

> **SOMMAIRE // Contents**

ARTICLE // Article

Auto-diagnostic et auto-traitement du paludisme dans les populations isolées et mobiles de l'Amazonie : résultats de Malakit, un projet international multicentrique de recherche interventionnelle
// Self-diagnosis and self-treatment of malaria in hard-to-reach and mobile populations of the Amazon: Results of Malakit, an international multicentric intervention research project.....p. 258

Maylis Douine et coll.

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

ARTICLE // Article

Portage d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi par des migrants mineurs non accompagnés, lors de leur première consultation au centre hospitalier universitaire d'Angers
// Carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in unaccompanied refugee minors at the time of their first medical consultation in Angers teaching hospitalp. 271

Jean-Philippe Lemoine et coll.

Laboratoire de parasitologie - mycologie, Département de biologie des agents infectieux

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'œuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <https://www.santepubliquefrance.fr/revues/beh/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directeur de la publication : Laëtitia Huiart, directrice scientifique, adjointe à la directrice générale de Santé publique France
Rédactrice en chef : Valérie Colombani-Cocuron, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Frédérique Bilon-Debernardi
Responsable du contenu en anglais : Chloé Chester
Secrétariat de rédaction : Valérie Contactis
Comité de rédaction : Raphaël Andler, Santé publique France ; Thierry Blanchon, Iplesp ; Florence Bodeau-Livinec, EHESP ; Julie Boudet-Berquier, Santé publique France ; Kathleen Chami, Santé publique France ; Bertrand Gagnière, Santé publique France - Bretagne ; Isabelle Grémy, ORS Île-de-France ; Anne Guinard / Damien Mouly, Santé publique France - Occitanie ; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France ; Philippe Magne, Centre national de gestion des praticiens hospitaliers et des personnels de direction de la fonction publique hospitalière ; Valérie Olié, Santé publique France ; Alexia Peyronnet, Santé publique France ; Hélène Therre, Santé publique France ; Sophie Vaux, Santé publique France ; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <https://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Luminess
ISSN : 1953-8030

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

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

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

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

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

³ Agence régionale de santé de Guyane, Cayenne

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

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

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

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

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

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

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

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

Soumis le 21.03.2022 // Date of submission: 03.21.2022

Résumé // Abstract

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introduction

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

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

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

Matériel et méthodes

Schéma de l'étude

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

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

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

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

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

Tableau 1

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

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



Tableau 1 (Suite)

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

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

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

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

Population de l'étude

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

L'intervention

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

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

Figure 1

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



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

Objectifs et critères d'évaluation

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

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

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

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

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

Sécurité de l'intervention

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

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

Analyse

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

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

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

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

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

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

Éthique et réglementation

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

Résultats

Population de l'étude

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

Comportements en cas de symptômes de paludisme et utilisation des kits

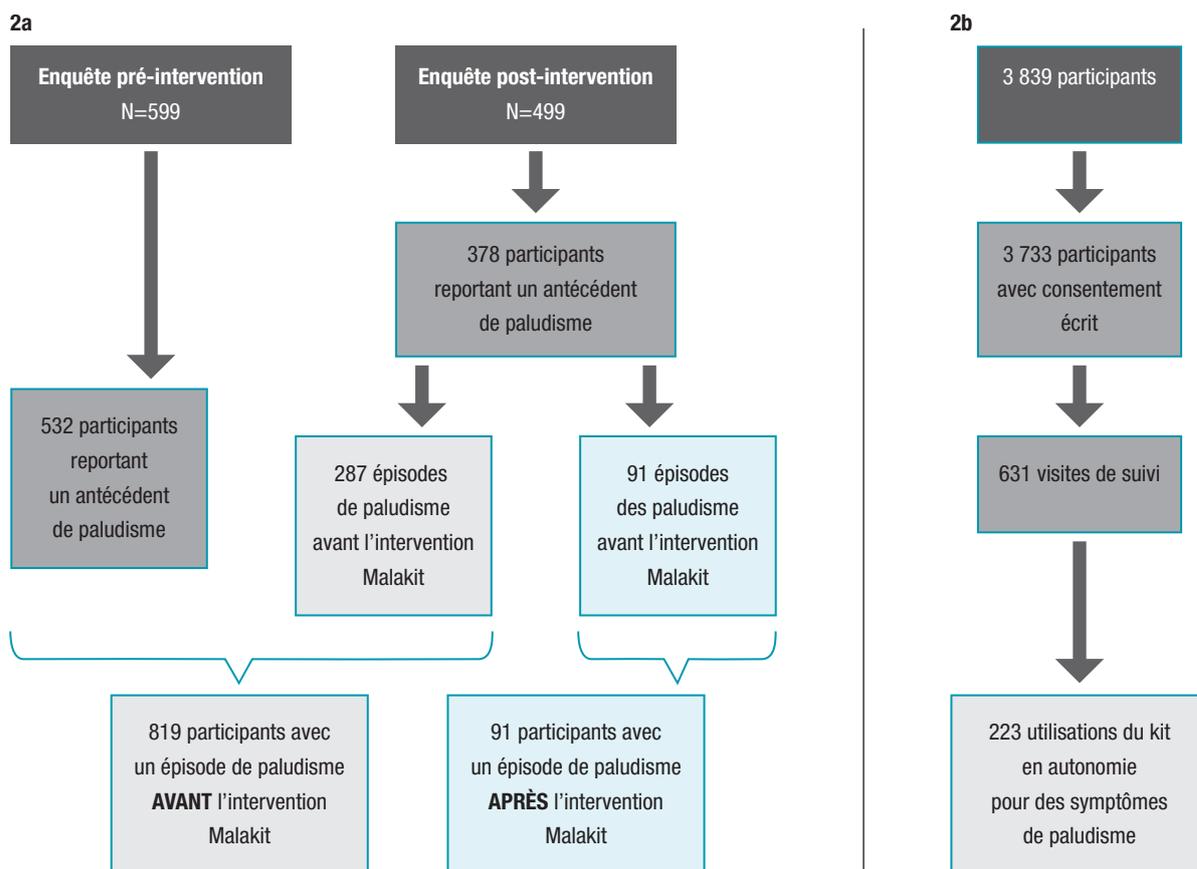
Dans les études avant-après, le comportement approprié rapporté (utilisation d'un kit Malakit ou recours au système de santé) en cas de symptômes de paludisme est passé de 54,2% (444/819) à 68,1% (62/91) : OR=1,8 (IC95%: [1,1-3,0]) (figure 3). L'observance globale au traitement antipaludique ne semblait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

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

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

Figure 2

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



Impact sur l'épidémiologie du paludisme

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

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

Données de sécurité

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

Discussion

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

Limites de l'étude

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

Tableau 2

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

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

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

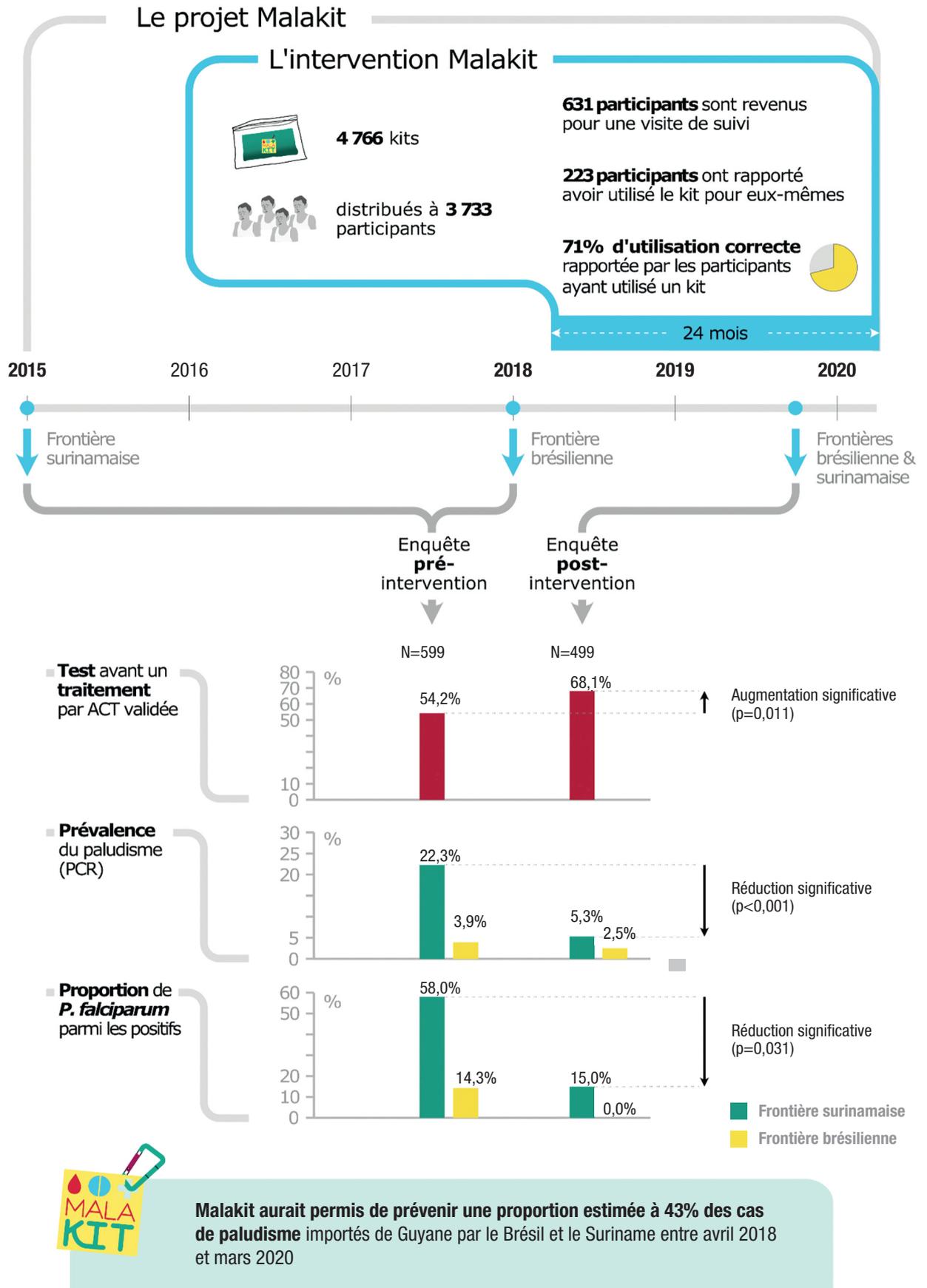
** Activité principale sur le lieu-même de la mine comme orpailleur, cuisinière...

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

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

Figure 3

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



ACT : Artemisinin-based combination therapies.

Tableau 3

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

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

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

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

N = Effectif. IIQ : intervalle interquartile.

Tableau 4

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

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

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

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

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

TDR : test de diagnostic rapide.

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

Une stratégie de promotion de la santé rigoureuse et efficace

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

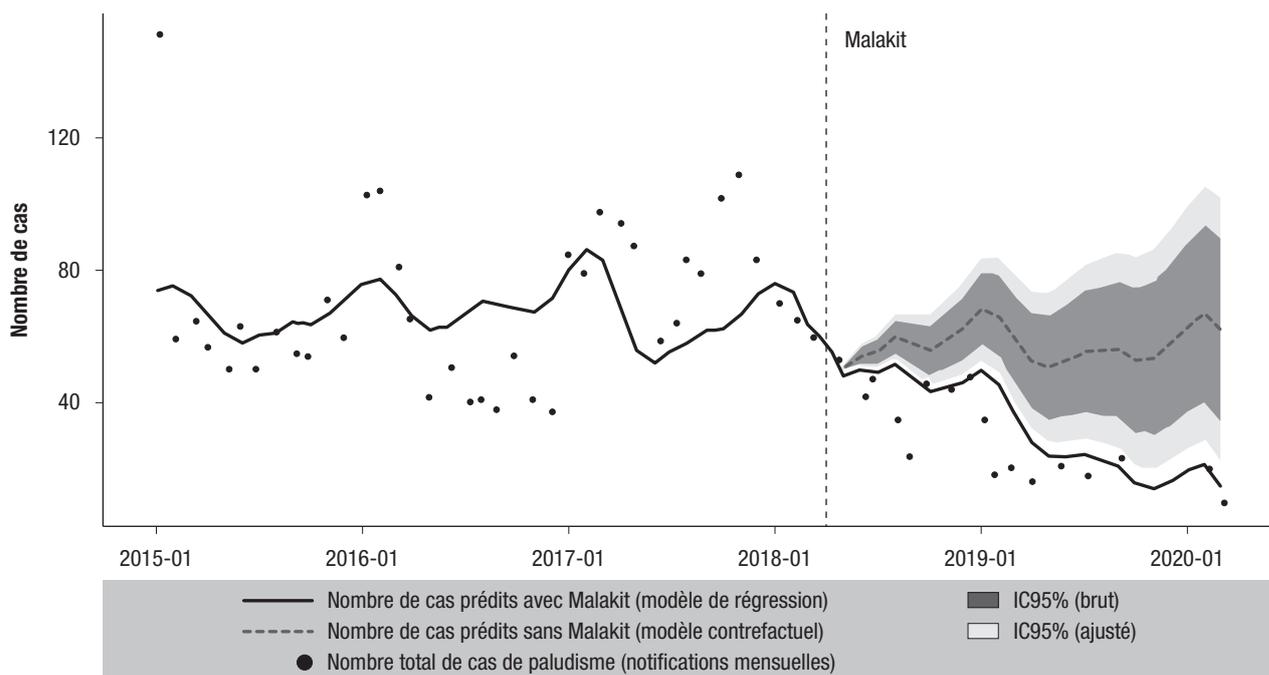
Malgré le faible niveau d'éducation des orpailleurs (50% d'entre eux ne sont jamais allés à l'école ou ont arrêté

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

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

Figure 4

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



IC95% : intervalle de confiance à 95%.

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

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

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

Impact de l'intervention sur l'épidémiologie du paludisme

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

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

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

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

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

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

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

Prochaines étapes

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

Conclusion

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

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

Remerciements

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

Liens d'intérêt

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

Financement

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

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

Partage des données

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

Références

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

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

Citer cet article

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

PORTAGE D'ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE BÊTA-LACTAMASES À SPECTRE ÉLARGI PAR DES MIGRANTS MINEURS NON ACCOMPAGNÉS, LORS DE LEUR PREMIÈRE CONSULTATION AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'ANGERS

// CARRIAGE OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIA IN UNACCOMPANIED REFUGEE MINORS AT THE TIME OF THEIR FIRST MEDICAL CONSULTATION IN ANGERS TEACHING HOSPITAL

Jean-Philippe Lemoine¹, Charlotte Pasquier¹, Valérie Rabier², Anne-Marie Binder³, Yseult Auffray¹, Ludovic de Gentile¹, Matthieu Éveillard^{1,4} (MaEveillard@chu-angers.fr)

¹ Laboratoire de parasitologie - mycologie, Département de biologie des agents infectieux, centre hospitalier universitaire d'Angers

² Service de médecine interne et des maladies infectieuses, centre hospitalier de Saint-Brieuc

³ Conseil départemental du Maine-et-Loire, Angers

⁴ Université d'Angers, Nantes Université, centre hospitalier universitaire d'Angers, Inserm, CNRS, INCIT, Angers

Soumis le 07.03.2022 // Date of submission: 03.07.2022

Résumé // Abstract

Introduction – La prévalence du portage d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) est forte parmi les réfugiés et demandeurs d'asile arrivant en Europe. Notre objectif était d'étudier le portage d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi et de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes (BHRE) par des migrants mineurs non accompagnés (MNA), lors de leur arrivée à Angers, et aussi d'identifier de possibles clusters parmi ces bactéries.

Matériels et méthodes – Une étude observationnelle a été conduite pendant dix-huit mois et a concerné tous les MNA arrivant à Angers. Des échantillons de selles ont étéensemencés sur des milieux de culture gélosés sélectifs directement et après enrichissement par des bouillons supplémentés en antibiotiques. Les mécanismes de résistance ont été identifiés par différentes méthodes : disques combinés, immunochromatographie et PCR. Les isolats ont été comparés par électrophorèse en champ pulsé. Des données cliniques et administratives concernant les MNA ont été recueillies.

Résultats – Au total, 139 MNA ont été inclus dans l'étude. La plupart d'entre eux (74,1%) étaient originaires d'Afrique. Les principaux points d'arrivée en Europe étaient les Balkans (20,1%), l'Italie (28,1%) et la péninsule Ibérique (38,1%). La prévalence des EBLSE était de 25,7% (intervalle de confiance : IC95%: [18,4%-33,0%]). Aucune BHRE n'a été isolée. L'analyse des isolats d'*Escherichia coli* par électrophorèse en champ pulsé a permis d'identifier 4 clusters. Dans ces clusters, la prise en compte de données concernant le trajet de chaque MNA a permis de suggérer l'hypothèse d'une transmission d'EBLSE après leur arrivée à Angers.

Discussion-conclusion – La possibilité d'une contamination des MNA dans les premières semaines suivant leur arrivée pourrait conduire à revoir les conditions d'hébergement qui leur sont proposées en début de séjour.

Introduction – High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) has been described in refugees arriving in European countries. Our objective was to study the carriage of ESBL-PE and highly-resistant and emerging bacteria (HREB) in unaccompanied refugee minors (URM) arriving in Angers and to identify possible clusters of close-related isolates.

Materials and methods – An observational study was conducted during 18 months and concerned all the URM who arrived in Angers. Stool swabs were inoculated onto selective agar media directly and after enrichment in a broth supplemented with antibiotics. ESBL-PE and HREB production was identified by appropriate combined-disk tests. Isolates were compared by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). Clinical and administrative data were recorded with a questionnaire.

Results – Overall, 139 URM were included in the study. Most of them (74.1%) were from Africa. Major travel routes passed through the Balkans (20.1%), Italy (28.1%) and Iberian Peninsula (38.1%). The prevalence of ESBL-PE was 25.7% (a 95% confidence interval: CI95%: [18.4%-33.0%]). No HBRE was identified. The analysis of *Escherichia coli* by PFGE identified 4 clusters. In these clusters, the analysis of the countries of origin of URM, length of travels, travel routes and dates of the first medical consultation in Angers allowed to suggest that ESBL-PE transmission could occur after their arrival.

Mots-clés : Migrants mineurs non accompagnés, Colonisation, Bêta-lactamases à spectre élargi, Hébergement, Transmission

// **Keywords:** Unaccompanied migrant minors, Colonization, Extended-spectrum Beta-lactamases, Housing, Transmission

Introduction

Les guerres, les persécutions politiques et l'instabilité rencontrée dans certains pays font qu'un nombre croissant de migrants en provenance du Proche et du Moyen-Orient, d'Asie du Sud et d'Afrique cherchent asile en Europe^{1,2}. À la fin de l'année 2018, d'après le Haut Commissariat des Nations unies pour les réfugiés, 6 millions et demi de migrants et réfugiés vivaient en Europe³. Différentes études ont montré que la prévalence de la colonisation par des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) était élevée parmi ces réfugiés, alors que la prévalence du portage de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes (BHRe), comme les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG), restait souvent très faible^{2,3-7}.

Peu de données sont disponibles sur le portage de ces bactéries résistantes en France. Or, la proportion de migrants venant d'Afrique ou d'Asie n'est pas la même en France et dans les pays anglo-saxons. Il semble donc difficile d'extrapoler les résultats des études réalisées dans ces pays en les comparant à la situation en France. Parallèlement, peu d'études se sont intéressées au lieu d'acquisition de ces EBLSE et, à notre connaissance, aucune n'a pu montrer clairement si ces bactéries avaient été acquises dans le pays d'origine des migrants, dans les pays traversés au cours de leur voyage, ou dans leur pays de destination. La raison principale de la méconnaissance du lieu d'acquisition est l'absence d'analyse combinée de données de typage moléculaire et des dates et périodes auxquelles les migrants auraient pu être en contact avec ces bactéries⁶.

L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la colonisation par EBLSE ou BHRe chez les migrants mineurs non accompagnés (MNA) lors de leur première consultation au CHU d'Angers, qui intervient généralement entre deux et quatre semaines après leur arrivée dans le département du Maine-et-Loire. Un autre objectif était d'identifier des clusters potentiels d'isolats étroitement reliés parmi ces bactéries résistantes. Le choix des migrants mineurs non accompagnés était motivé par l'organisation de leur prise en charge médicale dans le département facilitant l'exhaustivité des inclusions.

Matériel et méthodes

Dans le cadre du protocole de prise en charge des mineurs migrants arrivant dans le département du Maine-et-Loire sans tuteur légal (parent ou famille),

ceux-ci sont convoqués au CHU (centre hospitalier universitaire) d'Angers pour un examen parasitologique des selles, puis pour une consultation dans les deux à quatre semaines suivant leur arrivée. Lors de cette consultation, un traitement est proposé en cas de parasitose digestive. Parallèlement, un questionnaire comportant des données cliniques, démographiques, des informations concernant le pays d'origine, les dates de départ et d'arrivée, et aussi l'itinéraire emprunté, est rempli avec un éducateur et remis au médecin pour adapter la prise en charge médicale et le suivi du migrant. Toujours dans le cadre de leur prise en charge définie par les services départementaux, les migrants mineurs non accompagnés sont hébergés à l'hôtel en chambres doubles ou triples depuis leur arrivée jusqu'à la date de leur consultation.

Pour la présente étude, l'ensemble des MNA pris en charge à Angers entre septembre 2019 et juin 2021 ont été inclus, en accord avec le département lors de leur prise en charge initiale au sein des services départementaux (notamment concernant la réalisation d'analyses supplémentaires sur les échantillons et données recueillies dans le cadre du soin). Pour l'ensemble des MNA, les selles obtenues pour l'examen parasitologique ont été prélevées à l'aide d'un écouvillon pour rechercher les EBLSE et les BHRe. Une information a également été donnée individuellement au migrant au moment de la consultation médicale. À cette occasion, un accord était demandé au MNA concernant l'utilisation de données spécifiques sur sa migration. Les informations recueillies pour l'étude ont été extraites du questionnaire utilisé dans le parcours de santé du migrant. Les pays d'origine ont été regroupés en régions d'après le standard M49 des Nations unies⁸.

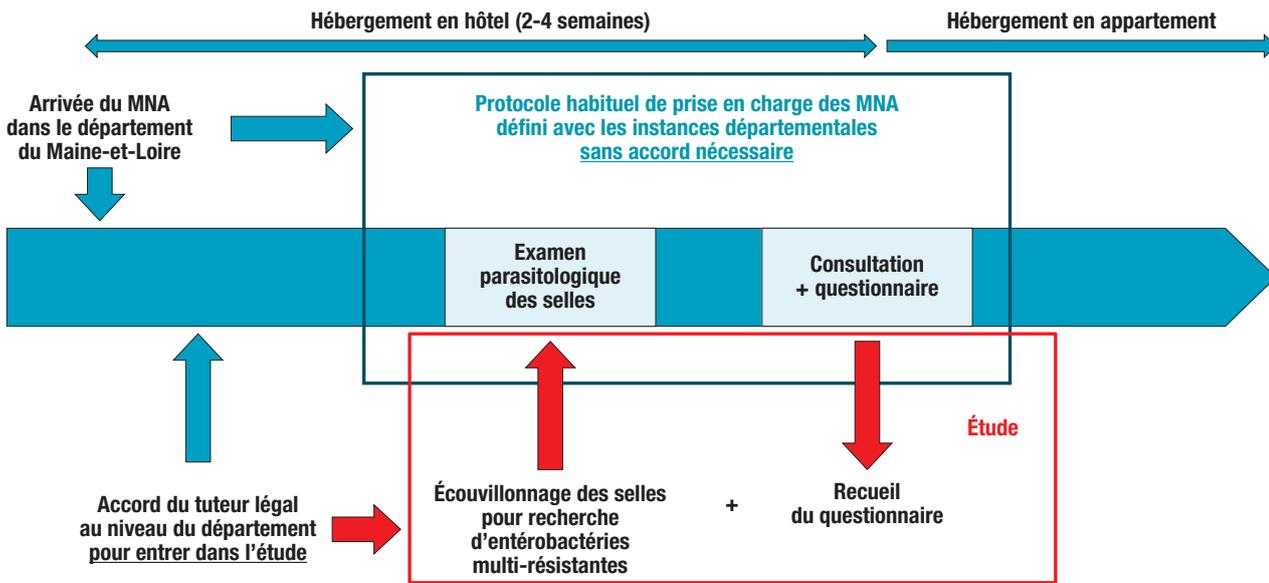
Au total, l'étude n'a ajouté que l'écouvillonnage à partir de selles déjà obtenues pour des analyses de soins courants définis entre les médecins du CHU (centre hospitalier universitaire) et les médecins des services départementaux. Les écouvillons ont été jetés immédiatement après analyse, sans constitution d'une biothèque. L'ensemble de la démarche est schématisé sur la figure 1.

Toutes les données et les échantillons ont été anonymisées. L'étude a obtenu l'agrément du Comité d'éthique du CHU d'Angers, et une déclaration a été déposée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil).

Les écouvillons contenant les échantillons de selles ont été ensemencés sur des milieux de culture gélosés sélectifs pour isoler des bacilles à Gram négatif résistants aux céphalosporines de troisième génération (BLSE, laboratoire bioMérieux, Marcy-l'Étoile),

Figure 1

Place de l'étude par rapport au protocole de prise en charge des migrants mineurs non accompagnés (MNA)



des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC, ChromID® Carba Smart, laboratoire bioMérieux, Marcy-l'Étoile) et des ERG (entérocoques résistant à la vancomycine, Brilliance® VRE, Oxoid, Basingstoke, Royaume-Uni). Parallèlement, les écouvillons ont été ensemencés dans trois bouillons d'enrichissement supplémentés par, respectivement, du céfotaxime (2 µg/mL), de l'ertapénem (1 µg/mL) et de la vancomycine (4 µg/mL). Les bouillons ont été ensemencés après vingt-quatre heures d'incubation sur les milieux de culture gélosés sélectifs correspondants. Les colonies isolées sur ces milieux gélosés ont été identifiées par spectrométrie de masse avec la technologie Maldi-Tof (Vitek® MS, laboratoire bioMérieux, Marcy-l'Étoile). La production de BLSE a été mise en évidence par la méthode des disques combinés (groupe médical Rosco Diagnostica, à Taastrup, Danemark). La production de carbapénémases a été identifiée par immunochromatographie (Coris Resist-4 OKNV, Auderghem, Belgique) et par la méthode des disques combinés (Rosco). En cas d'isolement d'*E. faecium* sur le milieu sélectif Brilliance® VRE, une détection des gènes vanA/vanB a été réalisée par une méthode PCR en temps réel à l'aide du système GeneXpert (Xpert vanA/vanB, laboratoire Cepheid, à Sunnyvale, États-Unis). Les EBLSE ont été comparées par électrophorèse en champ pulsé, et les isolats ont été catégorisés d'après les critères de Tenover et coll.⁹. Les isolats présentant un pourcentage d'homologie supérieur à 80% ont été considérés comme étroitement reliés et ont été classés en clusters.

La prévalence du portage de bactéries résistantes a été exprimée en pourcentage avec intervalle de confiance à 95%. Les prévalences du portage chez les migrants en fonction de leur région d'origine (standard M49), ou de leur itinéraire de migration, ont été comparées avec le test du Chi2.

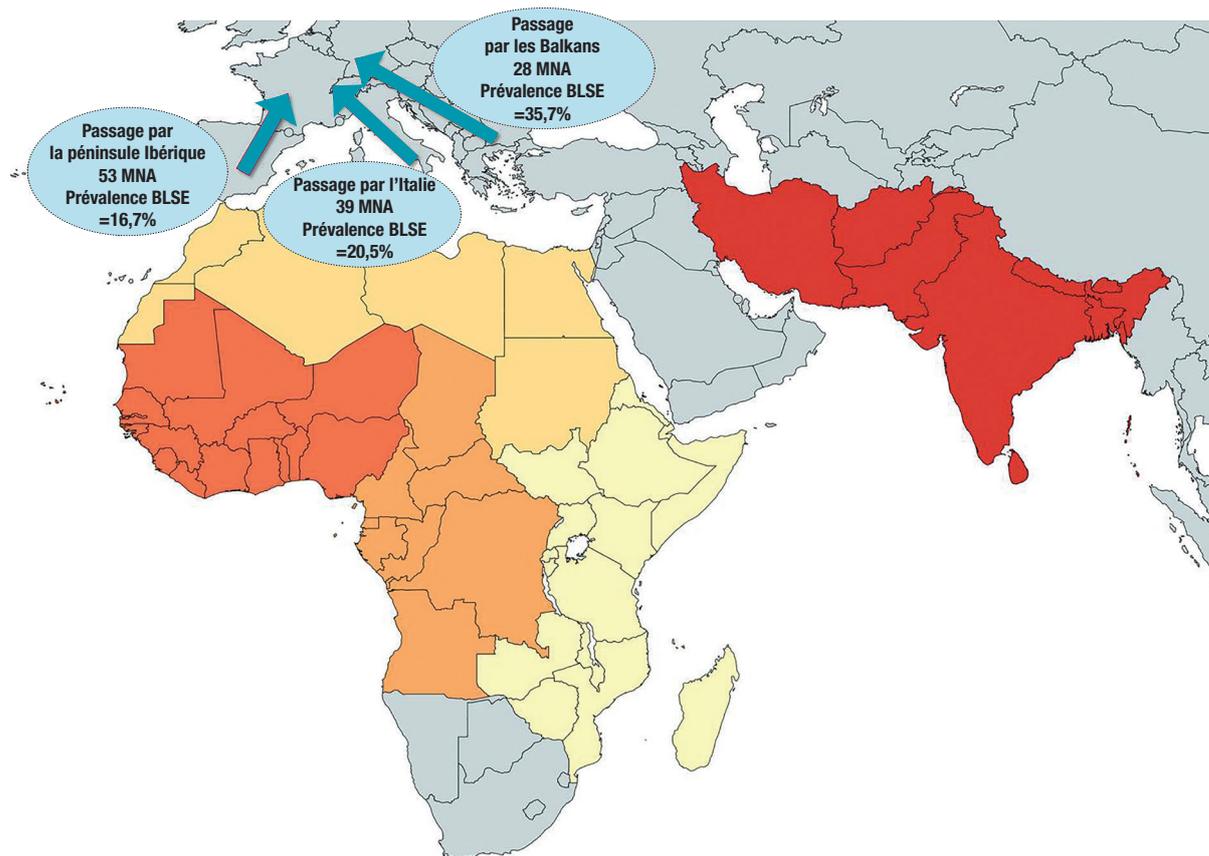
Résultats

Au total, 139 migrants mineurs non accompagnés ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 103 (74,1%) venaient d'Afrique, et 36 (25,9%) étaient originaires d'Asie du Sud (Pakistan, Inde, Bangladesh). Plus précisément, pour ce qui concerne l'Afrique, et d'après le standard M49 des Nations unies⁹, 64 migrants venaient d'Afrique de l'Ouest, 21 d'Afrique du Nord, 12 d'Afrique centrale, et 6 d'Afrique de l'Est. Les principales voies de migrations terrestres empruntées par les migrants depuis leur pays d'origine passaient, lors de leur entrée en Europe, par les Balkans (20,1%, avec 35,7% de MNA porteurs d'EBLSE), l'Italie (28,1%, avec 20,5% de MNA porteurs d'EBLSE), et la péninsule Ibérique (38,1%, avec 16,7% de MNA porteurs d'EBLSE) (figure 2). Parallèlement, 13,7% des migrants sont arrivés par d'autres voies terrestres, ou encore directement par avion. D'après les données recueillies, la durée du voyage variait de quelques jours, pour les migrants qui avaient voyagé en avion, à deux ans, pour ceux qui avaient emprunté des itinéraires terrestres. Le délai entre l'arrivée en France et l'arrivée à Angers était également variable et pouvait atteindre plusieurs mois, avec des étapes dans d'autres villes.

La prévalence de la colonisation par des EBLSE était de 25,7% (36/139, IC95%: [18,4%-33,0%]). Aucune EPC et aucun ERG n'a été isolé des prélèvements réalisés. Les espèces bactériennes productrices de BLSE étaient *Escherichia coli* (N=31) et *Klebsiella pneumoniae* (N=5). Tous ces isolats étaient sensibles aux carbapénèmes, au cotrimoxazole et à l'amikacine. En revanche, 52,8% des isolats étaient résistants à la ciprofloxacine et 16,7% étaient résistants à la gentamicine. La prévalence de la colonisation par EBLSE ne variait pas de manière significative suivant la région d'origine : 32,3% (20/82) pour l'Afrique subsaharienne, 23,5% (4/21) pour l'Afrique du Nord et 33,3% (12/36) pour l'Asie du Sud.

Figure 2

Origines géographiques des MNA, voies de passage en Europe et portage d'EBLSE



Nombre de MNA positifs à EBLSE suivant la région d'origine	
Asie du Sud : 12 MNA colonisés sur 36	Afrique de l'Ouest : 12 MNA colonisés sur 64
Afrique centrale : 6 MNA colonisés sur 12	Afrique du Nord : 4 MNA colonisés sur 21
Afrique de l'Est : 2 MNA colonisés sur 6	

MNA : migrants mineurs non accompagnés ; EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.

L'analyse des isolats d'*E. coli* par électrophorèse en champ pulsé a permis d'identifier 4 clusters : 1 constitué de 3 isolats et 3 constitués de 2 isolats (figure 3). Ainsi au total, 29% (9/31) des *E. coli* productrices de BLSE appartenaient à un cluster. De plus, à l'intérieur de 3 des 4 clusters, le pourcentage de similitude entre les isolats était >90%, ce qui était plutôt en faveur de transmissions récentes. Les itinéraires des migrants mineurs non accompagnés porteurs d'un isolat d'*E. coli* appartenant à 1 cluster sont présentés dans le tableau. Dans chacun des clusters 1, 2 et 4, les 2 ou 3 migrants mineurs non accompagnés venaient de pays différents, mais avaient consulté pour la première fois au CHU d'Angers aux mêmes dates ou à des dates très proches. Ils ont ainsi été probablement logés pendant la même période dans le même hôtel à Angers, comme c'est la règle pour ces migrants, depuis la date d'arrivée à Angers jusqu'à la date de la première consultation, soit généralement pendant deux à quatre semaines. Ce fort pourcentage de similitude entre les isolats d'un même cluster, la provenance de pays différents et un lieu d'hébergement commun au cours des quelques semaines précédant la date de leur prélèvement de selles

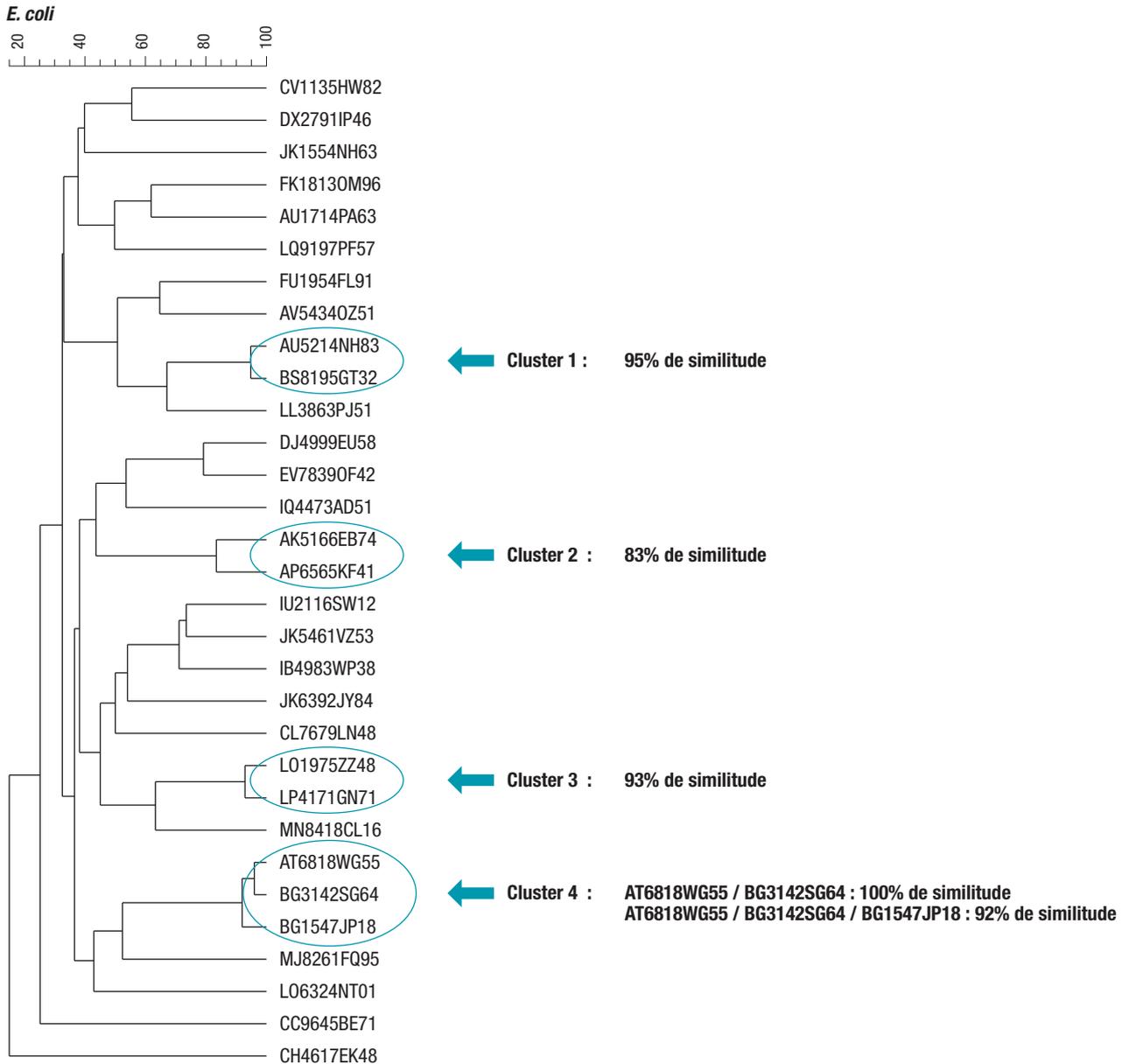
sont des arguments en faveur de l'hypothèse d'une transmission après l'arrivée à Angers. Cette hypothèse est particulièrement vraisemblable pour les migrants AT6818WG55 et BG3142SG64 (tableau), pour lesquels les *E. coli* BLSE présentaient 100% d'homologie. Le cas du cluster 3 est plus complexe à analyser. Les deux migrants venaient de Guinée, avaient suivi des itinéraires différents et leurs dates de première consultation étaient distantes de plus de deux mois. En revanche, ils avaient séjourné à Paris au même moment (mars 2021), trois et six mois après leur départ de Guinée et deux et quatre mois avant leur arrivée à Angers. Même si nous n'avons aucune donnée concernant leur séjour à Paris et en particulier pas de dates exactes ni de lieux d'hébergement, il semble difficile d'exclure l'hypothèse d'une transmission entre les deux migrants pendant ce séjour.

Discussion-conclusion

À notre connaissance, nous avons présenté la première étude rapportant des données sur la colonisation par des EBLSE parmi les MNA arrivant en France, et l'une des rares études où près de 50% des migrants inclus provenaient d'Afrique de l'Ouest.

Figure 3

Similitude des profils en électrophorèse en champ pulsé des EBLSE isolées parmi les MNA



MNA : migrants mineurs non accompagnés ; EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.

La colonisation par des bactéries multi-résistantes ou des BHRé n'est probablement pas le principal problème des réfugiés ou des demandeurs d'asile en général, et plus particulièrement des MNA. En effet, les migrants peuvent être atteints de maladies infectieuses comme la tuberculose, des hépatites virales et des parasitoses, en particulier la bilharziose¹⁰. De plus, ils rencontrent des problèmes pratiques, par exemple pour le logement, pour les formalités administratives avec les autorités, également pour s'adapter aux différences culturelles entre le pays d'accueil et le pays d'origine. Enfin, ils peuvent connaître des problèmes psychologiques, comme un sentiment de frustration par rapport à leurs conditions de vie, ou d'incertitude par rapport à leur avenir¹¹. Cependant, même si elle ne représente pas le principal problème des migrants, la colonisation par des bactéries multi-résistantes, ou par des BHRé,

doit être prise en considération car elle peut être la source de transmission en milieu hospitalier ou dans la communauté.

Nous avons rapporté une prévalence de colonisation par EBLSE de 25,7% chez les MNA au moment où les prélèvements de leurs selles avaient été effectués. Cette prévalence est voisine ou inférieure à celles qui ont été rapportées dans la plupart des autres études : 35% parmi les MNA arrivant à Francfort en Allemagne¹², 60% parmi les réfugiés dans une autre étude allemande⁴ et 32,9% parmi les demandeurs d'asile et les réfugiés admis à l'hôpital universitaire d'Helsinki en Finlande¹³. Cette différence pourrait s'expliquer en partie par la forte proportion de MNA venant d'Afrique (74,1%) dans notre étude, alors que dans les autres études la plupart des migrants venaient d'Asie ou du Moyen-Orient.

Caractéristiques de l'itinéraire des migrants mineurs non accompagnés (MNA) dont les EBLSE appartiennent aux différents clusters identifiés

MNA	Clusters	Itinéraire de voyage	Date de départ	Date d'arrivée	Date de la première consultation	Pays d'origine
AU5214NH83	1	Mali, Algérie, Maroc, Espagne	Oct. 2018	Juin 2019	07/11/2019	Guinée
BS8195GT32		Mauritanie, Maroc, Espagne	Juillet 2019	Sept. 2019	14/11/2019	Mali
AK5166EB74	2	Arrivée directe par avion	Juin 2019	Juin 2019	31/10/2019	République démocratique du Congo
AP6565KF41		Algérie, Libye, Italie	Inconnue	Mai 2019	31/10/2019	Mali
LO1975ZZ48	3	Tunisie, Italie	Déc. 2020	Mars 2021 (Paris)	06/05/2021	Guinée
LP4171GN71		Mali, Burkina Faso, Niger, Algérie, Maroc, Espagne	Sept. 2020	Mars 2021 (Paris)	15/07/21	Guinée
AT6818WG55	4	Mali, Algérie, Maroc, Espagne	Oct. 2018	Juin 2019	31/10/19	Guinée
BG3142SG64		Guinée, Sénégal, Mali, Algérie, Maroc, Espagne	Nov. 2018	Août 2019	04/11/19	Sierra Leone
BG1547JP18		Mali, Guinée, Mauritanie, Maroc, Espagne	2018	Août 2019	04/11/19	Liberia

EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.

Il peut être intéressant de comparer la prévalence de la colonisation par EBLSE parmi les MNA avec la prévalence retrouvée chez les voyageurs. Au cours des 10 dernières années, de nombreuses études ont montré des proportions importantes de voyageurs colonisés par des bactéries multi-résistantes, en particulier des EBLSE, lors de leur retour en Europe. En 2010, Tham et coll.¹⁴ ont montré que parmi 240 Suédois souffrant de diarrhée du voyageur à leur retour, 24% étaient colonisés par des EBLSE. Une étude réalisée auprès de volontaires suédois a montré la même proportion de voyageurs porteurs d'EBLSE. Cependant, cette prévalence peut varier fortement en fonction de la destination des voyageurs¹⁴⁻¹⁸. Les prévalences les plus élevées sont retrouvées parmi les voyageurs revenant d'Asie et d'Inde. Une autre étude réalisée auprès d'étudiants en médecine au retour de stages à l'étranger a montré que 29,3% d'entre eux avaient acquis des EBLSE¹⁹. La prévalence de la colonisation était plus élevée lorsqu'ils avaient séjourné au Viêt Nam ou dans le nord de l'Inde. Ainsi, d'après nos données, les MNA n'ont pas plus de risque d'être porteurs d'EBLSE à leur arrivée que les voyageurs revenant de pays à forte prévalence. Il semble donc que des recommandations complémentaires ne soient pas utiles pour prévenir les transmissions croisées d'EBLSE lors d'hospitalisation de ces migrants par rapport à ce qui est recommandé pour les voyageurs dans les douze mois suivant leur retour²⁰.

Un résultat important de notre étude est de suggérer la possibilité de transmission d'EBLSE entre les migrants dans les jours ou les quelques semaines qui suivent leur arrivée à destination. Les pourcentages de similitude élevés entre différents isolats sont en faveur

de cette hypothèse. Le Conseil départemental du Maine-et-Loire favorise l'hébergement des migrants mineurs non accompagnés dans un même hôtel, en chambres doubles ou triples jusqu'à leur première consultation au CHU, et donc jusqu'au prélèvement de dépistage réalisé pendant la présente étude. Ainsi, il semble raisonnable de soutenir l'hypothèse d'une transmission des EBLSE pendant leur séjour dans cet hôtel. Des transmissions intrafamiliales d'EBLSE (*Salmonella enterica* et *E. coli*) ont été mises en évidence dans des familles françaises d'enfants adoptés en provenance d'un orphelinat de Bamako (Mali)²¹. À ce sujet, l'une des limites de notre étude est la méthode de typage utilisée. Un séquençage des souches aurait permis de caractériser leur groupe phylogénétique, et ainsi de disposer de données d'épidémiologie moléculaire plus globales. Une autre limite à souligner est le caractère monocentrique de l'étude et son recrutement très localisé qui diminue les possibilités de généralisation des résultats.

Pour tenter de modérer les risques de transmission communautaire d'EBLSE entre les migrants, il pourrait être envisagé de reconsidérer leurs conditions d'hébergement au cours des premières semaines suivant leur arrivée. Cependant, il semble nécessaire de procéder avec une grande prudence. En effet, vivre en communauté dans un hôtel décent en chambre double ou triple présente probablement l'intérêt de rompre l'isolement des MNA. Des investigations complémentaires portant sur les conditions de logement apparaissent nécessaires pour trouver un juste équilibre entre la maîtrise de problèmes sanitaires, comme la transmission des bactéries multi-résistantes et de certaines maladies infectieuses, et l'importance de ne pas dégrader le bien-être des migrants.

Nos résultats présentent également l'intérêt d'éviter la stigmatisation des migrants mineurs non accompagnés concernant le risque pour eux d'être colonisés par des bactéries multi-résistantes. Aucun n'a été identifié comme porteur de BHRé dans notre étude, et nous avons constaté qu'ils ne présentaient pas plus de risque d'être porteurs d'EBLSE que les voyageurs au retour de pays à forte endémicité. Ces résultats pourraient donc permettre de rassurer les personnes (aidants, bénévoles...) qui sont en contact avec ces migrants et qui auraient des inquiétudes à ce sujet, d'autant plus que les risques de transmission, en dehors de situations bien particulières comme l'hospitalisation ou la cohabitation, semblent limités. ■

Liens d'intérêt

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

Références

- [1] Tenenbaum T, Becker KP, Lange B, Martin A, Schäfer P, Weichert S, *et al.* Prevalence of multidrug-resistant organisms in hospitalized pediatric refugees in a University children's hospital in Germany 2015-2016. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1310-4.
- [2] Ravensbergen SJ, Berends M, Stienstra Y, Ott A. High prevalence of MRSA and ESBL among asylum seekers in the Netherlands. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176481.
- [3] The UN Refugee Agency. Global trends. Forced displacement in 2018. Geneva: UNHCR; 2019. 76 p. <https://www.unhcr.org/5d08d7ee7.pdf>
- [4] Reinheimer C, Kempf VA, Göttig S, Hogardt M, Wichelhaus TA, O'Rourke F, *et al.* Multidrug-resistant organisms detected in refugee patients admitted to a University Hospital, Germany June-December 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(2):pii=30110.
- [5] Ehlkes L, Pfeifer Y, Werner G, Ignatius R, Vogt M, Eckmanns T, *et al.* No evidence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in stool samples of 1,544 asylum seekers arriving in Rhineland-Palatinate, Germany, April 2016 to March, 2017. *Euro Surveill.* 2019;24(8):pii=1800030.
- [6] Louka C, Ravensbergen SJ, Ott A, Zhou X, Garcia-Cobos S, Friedrich AW, *et al.* Predominance of CTX-M-15-producing ST131 strains among ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from asylum seekers in the Netherlands. *J Antimicrobial Chemother.* 2021;76(1):70-6.
- [7] Aro T, Kantele A. High rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among asylum seekers and refugees admitted to Helsinki University Hospital, 2010 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(45): pii=1700797.
- [8] United Nations Statistics Division. Standard country or area codes for statistical use (M49). (revision 4). 1999. <http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49.htm>
- [9] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995;33(9):2233-9.
- [10] Alberer M, Malinowski S, Sauftenberg L, Schelling J. Notifiable infectious diseases in refugees and asylum seekers: Experience from a major reception center in Munich, Germany. *Infection.* 2018;46(3):375-83.
- [11] Kiselev N, Pfaltz M, Schick M, Bird M, Pernille H, Sibrandij M. Problems faced by Syrian refugees and asylum seekers in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20381.
- [12] Heudorf U, Krackhardt B, Karathana M, Kleinkauf N, Zinn C. Multidrug-resistant bacteria in unaccompanied refugee minors arriving in Frankfurt am Main, Germany, October to November 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(2):pii=30109.
- [13] Aro T, Kantele A. High rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among asylum seekers and refugees admitted to Helsinki University Hospital, 2010 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(45): pii=1700797.
- [14] Tham J, Odenholt I, Walder M, Andersson L, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with traveller's diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:275-80.
- [15] Tängden T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: A prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3564-8.
- [16] Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K, Pakkanen SH, Ollgren J, *et al.* Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):837-46.
- [17] Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, *et al.* High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae after travel to the tropics. *Clin Infect Dis.* 2015; 61:593-600.
- [18] Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med.* 2017; 24 Suppl1:S29-S34.
- [19] Dao TL, Hoang VT, Magmoun A, Duc Anh Ly T, Baron SA, Hadjadj L, *et al.* Acquisition of multidrug-resistant bacteria and colistin resistance genes in French medical students on internships abroad. *Travel Med Infect Dis.* 2021;39:101940.
- [20] Haut Conseil de la santé publique. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger. Paris: HSCP; 2010. 41 p. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=201>
- [21] Tandé D, Boisramé-Gastrin S, Münck MR, Héry-Arnaud G, Gouriou S, Jallot N, *et al.* Intra-familial transmission of ESBL-producing *E. coli* and *Salmonella enterica* Babelsberg among the families of adopted children of an orphanage of Bamako (Mali). *J Antimicrob Chemother* 2010;65(5):859-65.

Citer cet article

Lemoine JP, Pasquier C, Rabier V, Binder AM, Auffray Y, Gentile L, *et al.* Portage d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi par des migrants mineurs non accompagnés, lors de leur première consultation au centre hospitalier universitaire d'Angers. *Bull Epidémiol Hebd.* 2022;(15):271-7. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/15/2022_15_2.html