. 79-90. (Springer Proceedings in Complexity). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-92843-8_7
164. ComMod C. La modélisation comme outil d'accompagnement. *Nat Sci Sociétés*. 1 avr 2005;13(2):165-8.
165. Hovmand PS. *Community Based System Dynamics*. New York, NY: Springer; 2014. (SpringerLink).
166. Voinov A, Kolagani N, McCall MK, Glynn PD, Kragt ME, Ostermann FO, et al. Modeling with stakeholders – Next generation. *Environ Model Softw*. 1 mars 2016;77:196-220.
167. Bonnet MP. DINÂMICAS SOCIOAMBIENTAIS NO BRASIL: Atores, Processos e Políticas [Internet]. Nasuti S, Bursztyn M, éditeurs. Editora IABS; 2022 [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <http://editora.iabs.org.br/site/index.php/our-work/>
168. Grimm V, Railsback SF, Vincenot CE, Berger U, Gallagher C, DeAngelis DL, et al. The ODD Protocol for Describing Agent-Based and Other Simulation Models: A Second Update to Improve Clarity, Replication, and Structural Realism. *J Artif Soc Soc Simul*. 2020;23(2):7.
169. Achter S, Borit M, Chattoe-Brown E, Siebers PO. RAT-RS: a reporting standard for improving the documentation of data use in agent-based modelling. *Int J Soc Res Methodol*. 4 juill 2022;25(4):517-40.
170. Edmonds B, Moss S. From KISS to KIDS – An ‘Anti-simplistic’ Modelling Approach. In: Davidsson P, Logan B, Takadama K, éditeurs. *Multi-Agent and Multi-Agent-Based Simulation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. p. 130-44. (Lecture Notes in Computer Science).
171. Douine M, Sanna A, Galindo M, Musset L, Pommier de Santi V, Marchesini P, et al. Malakit: an innovative pilot project to self-diagnose and self-treat malaria among illegal gold miners in the Guiana Shield. *Malar J [Internet]*. 10 avr 2018 [cité 3 oct 2019];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892004/>
172. Mosnier E, Garancher L, Galindo M, Djossou FM, Moriceau O, Hureau-Mutricy L, et al. Paludisme en Guyane : des projets de recherche opérationnelle originaux s'appuyant sur la santé communautaire. *Lett Infect*. 2020;9.
173. Douine M, Lambert Y, Galindo MS, Mutricy L, Sanna A, Peterka C, et al. Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: results of Malakit, an international multicentric intervention research project. *Lancet Reg Health - Am*. 1 déc 2021;4:100047.

ANNEXE 1 – OUTILS D'INFORMATION D'EDUCATION ET DE COMMUNICATION DE L'INTERVENTION MALAKIT

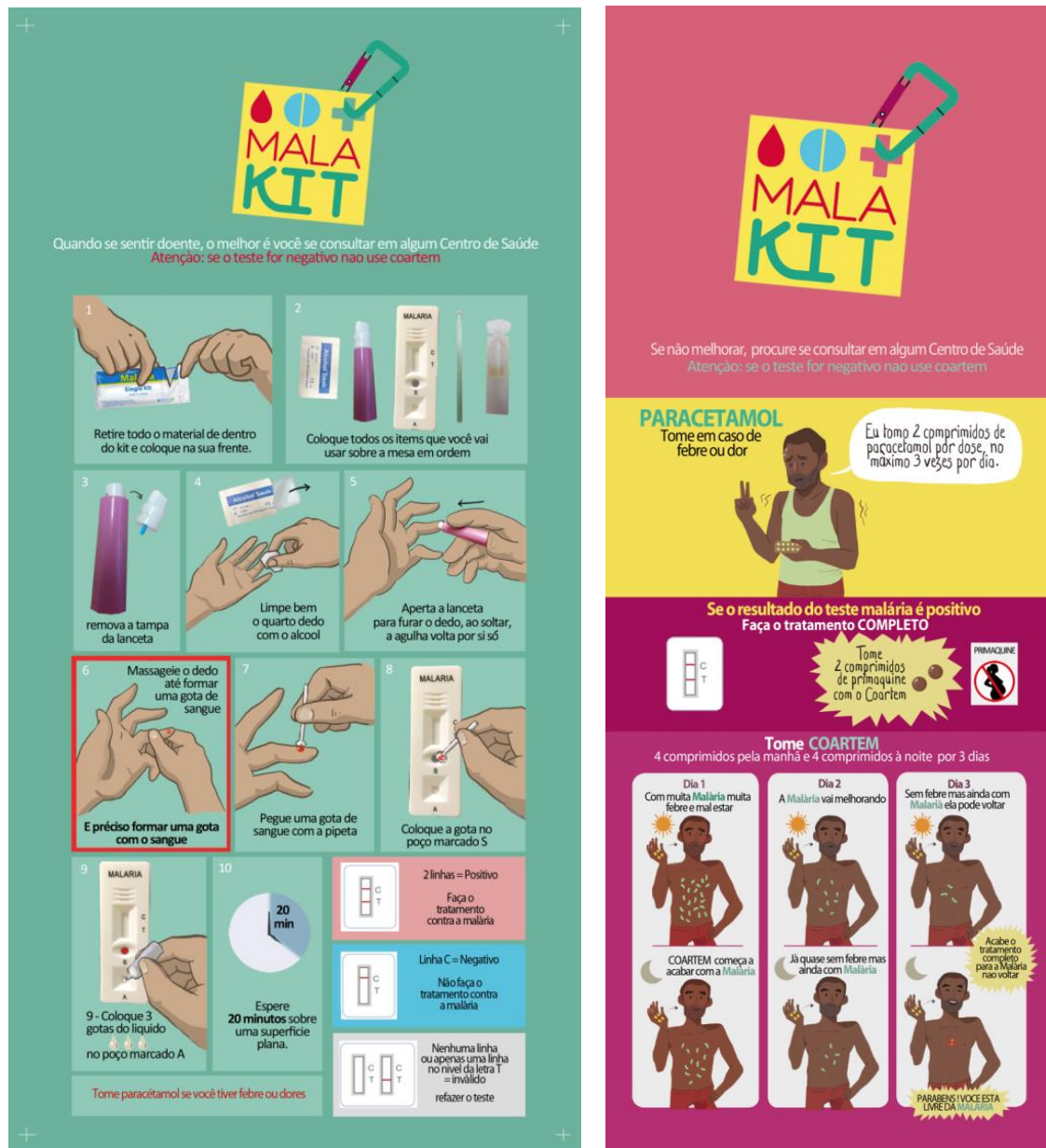


Figure 15 : Illustrations des instructions imprimées du kit, en portugais.
A gauche, l'étui « diagnostic » expliquant comment réaliser un test rapide et interpréter son résultat. A droite, l'étui « traitement » expliquant la prise des différents médicaments du kit.
Illustrations par Laure Garancher (association The Ink Link)

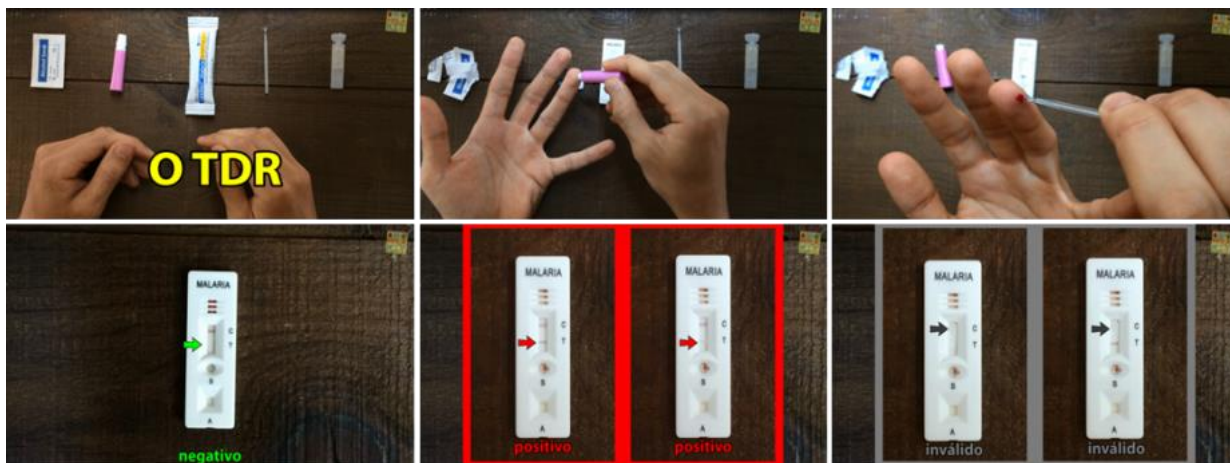


Figure 16 : Captures de la vidéo décrivant les étapes de réalisation d'un TDR.
 Cette vidéo est également embarquée dans l'application mobile de Malakit.
 Réalisation : Sam Trinh et Muriel Galindo (CIC)



Figure 17 : Captures d'écran de la vidéo de présentation de Malakit, également embarquée dans l'application smartphone.
 Réalisation : Boniato Studio

Uma infecção - um remédio adaptado

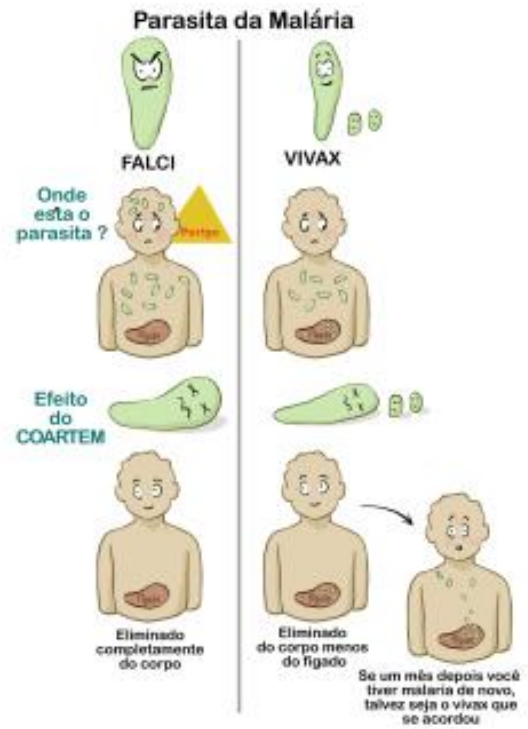
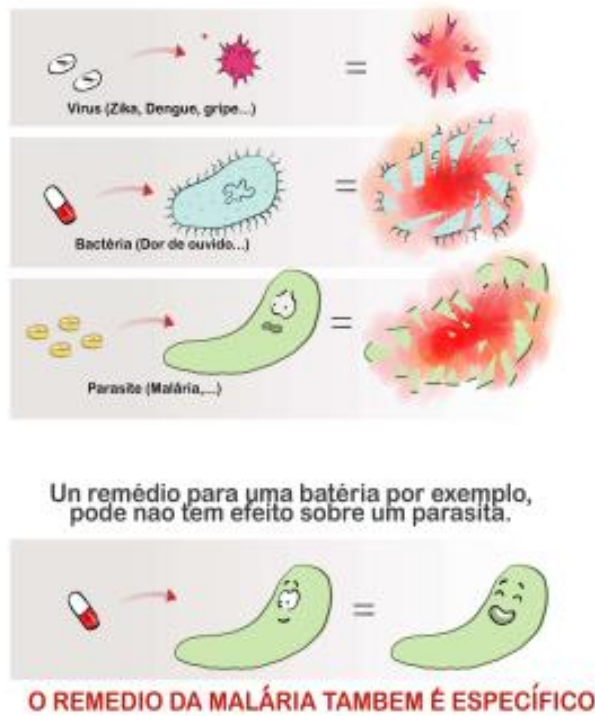


Figure 18 : Dessins utilisés par les médiateurs au cours de la formation.
Réalisation : Laure Garancher (association The Ink Link)

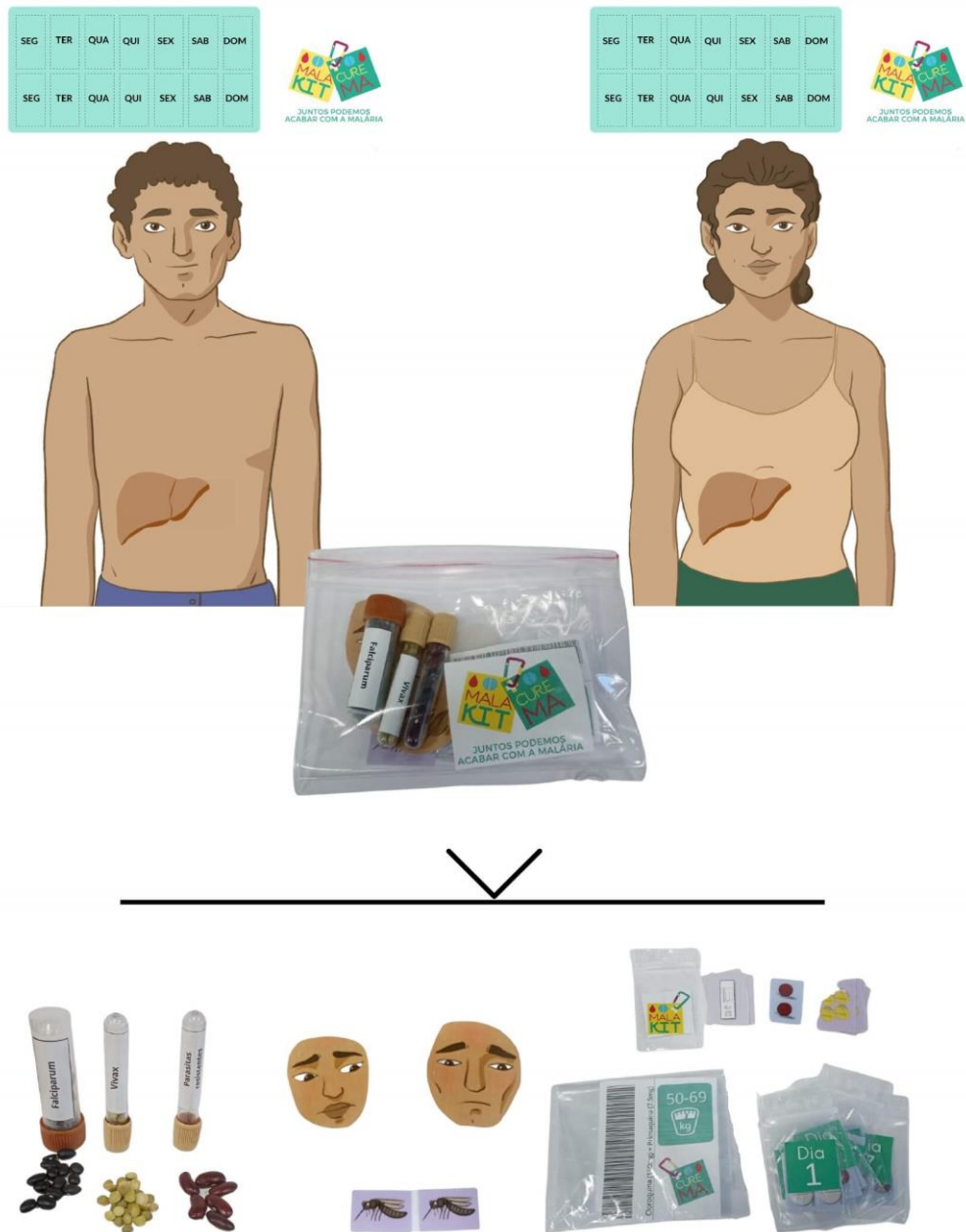


Figure 19 : Composants du jeu sur le paludisme développé dans les suites du projet Malakit. Réalisé en collaboration avec Laure Garancher (association The Ink Link) et Irene Jimeno Maroto (CIC), avec le soutien du Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales de l’OMS (Dr Florence Fouque, Programme TDR)

ANNEXE 2 – CHRONOGRAMME, ORGANIGRAMME ET CIRCUIT DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES DU PROJET DE RECHERCHE

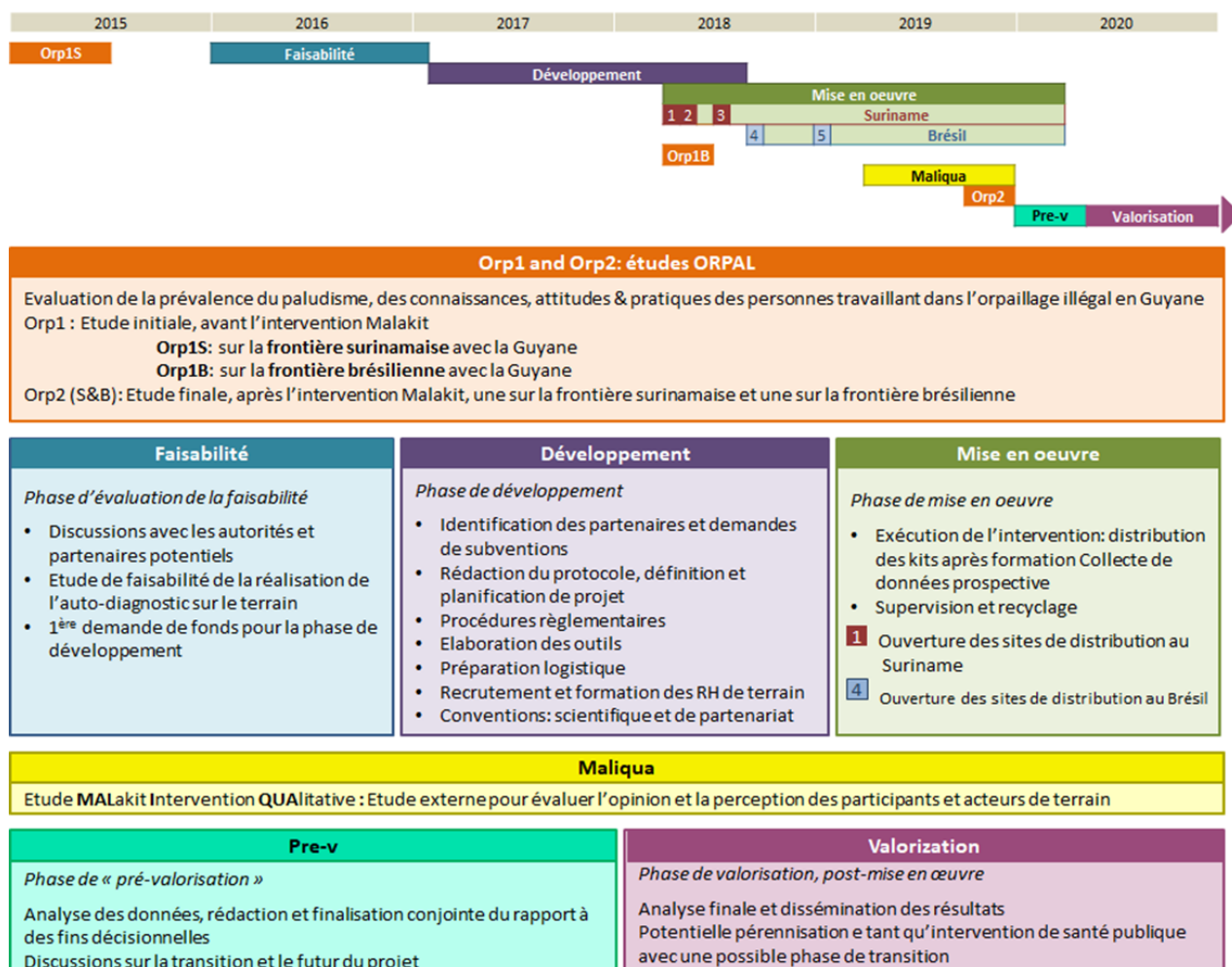


Figure 20 : Chronogramme de l'ensemble du projet de recherche Malakit.
Orp1 : enquêtes transversales « Orpal » pré-intervention (**Orp1S** : Suriname 2015, **Orp1B** : Brésil 2018). **Orp2** : enquêtes transversales « Orpal » post-intervention (**Orp2S** : Suriname 2019, **Orp2B** : Brésil 2019).

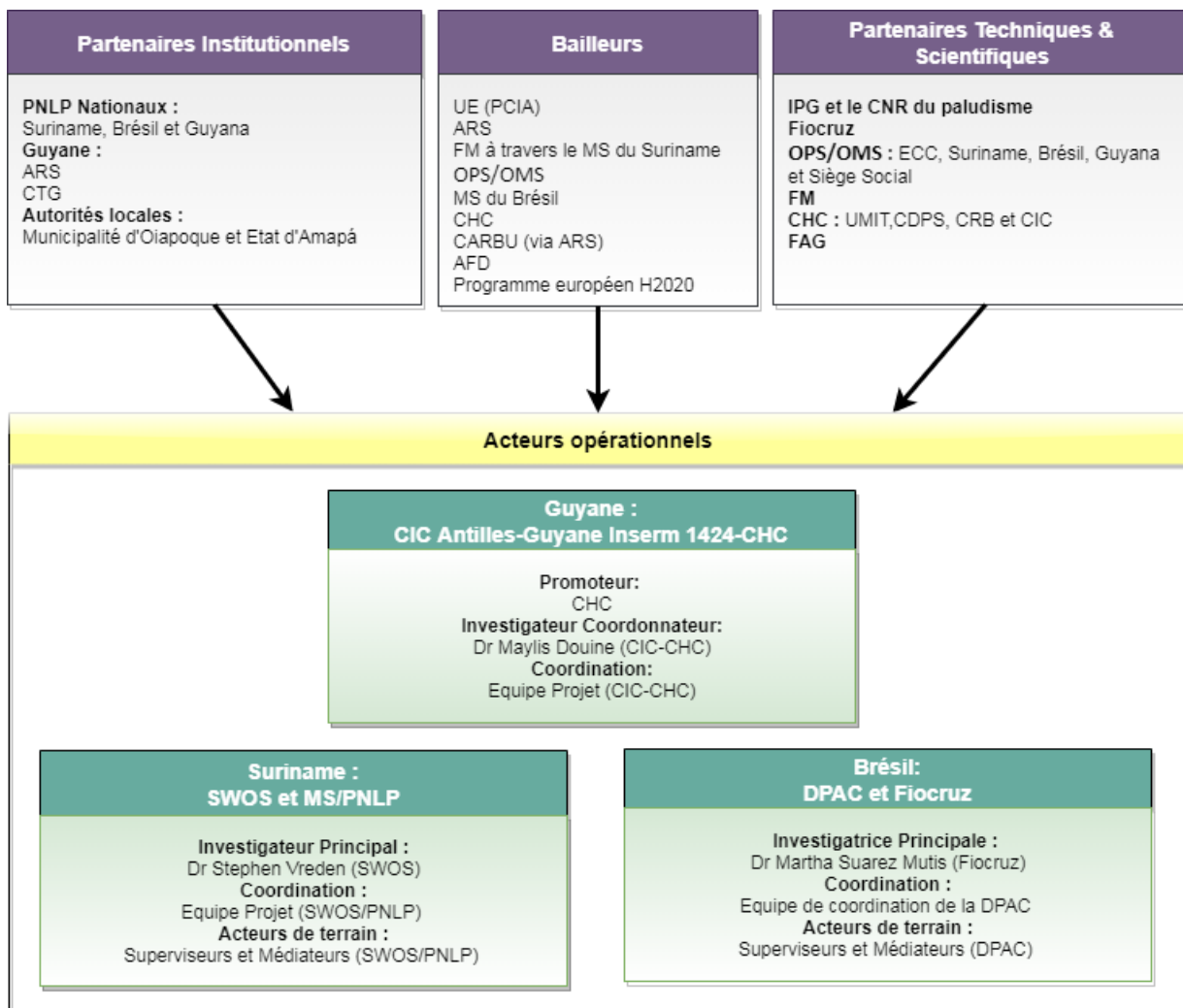


Figure 21 : Organigramme du projet de recherche Malakit.

ARS : Agence Régionale de Santé. CDPS : Centre Délocalisés de Prévention et de Soins. CHC : Centre Hospitalier de Cayenne. CIC : Centre d'Investigation Clinique. CRB : Centre de Ressources Biologiques. CTG : Collectivité Territoriale de Guyane. DPAC : Desenvolvimento, Prevenção, Acompanhamento e Cooperação de Fronteiras. FAG : Forces Armées de Guyane. FM : Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme. IPG : Institut Pasteur de la Guyane. MS : Ministère de la Santé. PCIA : Programme de Coopération Interreg Amazonie. OPS : Organisation panaméricaine de la santé. PNLP : Programme national de Lutte contre le paludisme. SWOS : Fondation pour la recherche scientifique Suriname. UMIT : Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales.

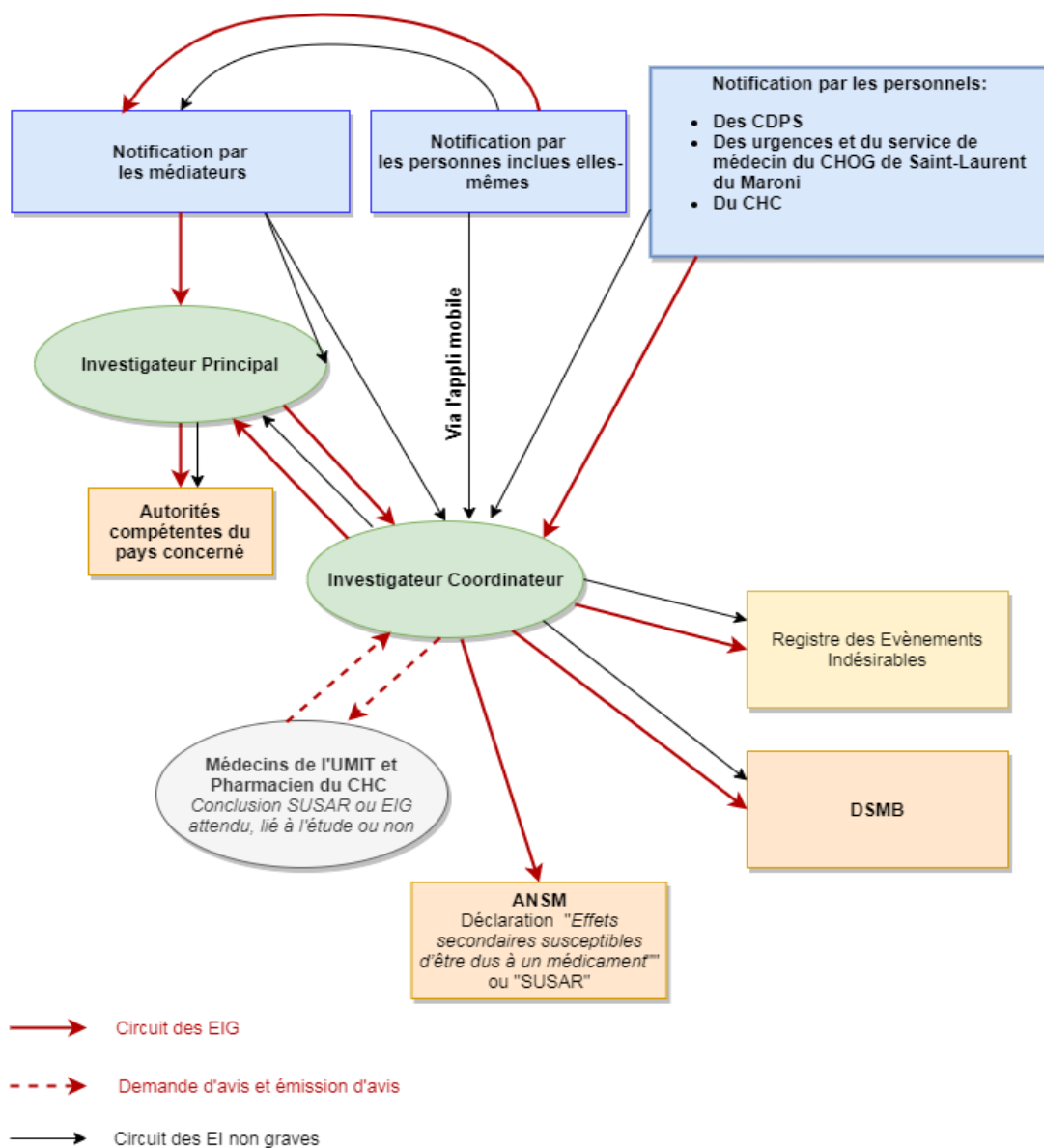


Figure 22 : Circuit de notification des évènements indésirables au cours de l'intervention Malakit.

ANNEXE 3 – INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

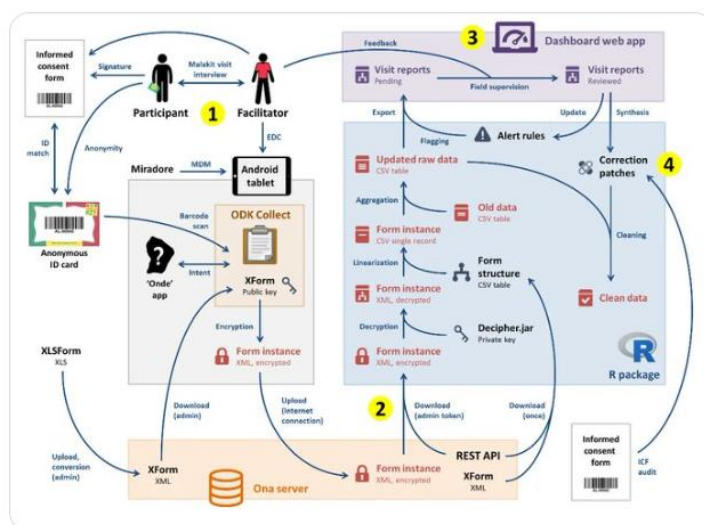
A L'AXE 1

Cette annexe présente des informations complémentaires non publiées dans le premier article de ce manuscrit « *Tailoring mobile data collection for intervention research in a challenging context: development and implementation in the Malakit study* ».

← Tweet



The Malakit project studied malaria treatment in the challenging conditions at gold mining sites in French Guiana. A paper describing the ODK-based system that powered the study is at formative.jmir.org/2022/6/e29856 and has great lessons learned for anyone collecting data offline.



4:49 PM · 30 juin 2022 · Buffer

5 Retweets 1 Citer le Tweet 9 J'aime

Figure 23 : Parution de l'article dans le *JMIR Formative Research* relayée sur le réseau social Twitter par Open Data Kit le 30 juin 2022.

Données d'utilisation de l'application mobile Malakit

Au total, 4 714 clics ont été enregistrés par les 391 applications ayant envoyé des données d'utilisation après leur installation, soit une moyenne de 12 clics par application. Les modules les plus consultés sont la vidéo TDR et le guide Malakit.

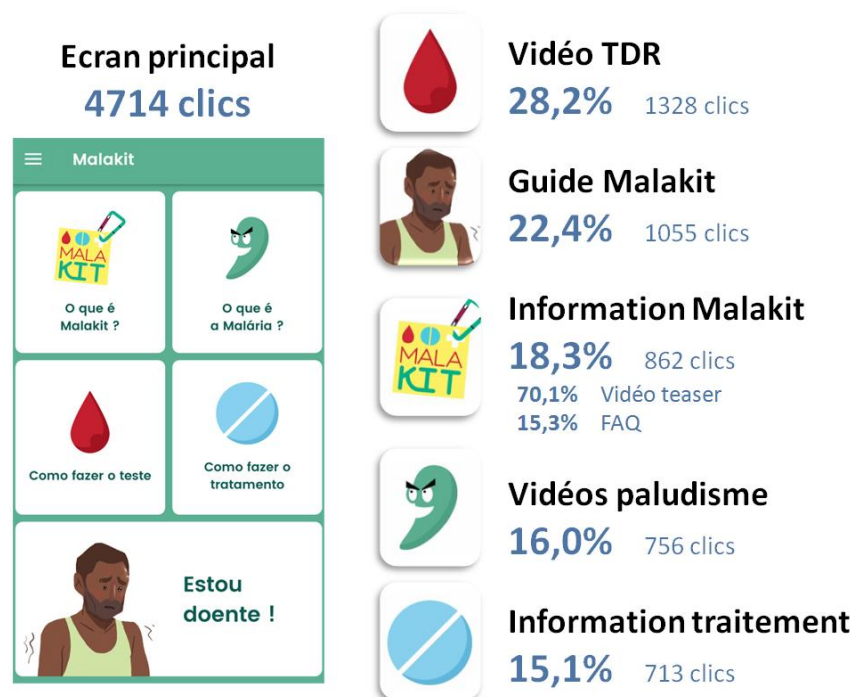


Figure 24 : Répartition de l'ensemble des clics enregistrés sur les différents modules de l'application Malakit sur la totalité des applications installées (n = 391).

Les données étaient conservées en mémoire par le smartphone de l'utilisateur, puis envoyées au serveur de stockage dès qu'une connexion internet active était détectée. La figure suivante montre l'attrition progressive du nombre d'applications ayant envoyé des données à distance de leur installation, phénomène explicable à la fois par l'absence de connexion et l'absence d'utilisation.

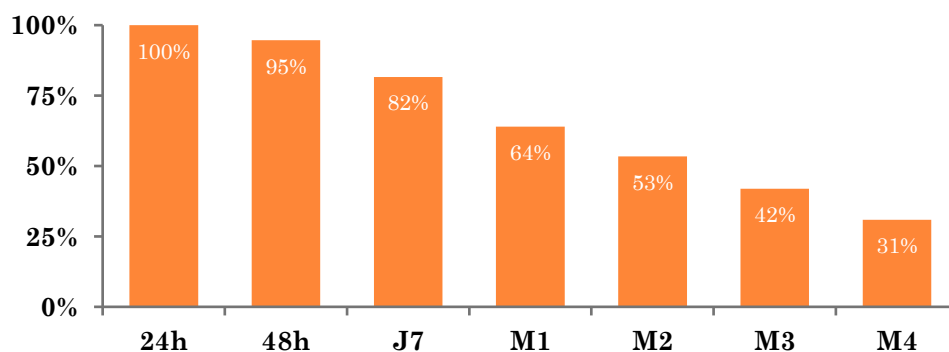


Figure 25 : Proportion d'applications ayant envoyé des données d'utilisation 24 heures, 48 heures, sept jours (J7) et un à quatre mois après l'installation (M1-M4).

Démonstration de l'application mobile par les médiateurs

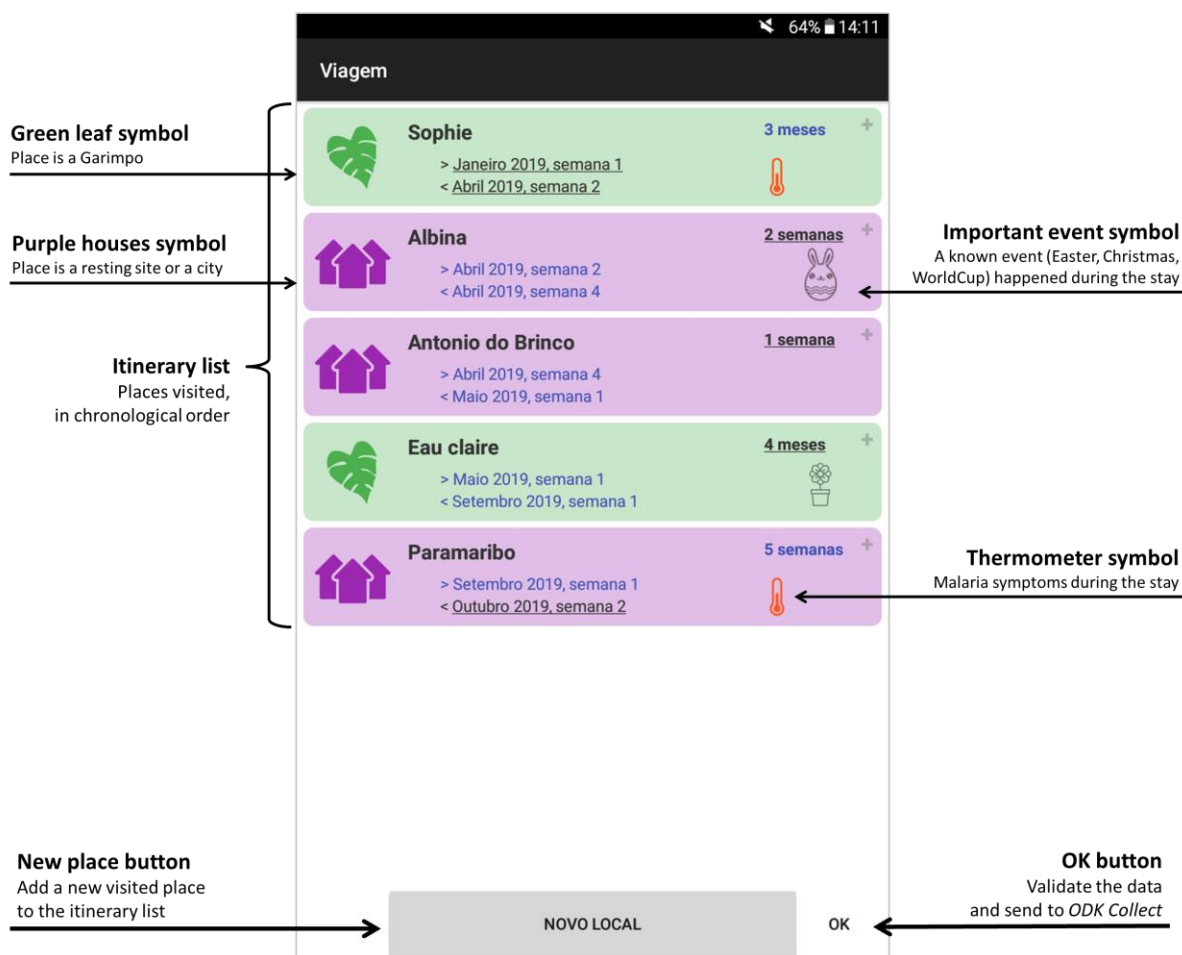
L'application *DayNight* présentée dans la figure suivante était utilisée par les médiateurs pendant une visite Malakit pour simuler de façon interactive les trois jours de prises de Coartem, avec une alternance « jour-nuit » et le déclenchement de notifications de rappel par l'application. Elle s'intégrait dans une version de démonstration de l'application mobile Malakit installée sur les tablettes des médiateurs.



Figure 26 : Capture d'écran de l'application « patch » *DayNight* insérée dans le démonstrateur de l'application mobile Malakit.
Développement : Yann Lambert (CIC)

Viagem : développement d'une application compatible avec ODK Collect pour le recueil de données de mobilité (étude pilote).

L'application calcule automatiquement (en bleu) les dates de début et de fin de séjour, et la durée à partir des données saisies par le médiateur (en noir souligné). Si un événement marquant pour la communauté brésilienne s'est déroulé pendant le séjour sur un lieu en particulier, une icône correspondante est affichée (ex : Noël, Coupe du Monde...) afin de confirmer avec l'information avec le participant. Si le participant a rapporté un épisode de symptômes de paludisme pendant un séjour, une icône de thermomètre est affichée.



**Figure 27 : Vue de l'écran principal de l'application Viagem pour la collecte de l'itinéraire d'un participant en intégration avec ODK Collect.
Développement : Yann Lambert (CIC)**

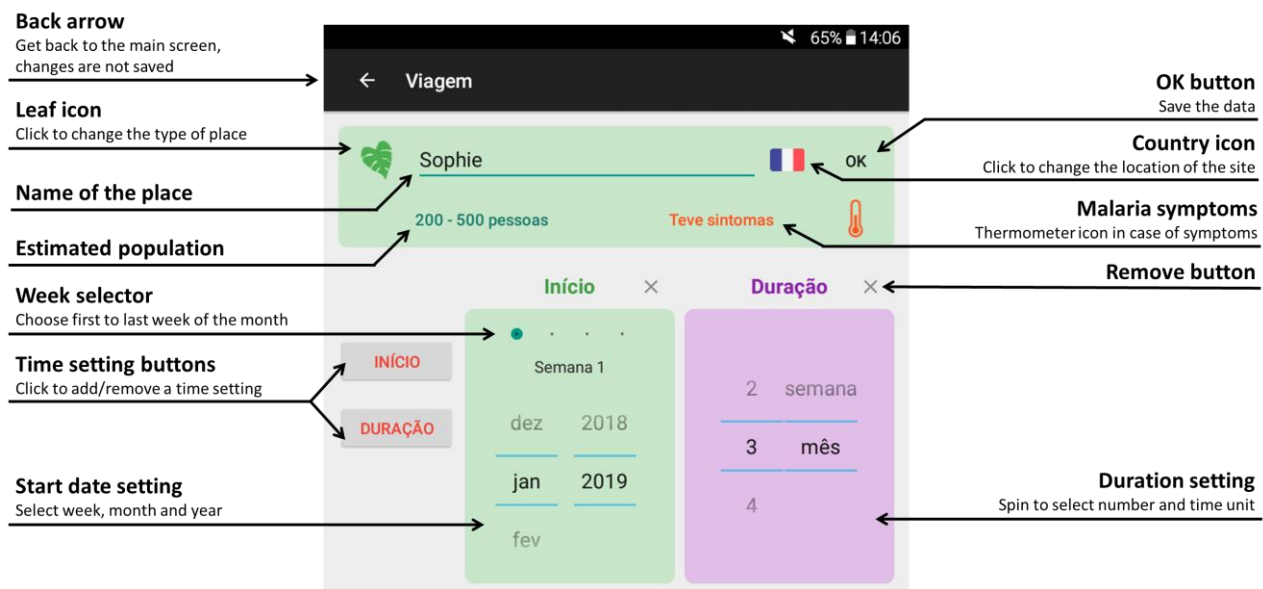


Figure 28 : Vue de l'application *Viagem*, écran d'ajout d'un nouveau lieu dans la liste d'itinéraire.

Clustering phonétique des noms de sites recueillis pendant les études Orpal et par les applications *Onde* et *Viagem* pendant les visites Malakit

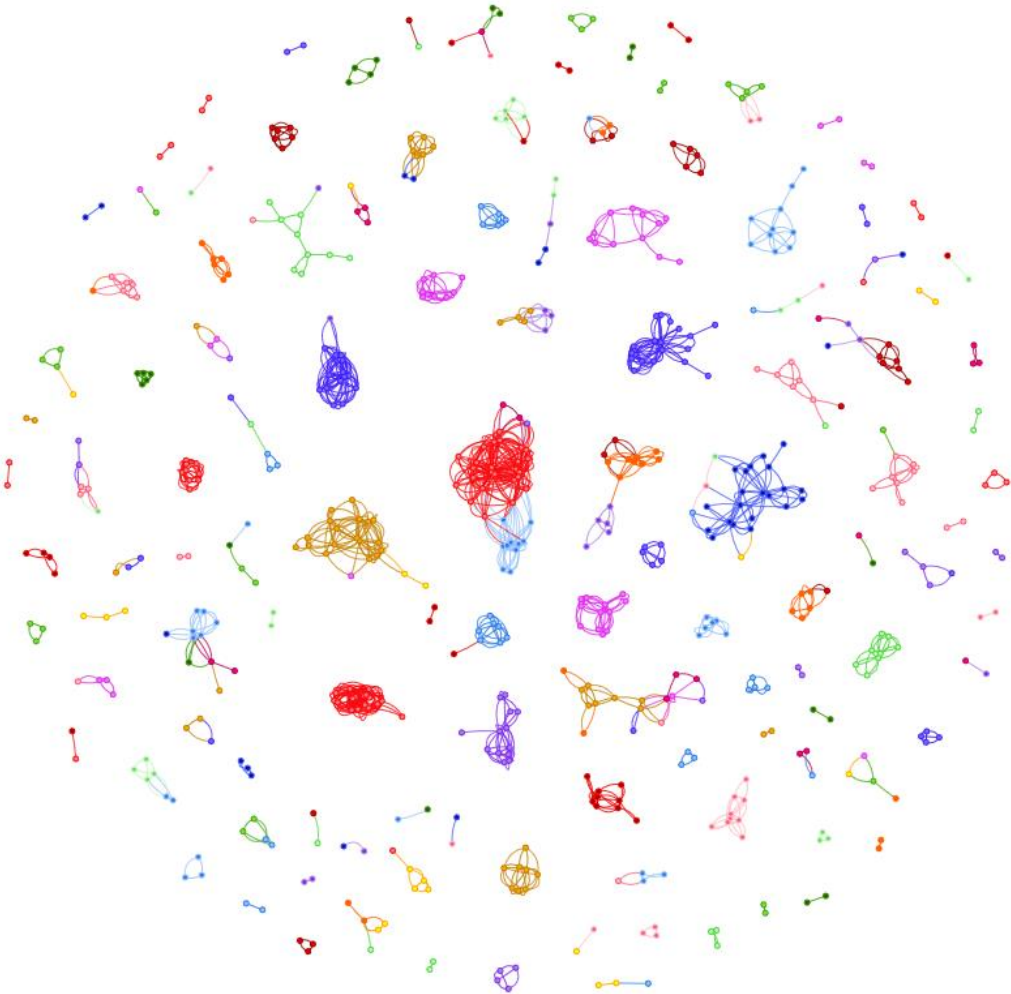


Figure 29 : « Galaxie » des clusters de noms de sites d'orpillage phonétiquement proches.

ANNEXE 4 – INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES A L'AXE 2

Cette annexe présente les informations supplémentaires accompagnant le deuxième article présenté dans ce manuscrit « *Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: results of Malakit, an international multicentric intervention research project.* » ainsi que des analyses complémentaires non publiées : dose-effet, double différence.

Analyses complémentaires : proportion de TDR positifs pendant l'intervention Malakit

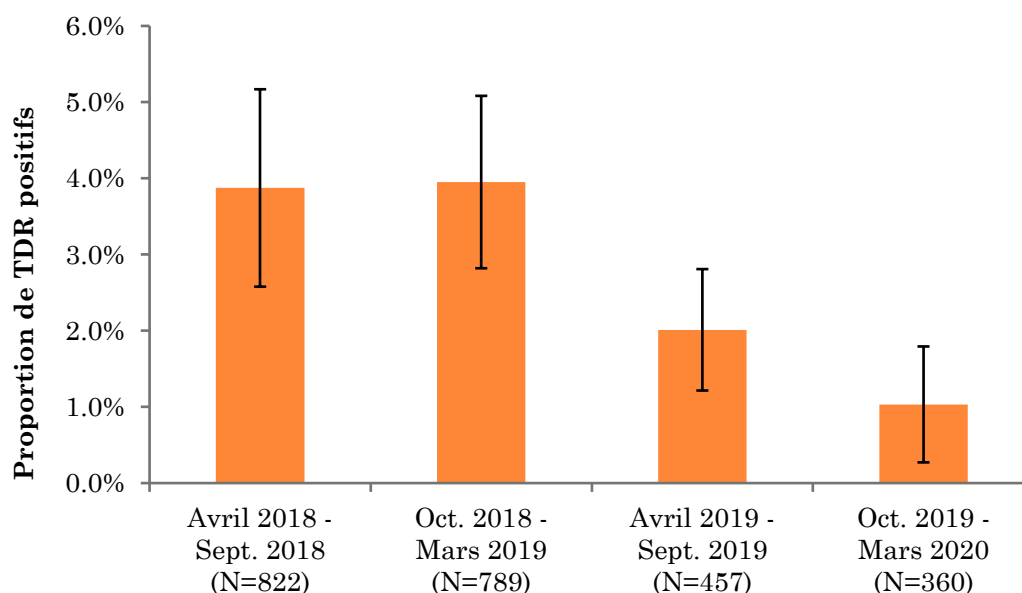


Figure 31 : Evolution de la proportion de TDR positifs parmi les participants aux visites d'inclusion de Malakit, au cours des différents semestres de mise en œuvre de l'intervention.

Barres verticales : IC95%.

Analyses complémentaires : relation dose-effet de l'intervention et méthode de la double différence sur l'indicateur composite.

Indicateur composite : traitement recommandé pris en entier après un test positif (combinaison de l'indicateur principal de l'indicateur d'observance déclarée).

Données de l'enquête post-intervention au Suriname, restreintes aux participants ayant déclaré un épisode de paludisme en Guyane dans les deux années précédant l'enquête.

Nombre de visites : 0 : participant non inclus, 1 : participant inclus, non revenu, 2 : participant inclus ayant effectué une visite de retour.

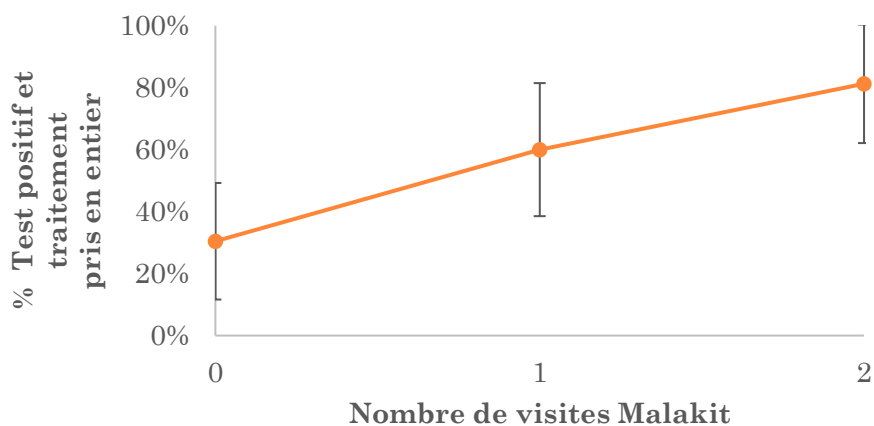


Figure 32 : Mise en évidence d'une relation dose-effet de l'intervention entre l'indicateur composite et le nombre de visites Malakit. Barres verticales : IC95%.

Données restreintes aux participants déclarant avoir eu le paludisme en Guyane dans l'année précédant l'enquête ; groupes pré-intervention reconstitués avec par appariement avec les participants aux études post avec un score de propension.

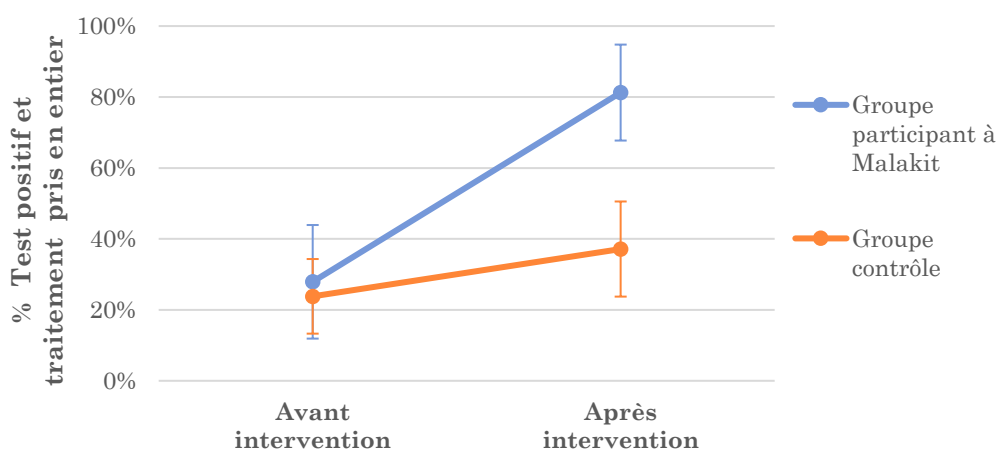


Figure 33 : Méthode de la double différence appliquée à l'indicateur composite. Barres verticales : IC95%.

Analyses complémentaires : utilisation des moustiquaires

Compilation de données provenant des enquêtes pré-post (Orpal), des enquêtes commissionnées au Suriname par le PNLP (KAP MP Suriname) et des enquêtes effectuées directement en zone d'orpaillage avec le service de santé des armées (Eau claire et Repentir).

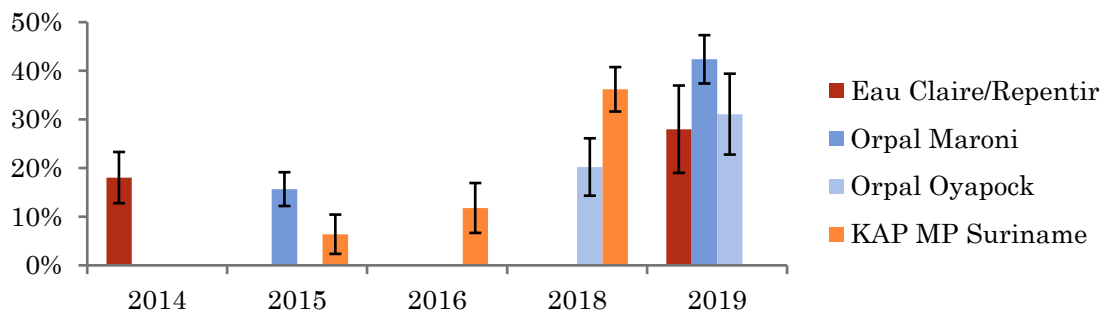


Figure 34 : Evolution de la proportion de participants déclarant avoir dormi sous moustiquaire la nuit précédant l'enquête (indicateur OMS). Barres verticales : IC95%.

Analyses complémentaires : appréciation du biais de mémoire chez les participants aux visites de suivi de Malakit

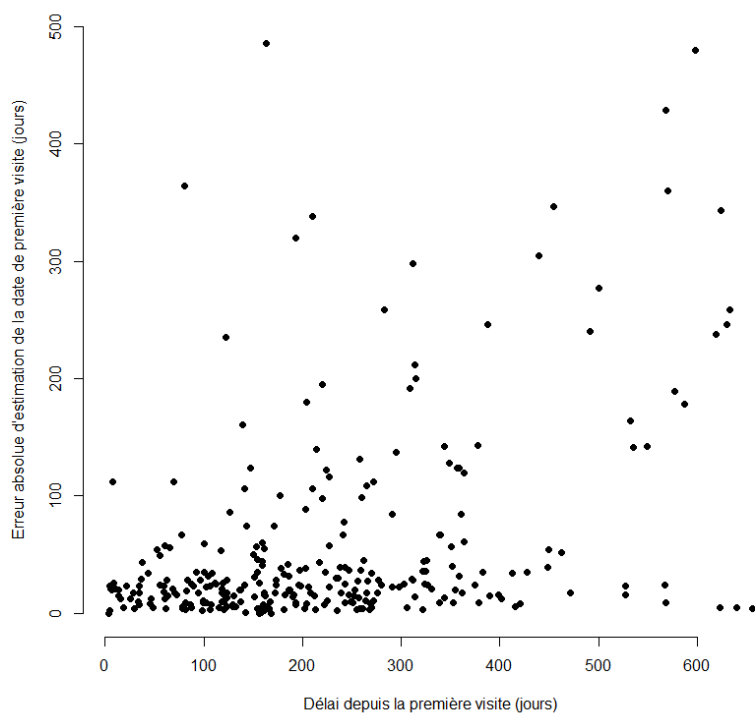


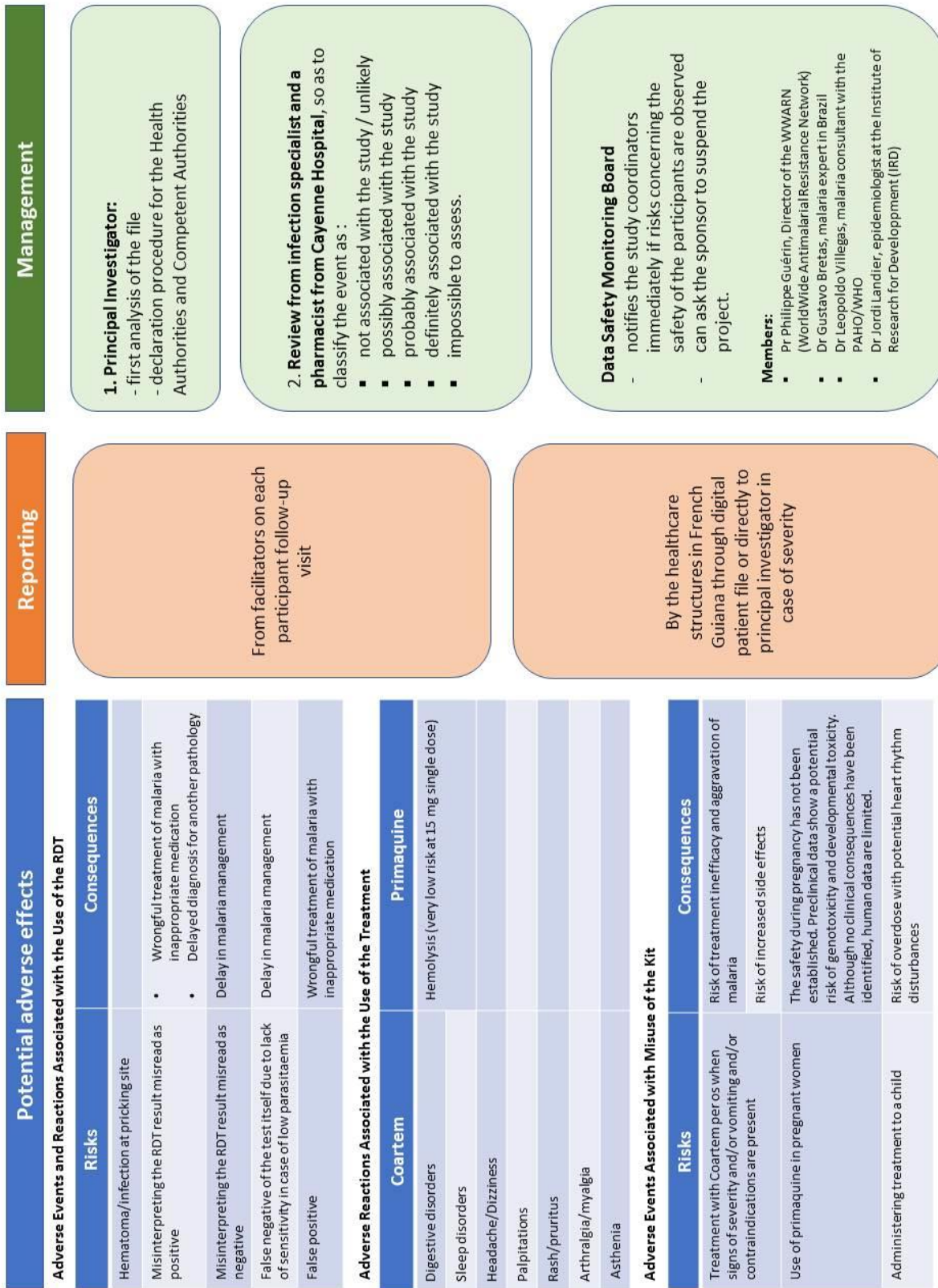
Figure 35 : Les orpailleurs ont une bonne mémoire : erreur d'estimation de la date de première visite Malakit par les participants aux visites de suivi, en fonction du délai depuis la première visite.

Supplementary materials

Suppl. Mat 1: Method of classification of the last episode of malaria reported by participants in the post intervention survey before or after the Malakit intervention

	Inclusion dates	Malakit distribution start date	Date of the last episode of malaria	Classified as malaria episode BEFORE Malakit	Classified as malaria episode AFTER Malakit
Inclusions on the Surinamese border	Pre intervention survey	April 2018		x	
	January - June 2015				
	Post intervention survey		> 18 months	x	
	October - December 2019		< 18 months		x
Inclusions on the Brazilian border	Pre intervention survey	October 2018		x	
	May - June 2018				
	Pre intervention survey		> 3 months	x	
	October-November 2018		< 3 months		x
	Post intervention survey		> 12 months	x	
	October - December 2019		< 12 months		x

Suppl. Mat 2: Participant's safety monitoring of the Malakit intervention, French Guiana, 2018-2020



Suppl. Mat 3: Kit use during the Malakit intervention, by level of analysis, by participant and by kit use event, French Guiana, 2018-2020

The indicator of correct kit use was calculated for three levels of analysis, to assess the sensitivity of the results: raw analysis, intermediate analysis, ‘per protocol’ analysis, as well as and for two different units (participants and kit use events).

The data used for each level of analysis were:

Raw analysis: all data were used after excluding:

- follow-up visits of participants without documented consent.
- duplicated kit uses (same kit uses recorded several times during the same follow-up visit, or between two follow-up visits)

Intermediate analysis: this level of analysis used the data from the raw analysis and excluded kit uses for which there was a legitimate doubt about data accuracy, defined as follows

- discrepancies between several follow-up visits
- a very short time between two visits (< 1 week)
- feedback from facilitators

Per-protocol analysis: this used the data from the intermediated analysis and excluded episodes for which there was a legitimate explanation of misuse:

- kit already used, destroyed or incomplete
- the participant stopped the treatment because of adverse effects
- the participant preferred to consult a doctor rather than take medication for the kit.

The results of the different analyses are presented in the table below:

	Correct use of the kit		Correct treatment	
	% KUES [CI95]	% participants [CI95]	% KUES [CI95]	% participants [CI95]
Raw analysis	70.0 [65.0-75.0] N = 224/320	70.0 [64.1-75.9] N = 161/230	70.2 [64.6-75.9] N = 177/252	68 [61.1-74.9] N = 119/175
Intermediate analysis	71.3 [66.2-76.4] N = 216/303	71.7 [65.8-77.7] N = 160/223	71.3 [65.5-77.1] N = 169/237	69.4 [62.5-76.3] N = 118/170
Per protocol analysis	73.5 [68.4-78.5] N = 216/294	72.7 [66.8-78.6] N = 160/220	71.9 [66.2-77.7] N = 169/235	70.2 [63.3-77.2] N = 118/168

	Correct treatment if positive RDT		No treatment if negative RDT	
	% KUES [CI95]	% participants [CI95]	% KUES [CI95]	% participants [CI95]
Raw analysis	71.7 [66.0-77.3] N = 177/247	68.4 [61.5-75.3] N = 119/174	72.3 [61.4-83.2] N = 47/65	79.2 [68.3-90.2] N = 42/53
Intermediate analysis	73.2 [67.4-78.9] N = 169/231	71.1 [64.2-78.0] N = 118/166	72.3 [61.4-83.2] N = 47/65	79.2 [68.3-90.2] N = 42/53
Per protocol analysis	76.1 [70.5-81.7] N = 169/222	72.4 [65.5-79.3] N = 118/163	72.3 [61.4-83.2] N = 47/65	79.2 [68.3-90.2] N = 42/53

Suppl. Mat 4: Adverse events reported by participants, facilitators or health centers during the Malakit intervention, 2018-2020

Information source	Event	Link with malakit use	Precision	Consequence
Notification from care facilities				
French Guiana health center	Persistent headache and low back pain on day 8 of treatment with Coartem from malakit, taken after a positive RDT	possibly associated with the study	natural history of malaria	solved
French Guiana health center	Back and epigastric pain following the use of a malakit. No details on the realization of the RDT nor on the taking of the treatment.	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
French Guiana health center	Headache and eye pain at D10 of correct use of a malakit: positive RDT, treatment with Coartem taken correctly	not associated with the study	clinical examination in favor of a diagnosis unrelated to malakit	solved
French Guiana health center	Use of malakit treatment without positive RDT, then rash of pruritic papules	probably associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Use of a malakit despite severity symptoms without consulting a health professional				
Malakit follow-up	vomiting (n=15)		reasons for not consulting: distance (n=11) feeling better (n=4) did not feel the need (n=5)	solved
Malakit follow-up	dyspnea (n=4)			solved
Malakit follow-up	drowsiness (n=1)			solved
Use despite contraindication/precaution of use				
Malakit follow-up	Use of a malakit without knowledge of being pregnant and without being included in the intervention. Taking Coartem and primaquine in single dose. Miscarriage at 2 months of pregnancy	probably associated with the study	link with the use of malakit cannot be excluded	miscarriage
Notification of treatment side-effect*				
Malakit follow-up	headache (n=10)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Malakit follow-up	dizziness (n=6)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Malakit follow-up	paresthesia (n=4)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	<ul style="list-style-type: none"> • solved for 3 • early termination of treatment for 1
Malakit follow-up	somnolence (n=1)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Malakit follow-up	tremors (n=1)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Malakit follow-up	itching (n=4)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	<ul style="list-style-type: none"> • solved for 3 • early termination of treatment for 1
Malakit follow-up	vomiting/nausea (n=4)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Malakit follow-up	diarrhea (n=1)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved

Malakit follow-up	rash (n=1)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Malakit follow-up	palpitation (n=1)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Malakit follow-up	abdominal pain (n=1)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved
Malakit follow-up	symptom not specified (n=2)	possibly associated with the study	possible adverse effect of the treatment	solved

* distinction often not made with malaria symptoms

ANNEXE 5 – INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

A L'AXE 3

Cette annexe présente les informations supplémentaires accompagnant le troisième article présenté dans ce manuscrit « *Modeling the impact of Malakit intervention: one more step towards malaria elimination in the Guiana Shield?* »

Supplementary materials

1 Supplementary methods: datasets

1.1 Data from cross-sectional surveys and Malakit inclusions

1.1.1 Prevalence data

Table 1 summarizes the data available from these different field studies. Percentages of infection by *P. falciparum* or *P. vivax* include mixed infections (by both species; 10% of participants in 2015 survey). We chose to use prevalence data from the French-Surinamese border surveys only because they included a larger sample of participants and ensured a consistent pre-analytic handling of blood samples. In addition, the RDT prevalence measured by systematic self-testing of participants during Malakit training in 2018 was converted into PCR prevalence using a sensitivity of 15% and a specificity of 99% (see section 1.1.2).

Table 1: Summary of data available from cross-sectional surveys and Malakit inclusions

	2015	2018	2019
Data source	Cross-sectional survey (Suriname)	Malakit inclusions	Cross-sectional survey (Suriname)
Sample size	421	1188	380
PCR prevalence	22.3%	15.5% *	5.3%
% <i>P. falciparum</i>	60%	26% **	15%
% <i>P. vivax</i>	50%	76% **	85%

* Prevalence of positive self-RDT converted into PCR prevalence with Se=15% and Sp=99%

** Linear interpolation between 2015 and 2019

1.1.2 Estimation of 2018 annual prevalence

One step of the training of Malakit participants consisted in performing a self-RDT under the supervision of a facilitator. We collected blood samples on filter paper for a subsample of 62 participants with a positive RDT; 25 of them were positive in PCR which corresponded to a positive predictive value (PPV) of 40.3% (95%CI 28.1, 52.5). The PCR technique used can detect parasitemia with a limit of about one parasite per microliter (1 p/μL) (Snounou *et al.*, 1993).

In 2019, a total 1071 participants attended a training in Malakit distribution sites in Suriname and 21 of them tested positive with a self-RDT, giving an RDT prevalence p_{RDT} of 2.0%. We used this RDT prevalence, the PCR prevalence measured in the 2019 cross-sectional survey in Suriname ($p_{\text{PCR}}=5.3\%$) and the PPV estimate of the RDT to determine the sensitivity and specificity of the RDT as shown in Table 2. We found a sensitivity of 15.0% (95%CI 12.9, 17.2) and a specificity of 98.8% (95%CI 98.1, 99.4).

Table 2: Calculation of the sensitivity (Se) and specificity (Sp) of Malakit RDT on the subsample of 1071 Malakit participants trained in Suriname in 2019

	Negative RDT	Positive RDT	Total	Se	15.0%
Negative PCR	1002.1	12.5	1014.6	Sp	98.8%
Positive PCR	47.9	8.5 = 21*VPP	56.4 = 1071*p _{PCR}	PPV	40.3%
Total	1050	21	1071	NPV	95.4%

An RDT prevalence can be converted into PCR prevalence using the following equation:

$$p_{PCR} = \frac{p_{RDT} - (1 - Sp)}{Se - (1 - Sp)} \quad (1)$$

In 2018, 3.4% of Malakit participants tested positive with an RDT during trainings (n=40/1188). Using the above equation and the RDT sensibility and specificity calculated above we get a PCR prevalence of 15.5%.

1.1.3 Estimation of the reporting fraction of cases treated by health system

We used pooled data from all cross-sectional surveys to estimate the reporting fraction of cases treated by health system (ρ), i.e. the probability for a symptomatic individual infected with malaria in French Guiana and treated by the health system (in either country) to be notified to national surveillance systems of Brazil or Suriname, the sources of data used to fit the model. Among the 1098 participants to all cross-sectional surveys, 605 participants reported that their last episode of malaria had been in French Guiana. Of them, 208 had sought care to a health center: 64 in French Guiana (30.8%) and 144 in Brazil or Suriname (69.2%). We therefore estimate $\rho=0.69$.

1.1.4 External comparison: estimates of incidence rate and treatment behavior

The following data was not used for model calibration and served as an external comparison for the model's estimates.

In the pre-intervention surveys in Suriname and Brazil, 183 participants reported an episode of malaria symptoms that started in French Guiana within the year before the survey, we thus estimated the mean incidence rate at 306 new symptomatic infections per 1000 individuals per year (NSI/1000/year) (n=183/599; 95%CI 239, 372). Similarly, we estimate the post-intervention incidence rate at 142 NSI/1000/year (n=71/499; 95%CI 61, 224). Table 3 shows the treatment behavior reported for these participants during their episode of malaria in French Guiana.

Table 3: Treatment behavior of participants to cross-sectional surveys with a history of malaria in French Guiana within one year before the survey

	Before intervention		After intervention	
	n	% (95%CI)	n	% (95%CI)
Proper treatment	50	27.3% (15.0, 39.7)	47	66.2% (52.7, 79.7)
Malakit	-	-	30	42.3% (24.6, 59.9)
Health system	50	27.3% (15.0, 39.7)	17	23.9% (3.7, 44.2)
No or improper treatment	133	72.7% (65.1, 80.3)	24	33.8% (14.9, 52.7)
Total	183	100%	71	100%

1.2 Weather data

Daily records of weather data for 2014-2020 were obtained from four weather stations spanned across the territory of French Guiana (Météo France, 2022). The data comprised daily maximum, minimum and average temperature, daily rainfall and daily maximum, minimum and average relative humidity. We smoothed the variables by calculating a moving average with a window of 30 days. We calculated the median of each weather variables across the four stations because they showed a strong data correlation, suggesting a good spatial homogeneity. All variables were correlated and captured the same seasonality pattern. As an explanatory variable for transmission, we used the daily maximum temperature because it had fewer missing data. Precisely, we used the daily variation of the maximum daily temperature (in °C) around the average calculated between 2014 and 2020 (31.7°C), with seasonal fluctuations between -2.4°C (2.5th percentile) and +2.9°C (97.5th percentile).

2 Supplementary methods: model description

2.1 Model compartments and equations

In this study we used a deterministic compartmental model of the transmission of in a single population encompassing all individuals living in illegal gold mining sites in French Guiana. The model is an adaptation of the classic Susceptible-Infectious-Susceptible (SIS) model developed by Ross and Macdonald (Mandal *et al.*, 2011). Given the long period of time of the model simulations, we did not model explicitly the dynamics of the vector population (*Anopheles* mosquito) and thus the model only included human compartments. The vector dynamics were summarized into a human-to-human transmission rate, as done by other authors (Koella and Antia, 2003; Smith and Ellis McKenzie, 2004; Dudley *et al.*, 2016).

We assume a constant population size (assumption i):

$$S + I = N \quad (2a)$$

$$I = I_A + I_S + I_T + I_M \quad (2b)$$

We assume a homogeneous mixing of the population (assumption ii). The force of infection is temperature-dependent (assumption iii) and is calculated using three key parameters: the transmission rate at average temperature (β_0), the seasonal amplitude (α) and the temporal lag of the transmission rate associated to temperature. We assume that the rate of transmission by asymptomatic individuals is lower than that by symptomatic individuals, with a constant ratio $k < 1$ (assumption v) and that treatment does not affect the transmission rate (assumption x).

The force of transmission is calculated as follows, with ΔK being the variation of the maximum daily temperature from the 2014-2020 average:

$$\Lambda(t) = \frac{1}{N} (kI_A + I_S + I_T + I_M) \beta_0 e^{\alpha \Delta K(t-lag)} \quad (2c)$$

The progression between compartment S and the other compartments is determined by three parameters, ε – the probability of a newly infected individual to be symptomatic (assumption iv), φ – the probability of a symptomatic individual to be treated (assumption vi) and m – the probability of a symptomatic individual to use a kit for treatment. The duration of infection without treatment $T_{NT} = \frac{1}{\mu_{NT}}$ is the same for asymptomatic and symptomatic individuals (assumption xi) while treatment shortens the duration of infection to $T_T = \frac{1}{\mu_T}$ (assumption ix).

$$\frac{dS}{dt} = -\Lambda S + \mu_{NT}(I_A + I_S) + \mu_T(I_T + I_M) \quad (2d)$$

$$\frac{dI_A}{dt} = (1 - \varepsilon)\Lambda S - \mu_{NT}I_A \quad (2e)$$

$$\frac{dI_S}{dt} = \varepsilon(1 - \varphi)\Lambda S - \mu_{NT}I_S \quad (2f)$$

$$\frac{dI_T}{dt} = \varepsilon(\varphi - m)\Lambda S - \mu_T I_T \quad (2g)$$

$$\frac{dI_M}{dt} = \varepsilon m \Lambda S - \mu_T I_M \quad (2h)$$

Assuming that individuals who use a kit for treatment are not notified (assumption xiii), the incidence rate of notification r_D is derived from the the incidence rate of infections treated by the health system r_T , with ρ being the probability for a symptomatic individual infected in French Guiana and treated by the health system (in either country) to be notified to national surveillance systems of Brazil or Suriname (assumption xii):

$$r_D = \rho r_T \quad (2i)$$

$$r_D = \rho \varepsilon (\varphi - m) \Delta S \quad (2j)$$

We define φ_0 and φ_1 as the probabilities for a symptomatic individual to get a treatment prior and during the intervention, respectively. Similarly, m_0 and m_1 are the probabilities for a symptomatic individual to use a kit for malaria treatment prior and during the intervention, respectively. By definition:

$$m_0 = 0 \quad (2k)$$

We assume that the proportion of individuals who seek care from the health remains the same during the intervention period (assumption viii), i.e. the change on care seeking and treatment behavior associated to the intervention occurred only in the population who did not have access to the health system:

$$\varphi_0 = \varphi_1 - m_1 \quad (2l)$$

We can then calculate the probability of using a kit as a treatment during intervention as follows:

$$m_1 = \varphi_1 - \varphi_0 \quad (2m)$$

We define the reproduction number at average temperature as follows:

$$R = (1 - \varepsilon) \frac{k\beta_0}{\mu_{NT}} + \varepsilon(1 - \varphi) \frac{\beta_0}{\mu_{NT}} + \varepsilon\varphi \frac{\beta_0}{\mu_T} \quad (2n)$$

We define the mean infection duration (for all infections, irrespective of treatment) as follows:

$$T = \frac{R}{\beta_0} \quad (2o)$$

2.2 Parameter definitions et estimation methods

Table 4: Parameters notation, definition and method of estimation. $u(x,y)$: uniform distribution. Se: values used in sensitivity analysis

Parameter description	Notation	Values/prior distribution	Source/Estimated
<i>Natural history of disease and demographics</i>			
Total population size	N	10 000	(Douine <i>et al.</i> , 2017, p. 201; Heemskerk, Eelco Jacobs, and Pierre Pratley, 2021)
Number of infected individuals at t_0 , for all species	I_0	3000 (Se: 4000)	(Douine <i>et al.</i> , 2016; Pommier de Santi <i>et al.</i> , 2016)
Number of infected individuals at t_0 , for <i>P. falciparum</i>	$I_{0,pf}$	2100 (Se: 2800)	
Number of infected individuals at t_0 , for <i>P. vivax</i>	$I_{0,pv}$	1650 (Se: 2200)	
Proportion of symptomatic individuals at t_0	$\frac{I_{S,0}}{I_0}$	0.50	(Pommier de Santi <i>et al.</i> , 2016)
Infection duration without treatment (day), for <i>P. falciparum</i>	$T_{NT,pf} = \frac{1}{\mu_{NT,pf}}$	160 (Se: 140, 180)	(Sama <i>et al.</i> , 2005; Felger <i>et al.</i> , 2012; Bretscher <i>et al.</i> , 2015)
Infection duration without treatment (day), for <i>P. vivax</i>	$T_{NT,pv} = \frac{1}{\mu_{NT,pv}}$	70 (Se: 60, 80)	(Kerlin and Gatton, 2015)
Infection duration without treatment (day), for all species	$T_{NT} = \frac{1}{\mu_{NT}}$	100 (Se: 85, 110)	$\mu_{NT} = \text{mean}(\mu_{NT,pf}, \mu_{NT,pv})$
Infection duration with treatment (day), for all species	$T_T = \frac{1}{\mu_T}$	7	(Bousema <i>et al.</i> , 2010; White, 2013; Eziefula <i>et al.</i> , 2014)
Mean infection duration (all infections, irrespective of treatment)	T	-	Equation 2o
<i>Transmission-related parameters</i>			
Force of infection	Λ	-	Equation 2c
Transmission rate at average maximum daily temperature (day^{-1})	β_0	$u(0.001, 0.050)$	Estimated by fitting model to data
Temperature-associated amplitude of transmission rate ($^{\circ}\text{C}^{-1}$)	α	$u(0, 0.5)$	Estimated by fitting model to data
Temperature-associated lag of transmission rate (day)	lag	$u(0, 360)$	Estimated by fitting model to data
Variation from 2014-2020 average maximum daily temperature ($^{\circ}\text{C}$)	ΔK	-	(Météo France, 2022), see section 1.2
Symptomatic/asymptomatic transmission rate ratio, for <i>P. falciparum</i>	k_{pf}	0.33	(Slater <i>et al.</i> , 2019)
Symptomatic/asymptomatic transmission rate ratio, for <i>P. vivax</i>	k_{pv}	0.10	(Ferreira <i>et al.</i> , 2022)
Symptomatic/asymptomatic transmission rate ratio, for all species	k	0.18	Geometric mean of k_{pf} and k_{pv}
Reproduction number at average temperature	R	-	Equation 2n
<i>Symptoms, treatment and case reporting parameters</i>			
Probability of symptomatic infection	ε	$u(0, 1)$	Estimated by fitting model to data
Probability for a symptomatic individual to get treatment, prior intervention	φ_0	$u(0, 1)$	Estimated by fitting model to data
Probability for a symptomatic individual to get treatment, during intervention	φ_1	$u(0, 1)$	Estimated by fitting model to data
Probability for a symptomatic individual to use a kit, prior intervention	m_0	0	Equation 2k
Probability for a symptomatic individual to use a kit, during intervention	m_1	-	Equation 2m
Reporting fraction of cases treated by health system	ρ	0.69	See section 1.1.3

2.3 Model fitting and parameter estimation

2.3.1 Log-likelihood calculation

We fitted the simulated monthly malaria notification incidence $r_{D,m}$ to the monthly number of notified cases of malaria x_m , and we fitted the simulated mean annual prevalence of infectious cases $p_{I,y}$ to the number of infected individuals i_y measured in 2015, 2018 and 2019 prevalence surveys. The number of cases notified in a given month m followed a Poisson distribution and the number of infected individuals measured in a prevalence survey of a given year y on a sample of n_y individuals followed a binomial distribution. The corresponding log-likelihoods $LogLik_m$ and $LogLik_y$ and the overall log-likelihood $LogLik_{all}$ are presented in the following equations.

$$x_m \sim Pois(r_{D,m}) \quad (3a)$$

$$i_y \sim Bin(n_y, p_{I,y}) \quad (3b)$$

$$LogLik_m(x_m|\theta) = x_m \log(r_{D,m}(\theta)) - r_{D,m}(\theta) - \log(x_m!) \quad (3c)$$

$$LogLik_y(i_y, n_y|\theta) = i_y \log(p_{I,y}(\theta)) + (n_y - i_y) \log(1 - p_{I,y}(\theta)) \quad (3d)$$

$$LogLik_{all}(data|\theta) = \sum_m LogLik_m(x_m|\theta) + \sum_y LogLik_y(i_y|\theta) \quad (3e)$$

2.3.2 Credible interval calculation

We ran 1000 simulations (noted i) of the model, using a random sample of 1000 draws from the joint posterior distributions of the parameters. This resulted in 1000 model trajectories, giving for each month m (time step) a distribution of 1000 $r_{m,i}$ values for the estimated monthly incidence rate r_m .

We assumed that this distribution was normal with mean $\bar{r}_m = mean(r_{m,i})$ and variance σ^2 :

$$r_m \sim \mathcal{N}(\bar{r}_m, \sigma^2) \quad (4a)$$

In addition, to account for the uncertainty resulting from the observational process in the mean value \bar{r}_m of the simulated incidence rate at each month, we assumed that each one of the 1000 simulated $r_{m,i}$ values followed a Poisson distribution of rate $r_{m,i}$.

$$r_{m,i} \sim Pois(r_{m,i}) \quad (4b)$$

We approximated the sum of these 1000 Poisson distributions with a normal distribution of mean \bar{r}_m and variance \bar{r}_m :

$$\sum_i Pois(r_{m,i}) \approx \mathcal{N}(\bar{r}_m, \bar{r}_m) \quad (4c)$$

We then determined the full distribution of the monthly incidence rate r_m by combining the two distributions (4a) and (4c) described above, resulting in the following approximate normal distribution:

$$r_m \sim \mathcal{N}(\bar{r}_m, \sigma^2) + \sum_i Pois(r_{m,i}) \approx \mathcal{N}(\bar{r}_m, \sigma^2 + \bar{r}_m) \quad (4d)$$

When computing the impact of Malakit, we used the *rnorm* function of R to simulate the above distribution of cumulated incidence and annual incidence rates for the data-fit and counterfactual scenarios, as well as the

distribution of the difference and the distribution of the % variation between the two scenarios. We then computed the corresponding 95%CrIs from these distributions.

2.3.3 Configuration of MCMC

For each model fit we ran three Markov chains of 100 000 iterations using different seed values, as shown in Table 5.

Table 5: Seed values used for the estimated parameters, for each of the three Markov chains

Parameter	Chain #1	Chain #2	Chain #3
Alpha	0.1	0.3	0.2
Lag	100	60	80
Epsilon	0.3	0.5	0.7
Beta0	0.020	0.015	0.010
Phi0	0.3	0.2	0.1
Phi1	0.8	0.5	0.4

3 Supplementary results

3.1 Main results

Table 6: Estimated impact of the Malakit intervention on mean incidence rate (new symptomatic infections per 1000 individuals per year) and total prevalence (% of all infections) for *P. falciparum* (Pf), *P. vivax* (Pv) and both species (mean and 95% credible interval).

		Incidence rate			Total prevalence		
		<i>Pf</i>	<i>Pv</i>	All	<i>Pf</i>	<i>Pv</i>	All
B	Baseline (pre-intervention)	153 (116, 191)	340 (283, 397)	366 (304, 428)	9.0 (8.0, 10.2)	12.7 (11.1, 14.3)	19.6 (17.8, 21.4)
C	Counterfactual (no intervention)	97 (62, 133)	323 (256, 389)	330 (262, 398)	5.0 (4.0, 6.2)	12.0 (10.4, 13.6)	17.1 (15.2, 19.2)
I	Intervention	36 (20, 51)	184 (144, 225)	169 (131, 207)	2.2 (1.7, 2.8)	7.2 (6.2, 8.2)	9.6 (8.5, 10.7)
C vs. B	Difference from baseline (without intervention)	56 (4, 108)	17 (-70, 105)	36 (-56, 128)	4.0 (3.3, 4.7)	0.7 (0.1, 1.3)	2.5 (1.7, 3.2)
	Variation from baseline (without intervention)	-36.9% (-61.6, -3.4)	-5.2% (-28.1, 23.4)	-10.0% (-31.7, 17.3)	-44.1% (-51.8, -36.3)	-5.8% (-10.2, -1.1)	-12.6% (-16.8, -8.7)
I vs. B	Difference from baseline (with intervention)	118 (77, 158)	156 (86, 226)	197 (124, 270)	6.8 (6.2, 7.5)	5.5 (4.7, 6.4)	10.0 (9.0, 11.0)
	Variation from baseline (with intervention)	-76.8% (-87.2, -63.2)	-45.8% (-59.5, -28.9)	-53.8% (-65.7, -39.1)	-75.6% (-79.0, -72.0)	-43.1% (-46.8, -39.1)	-51.0% (-53.5, -48.2)
I vs. C	Difference	62 (23, 100)	138 (61, 216)	161 (83, 238)	2.8 (2.1, 3.7)	4.7 (3.9, 5.7)	7.5 (6.4, 8.8)
	Variation	-63.1% (-80.6, -34.6)	-42.8% (-58.1, -22.7)	-48.7% (-62.6, -30.4)	-56.2% (-62.9, -49.1)	-39.6% (-44.0, -34.9)	-43.9% (-47.5, -40.2)
(C-I)/ (B-I)	Contribution of the intervention to total variation from baseline	52.0%	88.6%	81.4%	41.7%	86.7%	75.4%

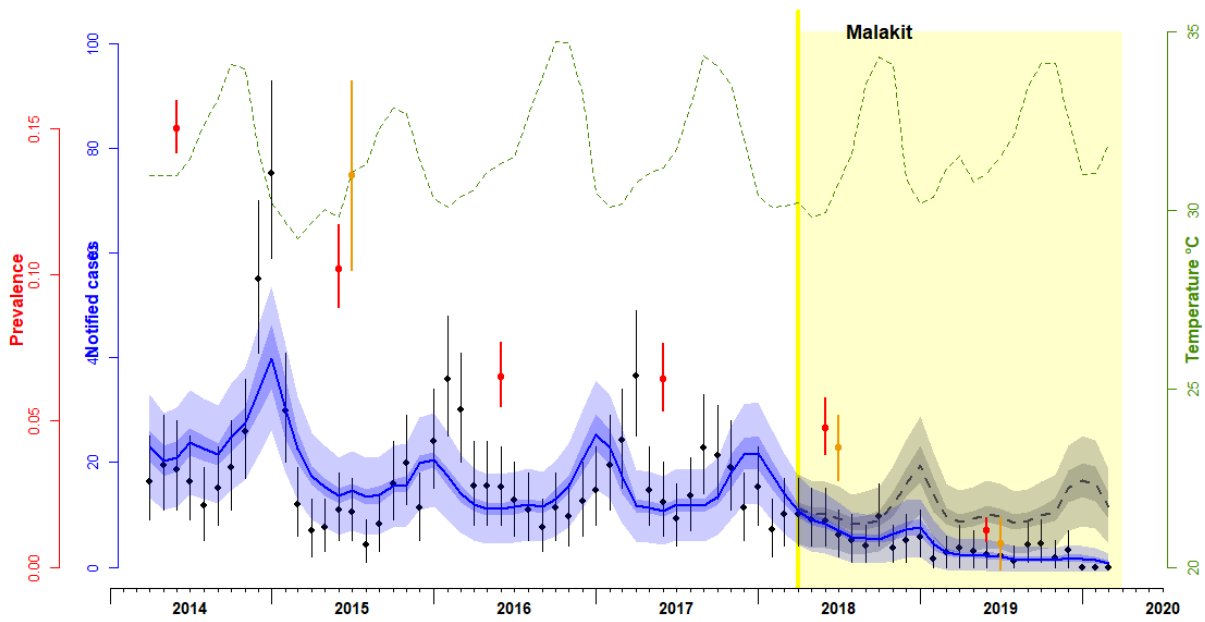


Figure 1: Monthly incidence of *P. falciparum* reported cases of malaria (black dots), model-fitted simulations (blue solid line) and counterfactual estimates (dashed grey line). Annual all-species prevalence measured in PCR surveys (orange dots) and model-fitted estimates of prevalence (red dots). Maximum daily temperature (monthly average) is shown in green dashed line. The period of implementation of Malakit is shown in yellow. Vertical lines represent 95%CrI. For model-fitted and counterfactual incidence (respectively blue and grey), the dark envelopes show the uncertainty (95%CrI) associated to the joint posterior distribution, while the light envelopes account also for the uncertainty resulting from of the observed Poisson process. ($T_{NT}=160$ days, $I_0=2100$)

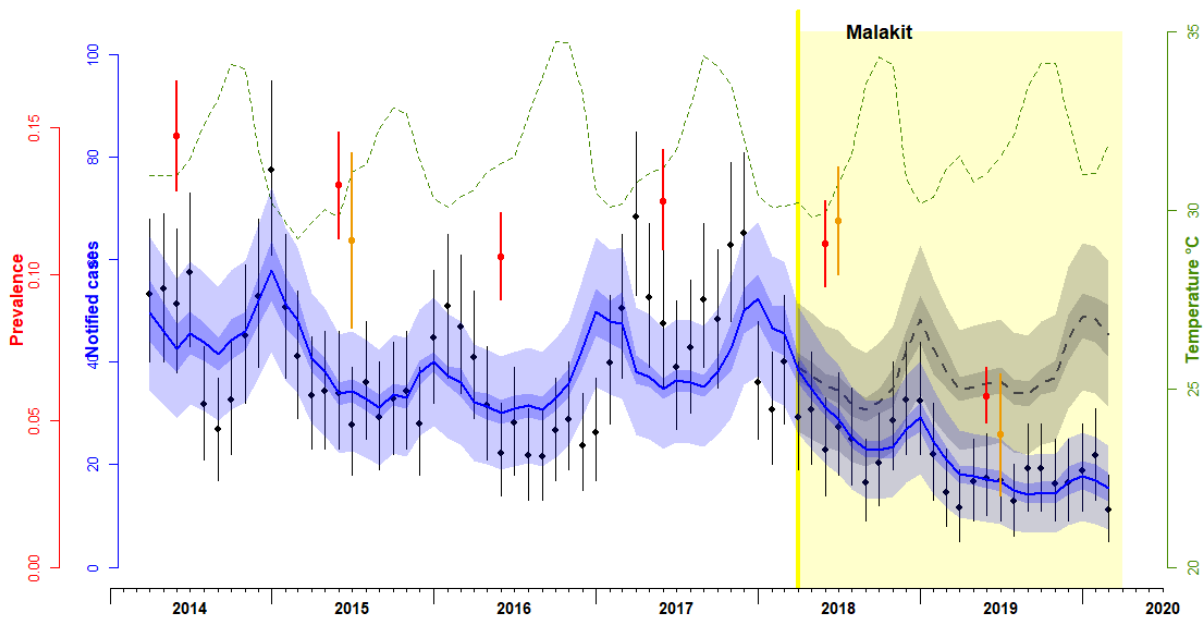


Figure 2: Monthly incidence of *P. vivax* reported cases of malaria (black dots), model-fitted simulations (blue solid line) and counterfactual estimates (dashed grey line). Annual all-species prevalence measured in PCR surveys (orange dots) and model-fitted estimates of prevalence (red dots). Maximum daily temperature (monthly average) is shown in green dashed line. The period of implementation of Malakit is shown in yellow. Vertical lines represent 95%CrI. For model-fitted and counterfactual incidence (respectively blue and grey), the dark envelopes show the uncertainty (95%CrI) associated to the joint posterior distribution, while the light envelopes account also for the uncertainty resulting from of the observed Poisson process. ($T_{NT}=70$ days, $I_0=1650$)

3.2 Sensitivity analysis

We assessed the sensitivity of parameter estimation to the value of T_{NT} (duration of infection without treatment) and I_0 (number of individuals infected at $t=0$). As shown in Table 4, we fitted the model with three different fixed values of T_{NT} and two different fixed values of I_0 :

- $T_{NT} = 85, 100$ and 110 days; $I_0 = 3000$ and 4000 for all-species model
- $T_{NT} = 140, 160$ and 180 days; $I_0 = 2100$ and 2800 for *P. falciparum* model
- $T_{NT} = 60, 70$ and 80 days; $I_0 = 1650$ and 2200 for *P. vivax* model

The posterior distributions of the parameters estimated for the different combinations of T_{NT} and I_0 values are shown in Table 7 (all-species), Table 8 (*P. falciparum*) and Table 9 (*P. vivax*). The effect of a variation of T_{NT} and I_0 was modest on the estimation of m (probability of using a malakit as treatment when symptomatic), α (temperature-associated amplitude of the transmission rate) and the lag of the transmission rate. The estimates of R_0 and R_1 , the reproduction number prior and during intervention, showed little or no variation with either T_{NT} or I_0 mainly because their variation was compensated by that of the transmission rate β_0 which decreased with higher values of T_{NT} and I_0 .

The estimates of φ_0 and φ_1 increased with the value of T_{NT} and decreased with I_0 , but with consistently overlapping 95% credible intervals: in the all-species model, φ_0 and φ_1 varied from 0.22 (95%CrI 0.19, 0.25) and 0.50 (95%CrI 0.46, 0.55) with $T_{NT}=100$ days and $I_0=4000$, to respectively 0.28 (95%CrI 0.24, 0.32) and 0.57 (95%CrI 0.52, 0.63), with $T_{NT}=110$ days and $I_0=3000$.

The parameter most sensitive to a variation of I_0 was ε (the probability of symptomatic infection), however with consistently overlapping 95% credible intervals: for example, the estimate of ε for the all-species model varied between 0.47 (95%CrI 0.39, 0.57) and 0.57 (95%CrI 0.47, 0.67) for I_0 set to 3000 and 4000, respectively, and $T_{NT}=100$ days.

Table 7: Posterior distributions of model parameters, all-species (mean and 95%CrI)

Parameter	I_0	$T_{NT} = 85$	$T_{NT} = 100$	$T_{NT} = 110$
φ_0	3000	0.24 (0.21, 0.28)	0.26 (0.23, 0.30)	0.28 (0.24, 0.32)
	4000	-	0.22 (0.19, 0.25)	-
φ_1	3000	0.52 (0.47, 0.58)	0.55 (0.50, 0.61)	0.57 (0.52, 0.63)
	4000	-	0.50 (0.46, 0.55)	-
m	3000	0.28 (0.24, 0.32)	0.29 (0.25, 0.33)	0.30 (0.26, 0.33)
	4000	-	0.28 (0.25, 0.32)	-
ε	3000	0.45 (0.36, 0.54)	0.47 (0.39, 0.57)	0.49 (0.40, 0.57)
	4000	-	0.57 (0.47, 0.67)	-
β_0	3000	0.0316 (0.0270, 0.0371)	0.0265 (0.0226, 0.0308)	0.0240 (0.0207, 0.0277)
	4000	-	0.0226 (0.0194, 0.0261)	-
α	3000	0.092 (0.075, 0.109)	0.097 (0.078, 0.115)	0.100 (0.081, 0.119)
	4000	-	0.097 (0.078, 0.116)	-
lag	3000	81 (71, 91)	83 (73, 94)	84 (75, 95)
	4000	-	84 (74, 94)	-
T_0	3000	38 (33, 44)	45 (39, 52)	50 (43, 57)
	4000	-	53 (46, 61)	-
T_1	3000	29 (24, 33)	33 (28, 38)	35 (30, 40)
	4000	-	38 (33, 44)	-
R_0	3000	1.20 (1.17, 1.23)	1.19 (1.16, 1.22)	1.19 (1.16, 1.22)
	4000	-	1.20 (1.17, 1.23)	-
R_1	3000	0.90 (0.87, 0.93)	0.86 (0.83, 0.90)	0.84 (0.80, 0.87)
	4000	-	0.86 (0.83, 0.89)	-

Table 8: Posterior distributions of model parameters, *P. falciparum* (mean and 95%CrI)

Parameter	I₀	T_{NT} = 140	T_{NT} = 160	T_{NT} = 180
ϕ_0	2100	0.19 (0.15, 0.24)	0.21 (0.17, 0.26)	0.22 (0.19, 0.27)
	2800	-	0.17 (0.14, 0.20)	-
ϕ_1	2100	0.75 (0.62, 0.91)	0.82 (0.68, 0.96)	0.87 (0.73, 0.99)
	2800	-	0.75 (0.63, 0.89)	-
m	2100	0.56 (0.44, 0.70)	0.61 (0.48, 0.74)	0.65 (0.51, 0.76)
	2800	-	0.59 (0.46, 0.72)	-
ε	2100	0.75 (0.53, 0.96)	0.77 (0.56, 0.97)	0.80 (0.60, 0.98)
	2800	-	0.90 (0.72, 1.00)	-
β_0	2100	0.0101 (0.0085, 0.0122)	0.0087 (0.0074, 0.0104)	0.0076 (0.0066, 0.0090)
	2800	-	0.0076 (0.0070, 0.0087)	-
α	2100	0.17 (0.13, 0.20)	0.17 (0.14, 0.21)	0.18 (0.14, 0.22)
	2800	-	0.18 (0.14, 0.21)	-
lag	2100	76 (64, 87)	78 (66, 89)	79 (67, 90)
	2800	-	78 (67, 89)	-
T₀	2100	98 (80, 116)	112 (91, 131)	126 (105, 145)
	2800	-	127 (109, 137)	-
T₁	2100	42 (30, 56)	40 (26, 56)	36 (20, 54)
	2800	-	46 (29, 63)	-
R₀	2100	0.98 (0.95, 1.01)	0.96 (0.93, 1.00)	0.95 (0.91, 0.98)
	2800	-	0.96 (0.93, 0.99)	-
R₁	2100	0.42 (0.31, 0.53)	0.34 (0.22, 0.46)	0.27 (0.15, 0.40)
	2800	-	0.35 (0.22, 0.47)	-

Table 9: Posterior distributions of model parameters, *P. vivax* (mean and 95%CrI)

Parameter	I₀	T_{NT} = 60	T_{NT} = 70	T_{NT} = 80
ϕ_0	1650	0.19 (0.16, 0.21)	0.21 (0.18, 0.24)	0.22 (0.20, 0.25)
	2200	-	0.17 (0.14, 0.19)	-
ϕ_1	1650	0.34 (0.31, 0.37)	0.37 (0.34, 0.41)	0.40 (0.36, 0.43)
	2200	-	0.33 (0.30, 0.37)	-
m	1650	0.16 (0.13, 0.18)	0.16 (0.14, 0.19)	0.17 (0.14, 0.20)
	2200	-	0.17 (0.14, 0.19)	-
ε	1650	0.46 (0.39, 0.56)	0.47 (0.38, 0.59)	0.50 (0.41, 0.60)
	2200	-	0.59 (0.44, 0.71)	-
β_0	1650	0.0431 (0.0356, 0.0494)	0.0371 (0.0300, 0.0451)	0.0317 (0.0263, 0.0377)
	2200	-	0.0300 (0.0247, 0.0389)	-
α	1650	0.069 (0.052, 0.086)	0.075 (0.057, 0.093)	0.079 (0.060, 0.098)
	2200	-	0.075 (0.057, 0.093)	-
lag	1650	80 (66, 94)	82 (68, 97)	84 (70, 99)
	2200	-	82 (68, 97)	-
T₀	1650	26 (23, 31)	31 (25, 37)	36 (30, 43)
	2200	-	38 (30, 45)	-
T₁	1650	23 (20, 27)	26 (21, 31)	30 (25, 35)
	2200	-	32 (25, 38)	-
R₀	1650	1.13 (1.11, 1.15)	1.13 (1.11, 1.15)	1.13 (1.11, 1.15)
	2200	-	1.13 (1.11, 1.15)	-
R₁	1650	0.97 (0.95, 0.99)	0.95 (0.92, 0.98)	0.93 (0.90, 0.96)
	2200	-	0.95 (0.92, 0.97)	-

3.3 MCMC-MH

3.3.1 Diagnoses

As shown in Table 9, the acceptance rates (AR) of the Metropolis-Hastings algorithm are consistently between 22% and 25%, i.e. close to the value of 23.4% which is commonly considered as optimal. Conversely, the Gelman multivariate potential scale reduction factors are close to 1.000, suggesting a good convergence of the three Markov chains run for each model as shown graphically in the corresponding trace plots in sections 3.3.2 to 3.3.4. The deviance information criteria (DIC) do not vary significantly between the different variations of the sensitivity analysis and, within a given model, between the three Markov chains.

The plots shown in Figure 5, Figure 8 and Figure 11 indicate a strong correlation between four estimated parameters (ε , β_0 , φ_0 , φ_1) which did not impact the mixing and convergence of the MCMC-MH algorithm.

Table 10: MCMC-MH diagnoses for the three main models (in bold) and their respective variations used in the sensitivity analysis. AR: acceptance rate, DIC: deviance information criterion, mPSRF: multivariate potential scale reduction factor.

Species	T_{NT}	I_0	Chain #1		Chain #2		Chain #3		Gelman mPSRF
			AR	DIC	AR	DIC	AR	DIC	
All	100	3000	0.232	697.0	0.242	697.5	0.240	697.4	1.0023
	85	3000	0.237	696.3	0.244	695.2	0.239	697.3	1.0057
	110	3000	0.239	697.5	0.238	698.1	0.238	696.6	1.0022
	100	4000	0.236	695.6	0.237	697.2	0.234	695.3	1.0040
Pf	160	2100	0.240	550.6	0.233	549.3	0.238	550.9	1.0022
	140	2100	0.244	553.8	0.231	554.3	0.231	553.0	1.0024
	180	2100	0.245	547.6	0.240	546.6	0.232	546.3	1.0023
	160	2800	0.254	549.0	0.230	549.8	0.241	549.2	1.0030
Pv	70	1650	0.253	589.3	0.258	584.3	0.228	591.5	1.0163
	60	1650	0.232	582.6	0.251	579.6	0.235	582.1	1.0043
	80	1650	0.250	586.8	0.230	585.5	0.238	590.1	1.0274
	70	2200	0.229	600.7	0.227	591.8	0.229	585.6	1.0038

3.3.2 All-species model

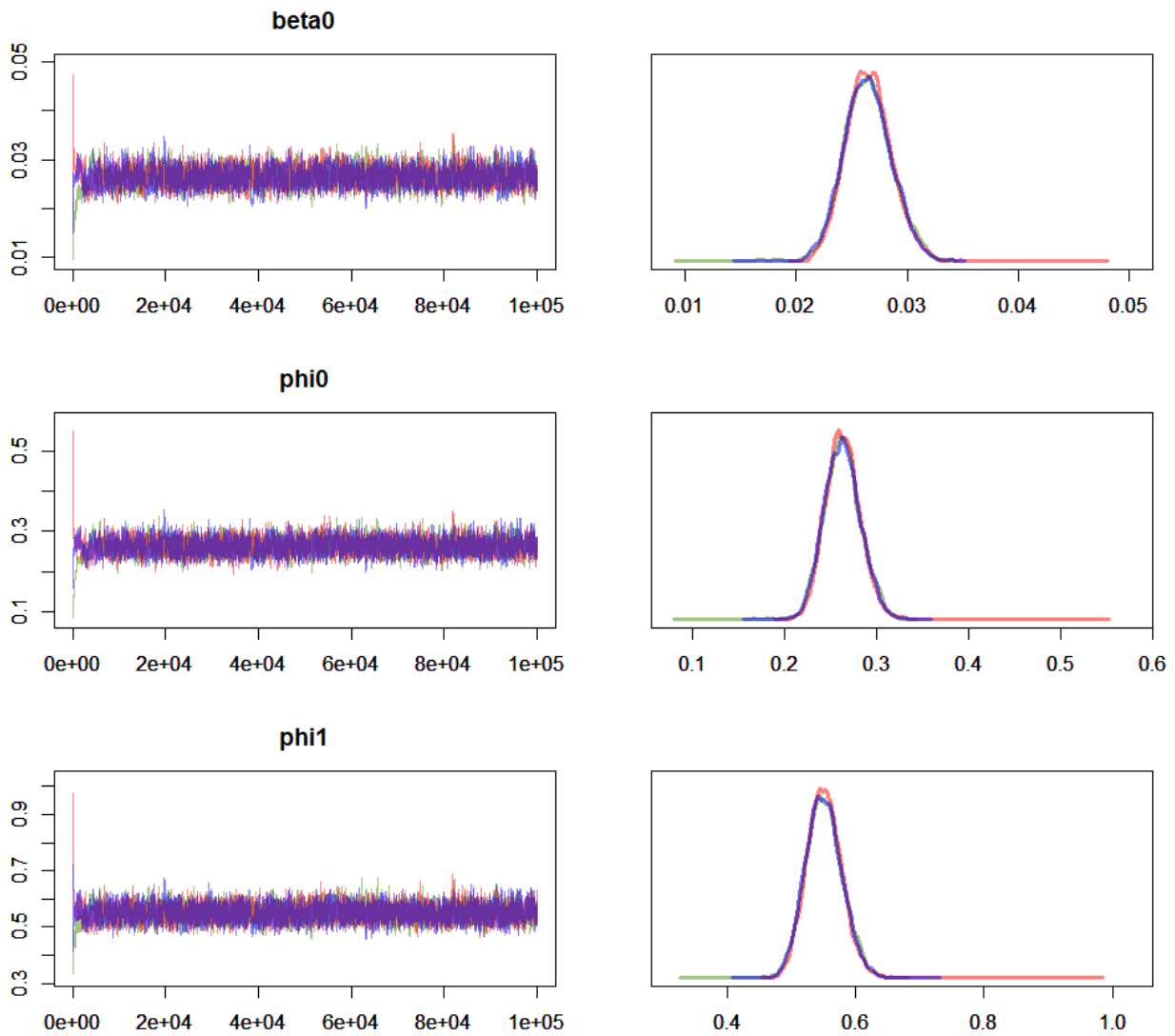


Figure 3: Trace and density plots for parameters β_0 , ϕ_0 and ϕ_1 . Model fitted to all species data with $T_{NT}=100$ days and $I_0=3000$. Red: chain #1, Blue: chain #2, Green: chain #3.

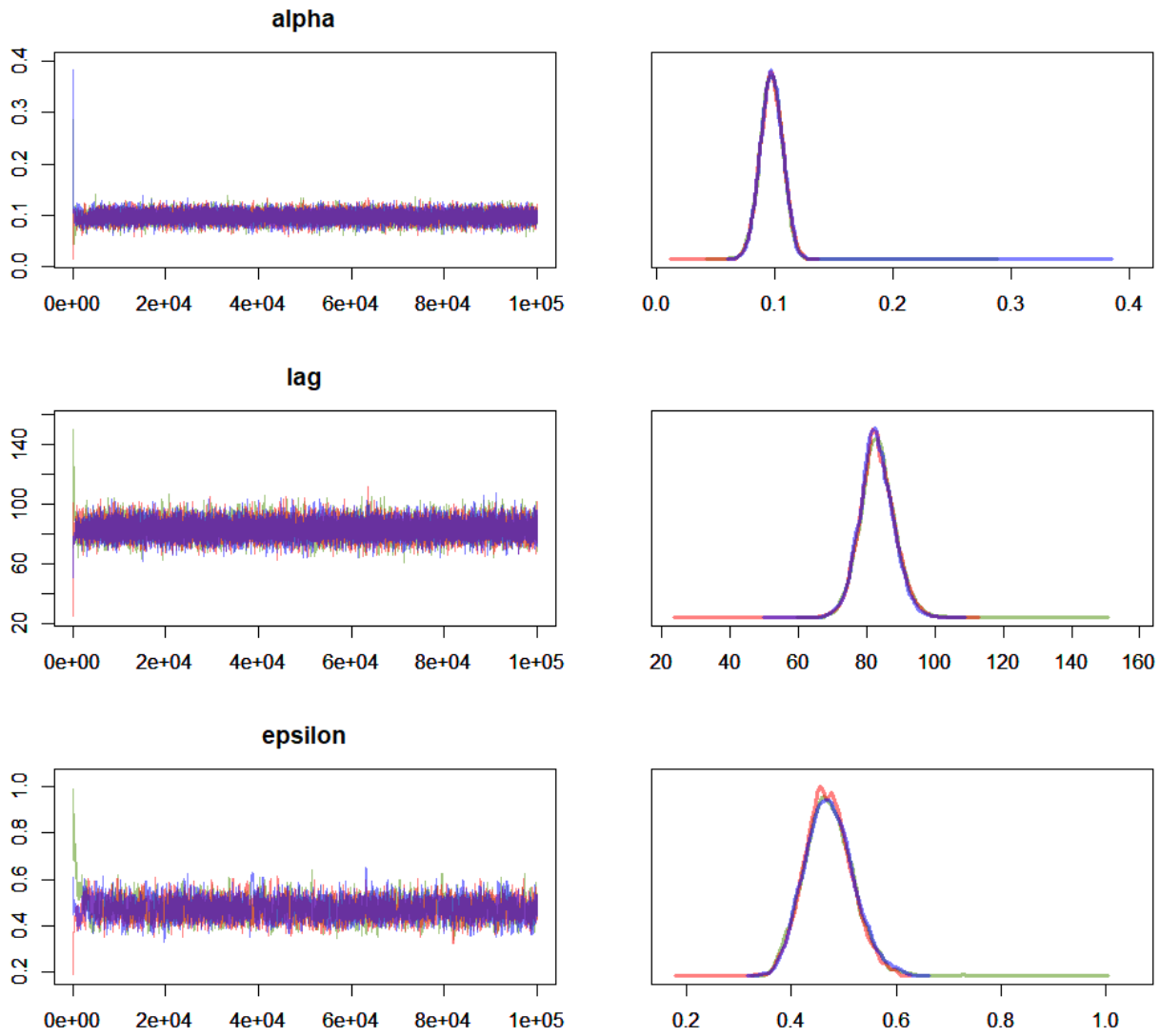


Figure 4: Trace and density plots for parameters alpha, lag and epsilon. Model fitted to all species data with $T_{NT}=100$ days and $I_0=3000$. Red: chain #1, Blue: chain #2, Green: chain #3.

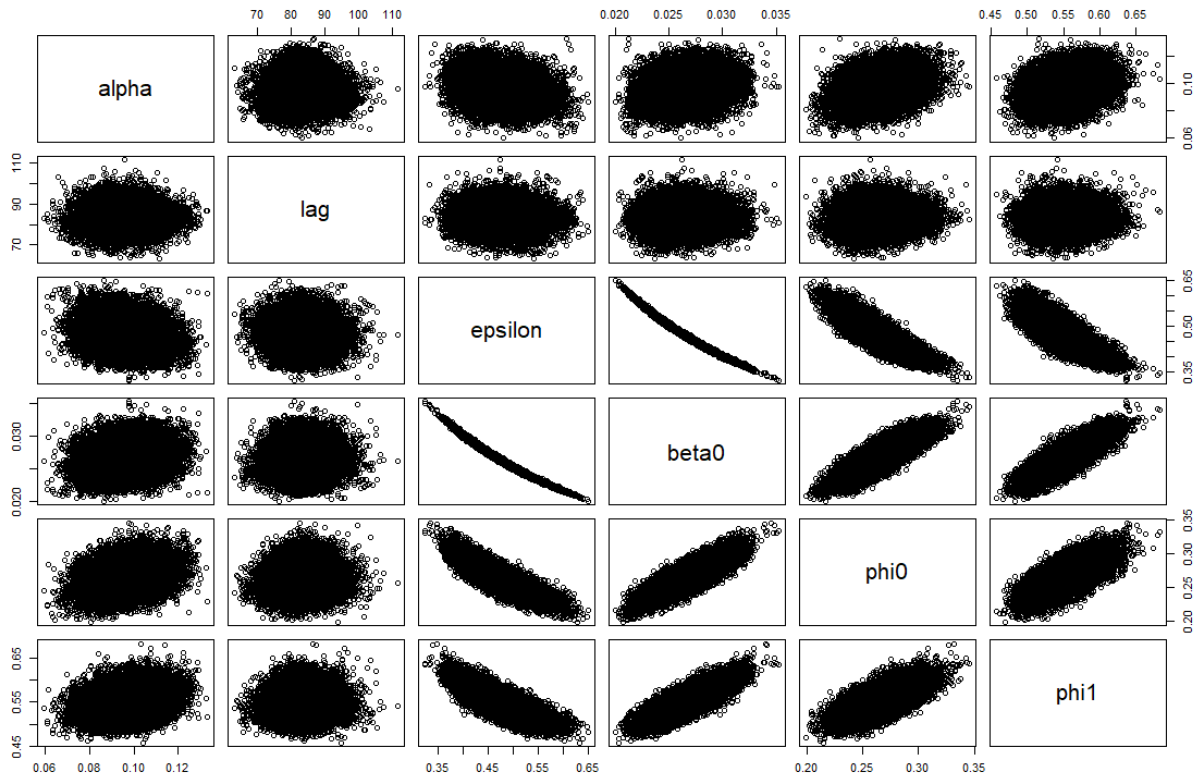


Figure 5: Correlation plots, model fitted to all species data with $T_{NT}=100$ days and $I_0=3000$.

3.3.3 *P. falciparum* model

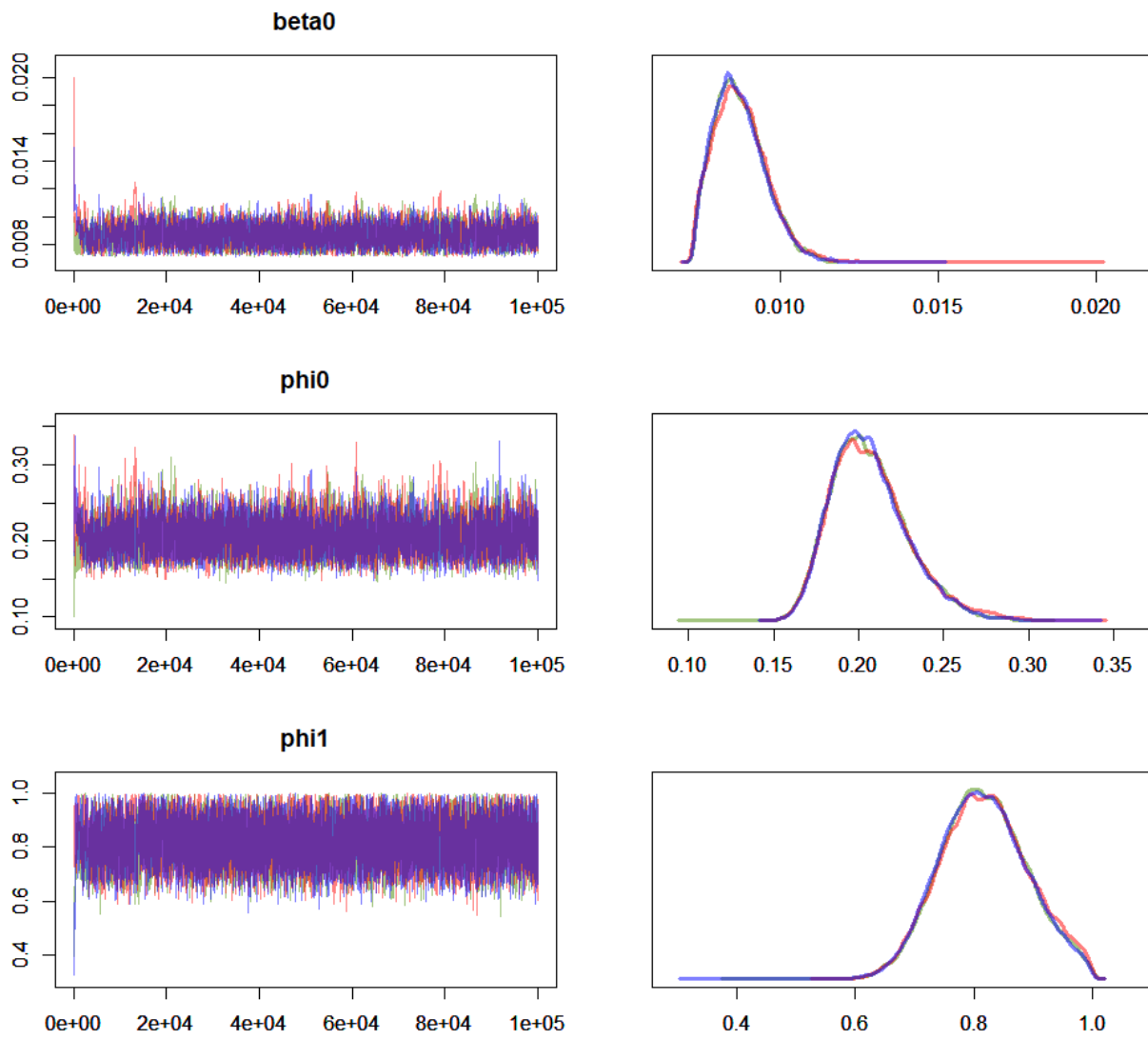


Figure 6: Trace and density plots for parameters β_0 , ϕ_0 and ϕ_1 . Model fitted to *P. falciparum* data with $T_{NT}=160$ days and $I_0=2100$. Red: chain #1, Blue: chain #2, Green: chain #3.

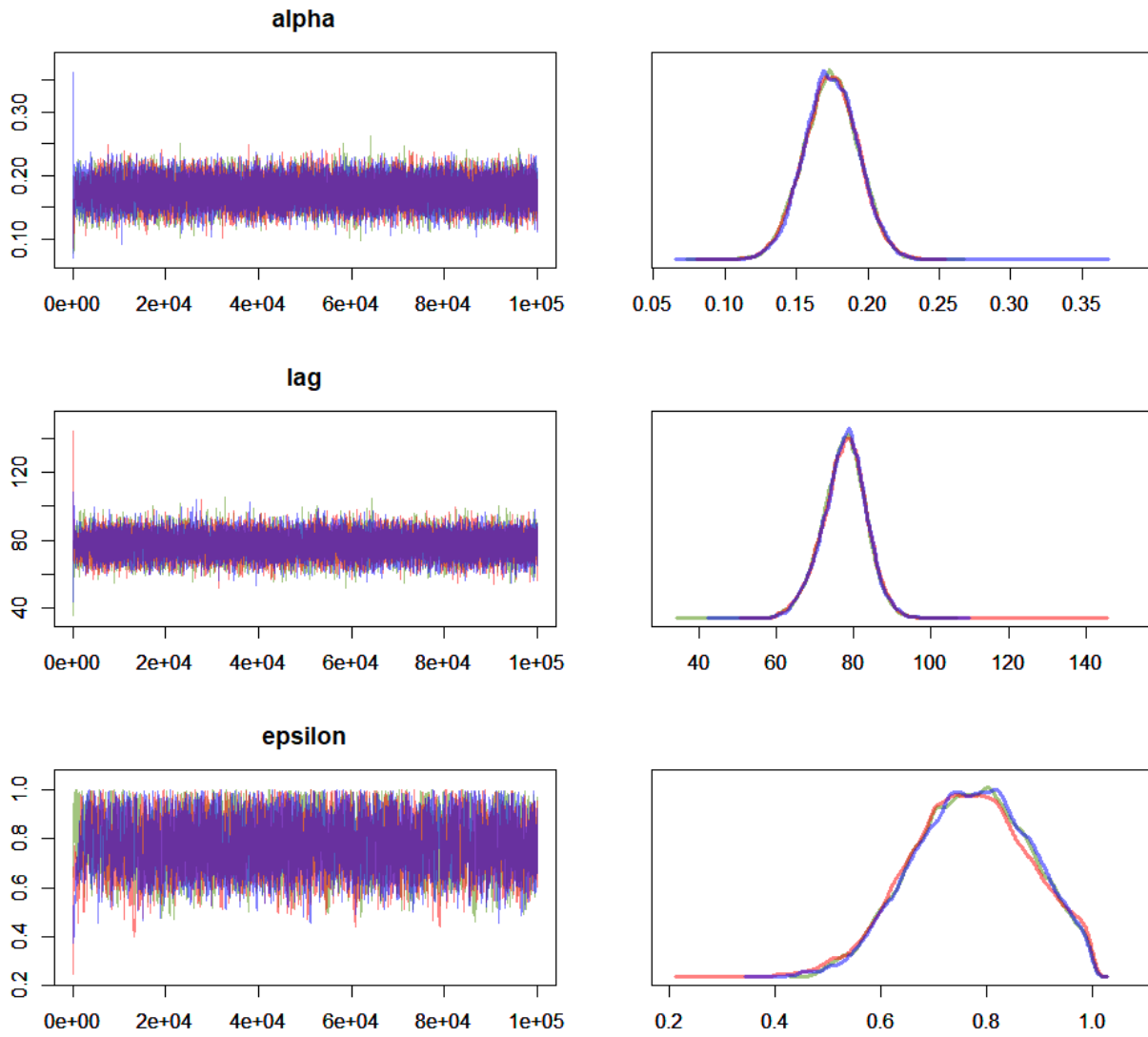


Figure 7: Trace and density plots for parameters α , lag and ϵ . Model fitted to *P. falciparum* data with $T_{NT}=160$ days and $I_0=2100$. Red: chain #1, Blue: chain #2, Green: chain #3.

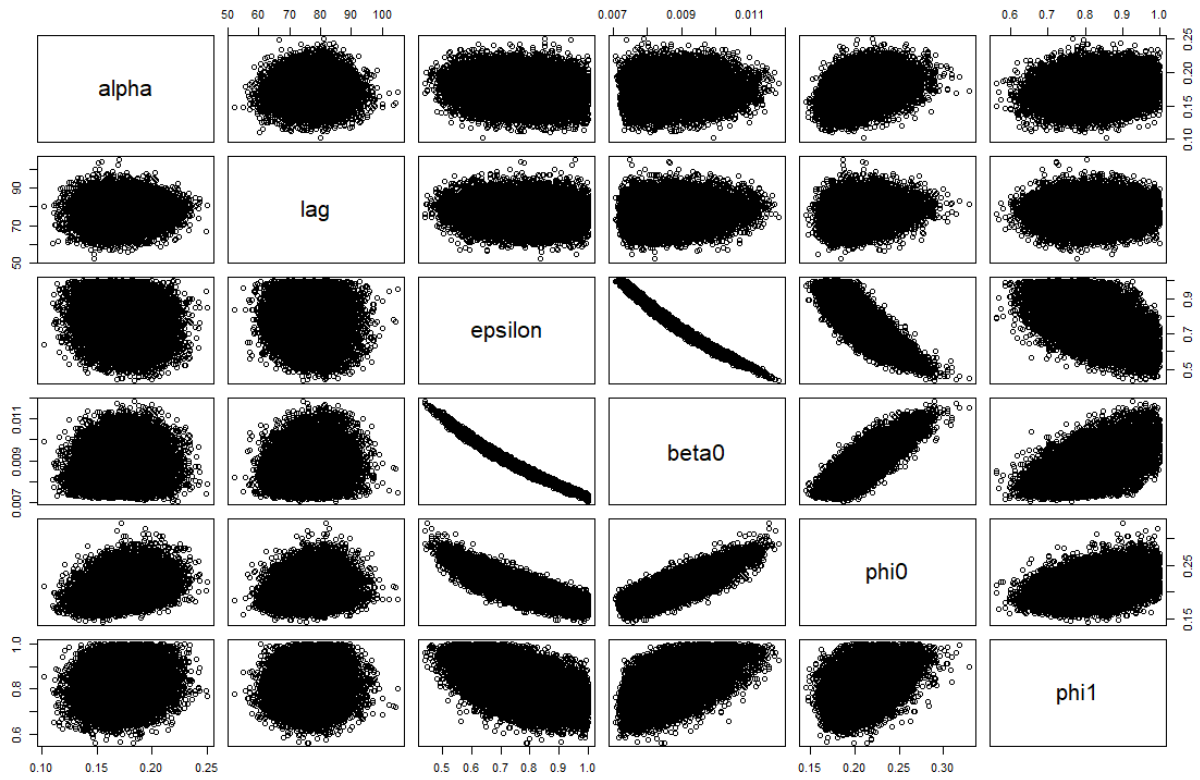


Figure 8: Correlation plots, model fitted to *P. falciparum* data with $T_{NT}=160$ days and $I_0=2100$.

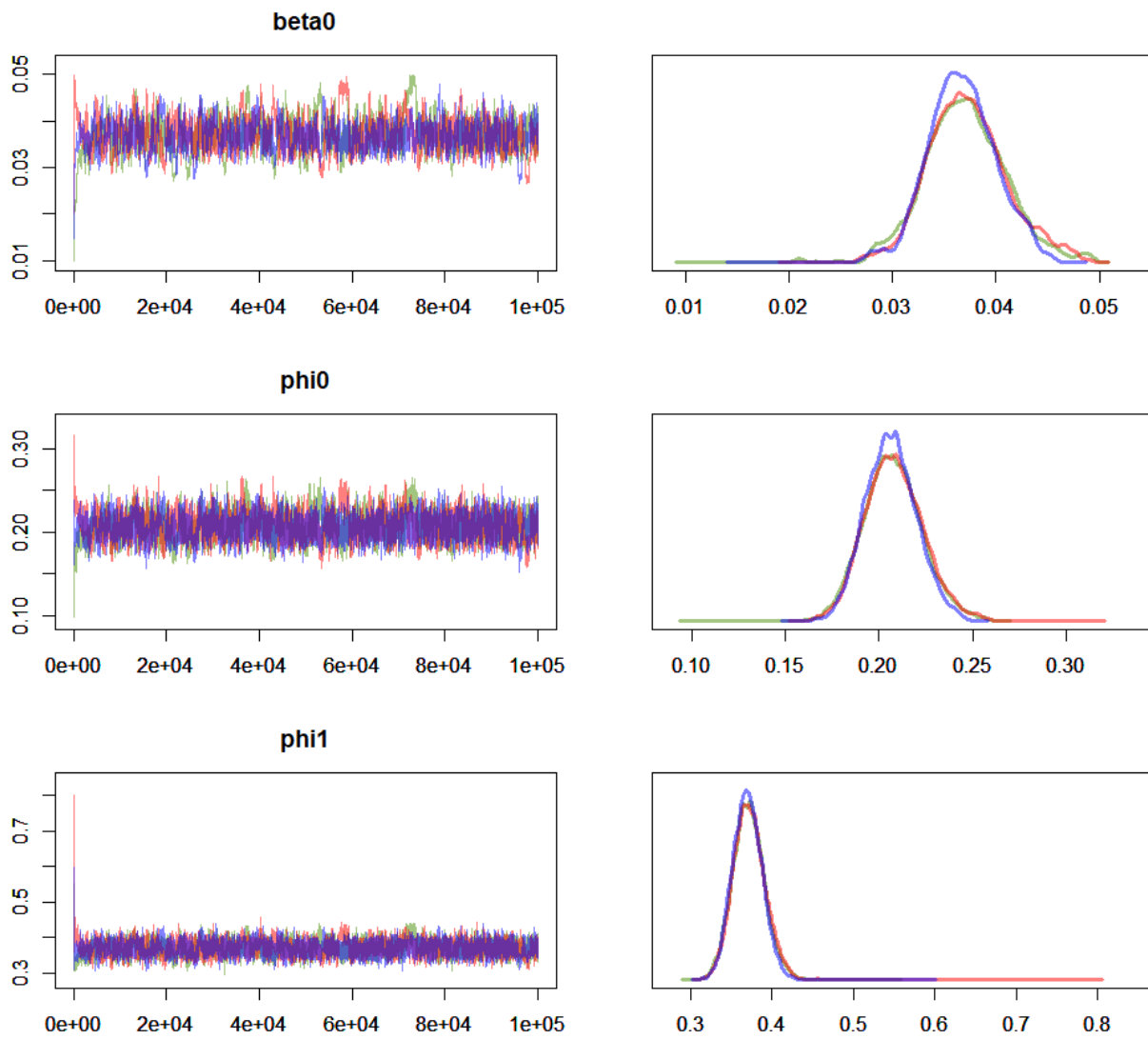
3.3.4 *P. vivax* model

Figure 9: Trace and density plots for parameters β_0 , ϕ_0 and ϕ_1 . Model fitted to *P. vivax* data with $T_{NT}=70$ days and $I_0=1650$. Red: chain #1, Blue: chain #2, Green: chain #3.

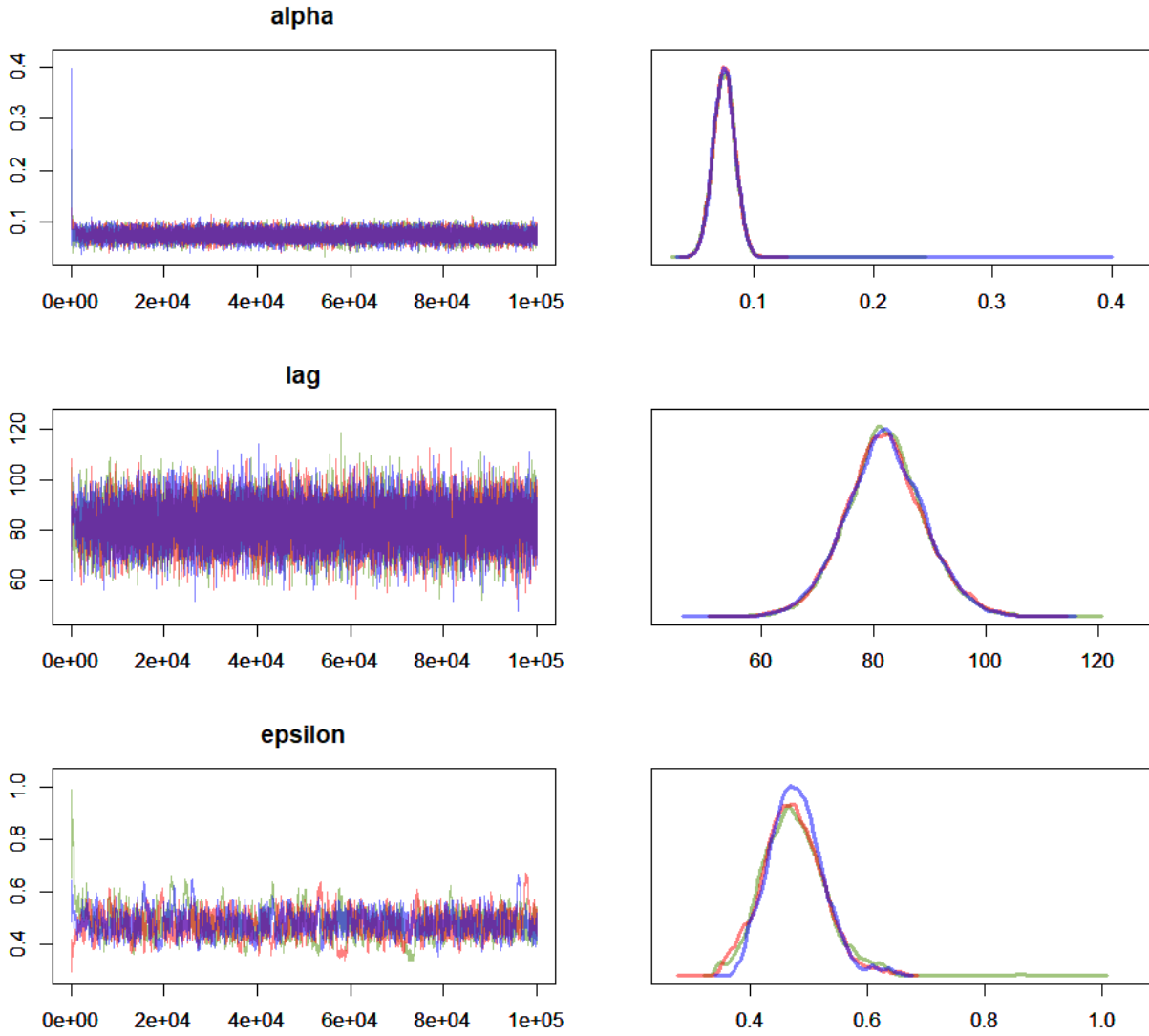


Figure 10: Trace and density plots for parameters α , lag and ϵ . Model fitted to *P. vivax* data with $T_{NT}=70$ days and $I_0=1650$. Red: chain #1, Blue: chain #2, Green: chain #3.

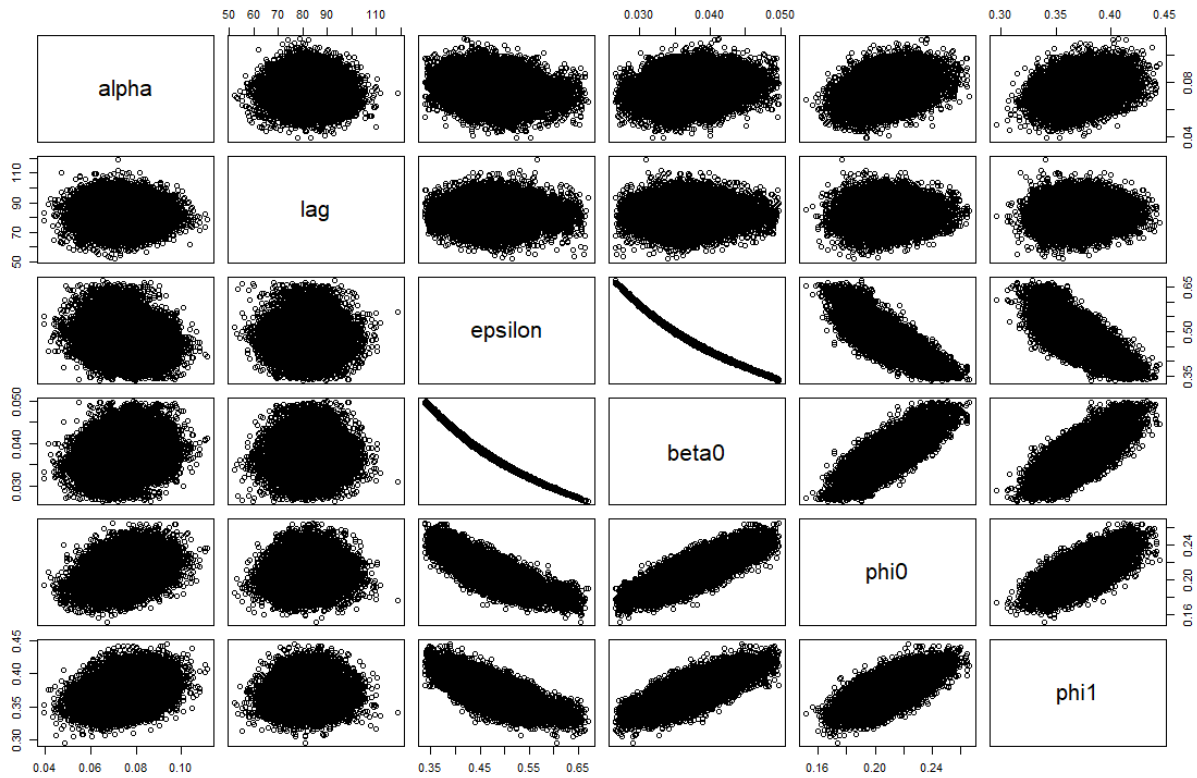


Figure 11: Correlation plots, model fitted to *P. vivax* data with $T_{NT}=70$ days and $I_0=1650$.

4 References

- Bousema, T. *et al.* (2010) ‘Revisiting the circulation time of *Plasmodium falciparum* gametocytes: molecular detection methods to estimate the duration of gametocyte carriage and the effect of gametocytocidal drugs’, *Malaria Journal*, 9(1), p. 136. Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-136>.
- Bretscher, M.T. *et al.* (2015) ‘Asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections may not be shortened by acquired immunity’, *Malaria Journal*, 14(1), p. 294. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0813-1>.
- Douine, M. *et al.* (2016) ‘Prevalence of *Plasmodium* spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir’, *Malaria Journal*, 15. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1367-6>.
- Douine, M. *et al.* (2017) ‘Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health’, *BMC Public Health*, 18(1), p. 23. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4557-4>.
- Dudley, H.J. *et al.* (2016) ‘Multi-year optimization of malaria intervention: a mathematical model’, *Malaria Journal*, 15. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1182-0>.
- Eziefula, A.C. *et al.* (2014) ‘Single dose primaquine for clearance of *Plasmodium falciparum* gametocytes in children with uncomplicated malaria in Uganda: a randomised, controlled, double-blind, dose-ranging trial’, *The Lancet Infectious Diseases*, 14(2), pp. 130–139. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70268-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70268-8).
- Felger, I. *et al.* (2012) ‘The Dynamics of Natural *Plasmodium falciparum* Infections’, *PLoS ONE*, 7(9), p. e45542. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045542>.
- Ferreira, M.U. *et al.* (2022) ‘Relative contribution of low-density and asymptomatic infections to *Plasmodium vivax* transmission in the Amazon: pooled analysis of individual participant data from population-based cross-sectional surveys’, *The Lancet Regional Health - Americas*, 9, p. 100169. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100169>.
- Heemskerk, M., Eelco Jacobs, and Pierre Pratley (2021) *Technical Report - Mobile Migrant population study Suriname*. KIT.
- Kerlin, D.H. and Gatton, M.L. (2015) ‘A simulation model of the within-host dynamics of *Plasmodium vivax* infection’, *Malaria Journal*, 14(1), p. 51. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0580-z>.
- Koella, J. and Antia, R. (2003) ‘Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance’, *Malaria Journal*, 2, p. 3. Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-2-3>.
- Mandal, S. *et al.* (2011) ‘Mathematical models of malaria - a review’, *Malaria Journal*, 10(1), pp. 202–202. Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-202>.
- Météo France (2022) *Données Publiques de Météo-France - Données SYNOP essentielles OMM*. Available at: https://donneespubliques.meteofrance.fr/?fond=produit&id_produit=90&id_rubrique=32 (Accessed: 14 February 2022).
- Pommier de Santi, V. *et al.* (2016) ‘Malaria Hyperendemicity and Risk for Artemisinin Resistance among Illegal Gold Miners, French Guiana’, *Emerging Infectious Diseases*, 22(5), pp. 903–906. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2205.151957>.
- Sama, W. *et al.* (2005) ‘An immigration-death model to estimate the duration of malaria infection when detectability of the parasite is imperfect’, *Statistics in Medicine*, 24(21), pp. 3269–3288. Available at: <https://doi.org/10.1002/sim.2189>.

Slater, H.C. *et al.* (2019) 'The temporal dynamics and infectiousness of subpatent *Plasmodium falciparum* infections in relation to parasite density', *Nature Communications*, 10(1), p. 1433. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09441-1>.

Smith, D.L. and Ellis McKenzie, F. (2004) 'Statics and dynamics of malaria infection in *Anopheles* mosquitoes', *Malaria Journal*, 3(1), p. 13. Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-3-13>.

Snounou, G. *et al.* (1993) 'High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction', *Molecular and Biochemical Parasitology*, 61(2), pp. 315–320. Available at: [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(93\)90077-B](https://doi.org/10.1016/0166-6851(93)90077-B).

White, N.J. (2013) 'Primaquine to prevent transmission of *falciparum* malaria', *The Lancet Infectious Diseases*, 13(2), pp. 175–181. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70198-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70198-6).