

## SANTÉ PUBLIQUE/PUBLIC HEALTH

## Prise en charge du paludisme en Guyane : quels enjeux dans ce dernier territoire endémique français en 2024 ?

## Malaria control in French Guiana: What are the challenges in this last endemic French territory in 2024?

Laureen DAHURON\*, Lise MUSSET, Hélène TRÉHARD, Alice SANNA, Aïssata DIA, Yassamine LAZREK, Richard NALDJINAN-KOBBAYE, Virginie CÉBRIAN, Luisiane CARVALHO, Yannick ANDRO, Bérengère BONOT, Mathilde BOUTROU, Olivier LESENS, Paul Le TURNIER, Philippe ABOUD, Brice DAVERTON, Francky MUBENGA, Margot OBERLIS, Jean-Bernard DUCHEMIN, Félix DJOSSOU, Delphine PATAROT, Joseph RWAGITINYWA, Émilie MOSNIER, Maylis DOUINE, Loïc EPELBOIN

**RÉSUMÉ** La Guyane, dernier territoire endémique du paludisme en France, fait face à une recrudescence épidémique de paludisme depuis fin 2023. Cette épidémie, majoritairement causée par *Plasmodium vivax*, touche principalement des populations éloignées du système de soins. Elle a permis de mettre en lumière les difficultés de délivrance du traitement complet. Celui-ci comprend à la fois un traitement curatif de l'accès par dérivés de l'artémisinine (suite au retrait de la chloroquine du marché) et un traitement éradicateur par primaquine, avec les enjeux d'écarter un déficit en G6PD.

Ce travail a pour objectifs de décrire les problématiques de diagnostic et de prise en charge du paludisme sur ce territoire singulier, de mettre en avant les adaptations réalisées et de proposer des schémas diagnostiques, thérapeutiques et de suivi adaptés aux possibilités d'accès au système de soins dans un but d'homogénéisation des pratiques. Cet article a aussi pour dessein de souligner les stratégies innovantes mises en place en Guyane pour faire face à cette nouvelle épidémie : médiation en santé, équipe mobile « paludisme », tests diagnostiques rapides et traitement immédiat hors les murs *Test and Treat*, développement d'auto-diagnostic et d'auto-traitement. Ces propositions s'intègrent dans une volonté d'élimination du paludisme à court terme sur le territoire français.

**Mots clés :** Paludisme, *Plasmodium vivax*, Santé publique, Traitement radical, Guyane, Amérique du sud,

**ABSTRACT** French Guiana, the last malaria-endemic region of France, is facing an epidemic resurgence of malaria since the end of 2023. This epidemic, primarily caused by *Plasmodium vivax*, mainly affects populations that are far from the healthcare system. It has highlighted the difficulties of providing a full course of treatment. This includes both curative treatment with artemisinin derivatives (following the withdrawal of chloroquine from the market) and eradication treatment with primaquine, with the challenge of excluding G6PD deficiency. The aim of this paper is to describe the problems of malaria diagnosis and management in this unique territory, to highlight the adaptations made and to propose diagnostic, therapeutic and follow-up schemes adapted to the possibilities of access to the health system, with a view to homogenizing practices. This article also highlights the innovative strategies implemented in French Guiana to deal with this new epidemic: health mediation, mobile malaria team, rapid diagnostic tests and immediate out-of-hospital treatment *Test and Treat*, development of self-diagnosis and self-treatment. These proposals are part of a campaign to eliminate malaria in France in the short term.

**Key Words:** Malaria, *Plasmodium vivax*, Public health, Radical treatment, French Guiana, South America

## Liste des abréviations

## Abbreviation list

AAC	Autorisation d'accès compassionnel	CAA	Compassionate access authorization
AAP	Autorisation d'accès précoce	EAA	Early access authorization
ACT	Associations thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine	ACT	Artemisinin-based combination therapy
AMM	Autorisation de mise sur le marché	AMM	Marketing authorization for a medicinal product
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament	ANSM	French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products
ARS	Agence régionale de santé	ARS	Institution responsible for the regional management of the health system
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation	ATU	Use of an unapproved drug or medical device under special forms of investigational new drug applications (IND) or IDE application for devices, outside of a clinical trial
CDPS	Centre délocalisé de prévention et de soins	CDPS	Off-site prevention and care center
CHC	Centre hospitalier de Cayenne	CHC	Cayenne Hospital
CHK	Centre hospitalier de Kourou	CHK	Kourou Hospital
CHOG	Centre hospitalier de l'ouest guyanais	CHOG	West Guiana Hospital Centre
CNR	Centre national de référence	CNR	National Reference Centre
CORRUSS	Centre opérationnel de régulation et de réponses aux urgences sanitaires et sociales	CORRUSS	Operations center for receiving and regulating responses to health and social emergencies
CRF	Croix-Rouge française	CRF	French Red Cross
CTG	Collectivité territoriale de Guyane	CTG	Collectivité territoriale de Guyane
CQ	Chloroquine	CQ	Chloroquine
DDAS	Direction de la démoustication et des actions sanitaires	DDAS	Direction de la démoustication et des actions sanitaires
DGAS	Direction générale de l'aviation civile	DGAS	Directorate General for Civil Aviation
DGS	Direction générale de la santé	DGS	General directorate for health
EMSPEC	Équipe mobile de santé publique en commune	EMSPEC	Équipe mobile de santé publique en commune
FAG	Forces armées en Guyane	FAG	Forces armées en Guyane
FMGE	Frottis mince goutte épaisse	FMGE	Thin and Thick Blood Films
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase	G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
HAS	Haute autorité de santé	HAS	French National Authority for Health
HCSP	Haut Conseil de la santé publique	HCSP	French High Council on Public Health
IDE	Infirmier.e diplômé.e d'État	IDE	State-registered nurse
IPG	Institut Pasteur de Guyane	IPG	Institut Pasteur de Guyane
IV	Intra-veineux	IV	Intravenous
LAV	Lutte antivectorielle	VC	Vector control
OMS	Organisation mondiale de la santé	WHO	World Health Organization
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne	PCR	Polymerase chain reaction
PMQ	Primaquine	PMQ	Primaquine
PUI	Pharmacie à usage intérieur	PUI	Internal-use pharmacy
PUT-RD	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données	PUT-RD	Therapeutic use and data collection protocol
SAU	Service d'accueil des urgences	SAU	Emergency department
SpF	Santé publique France	SpF	Santé publique France
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française	SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
TDR	Test de dépistage rapide	RDT	Rapid diagnostic test
TFN	Tafénoquine	TFN	Tafenoquine
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique	RODT	Rapid orientation diagnostic test

## Introduction

La Guyane, territoire français ultramarin et région ultrapériphérique de l'Union européenne, est située au nord-est de l'Amérique du Sud, à une latitude équatoriale. Elle partage des frontières fluviales au sud-est avec le Brésil (fleuve Oyapock) et au nord-ouest avec le Suriname (fleuve Maroni) (Fig. 1). Ce territoire, appartenant au plateau des Guyanes, reste le dernier bastion de transmission endémique du paludisme en France [29]. En effet, alors que Mayotte ne compte plus de transmission autochtone de paludisme depuis 2020 [51], la circulation active du *Plasmodium vivax* s'est au contraire accélérée en Guyane depuis la fin de l'année 2023 [80].

La situation géographique, économique et sociale de ce territoire complexifie l'élimination du paludisme, pour laquelle la France s'est engagée d'ici 2025, suite aux directives de l'OMS [98,99]. Son climat équatorial et sa large couverture par la forêt amazonienne – supérieure à 95 % – font que le milieu de vie humain et le milieu naturel sont largement intriqués, y compris pour le littoral urbanisé [30]. Le principal moustique vecteur du paludisme dans la région, *Anopheles darlingi*, est retrouvé en zone péri-forestière, en forêt dégradée ou dans les savanes. Il est responsable de piqûres entre le crépuscule et l'aube, mais de récentes descriptions rapportent des piqûres diurnes avec ce moustique [27,72]. D'autres espèces d'anophèles potentiellement vectrices sont également décrites comme *An. nuneztovari*, *An. oswaldoi* ou *An. aquasalis* [12,28].

La proximité entre les personnes habitant en lisière de forêt et les vecteurs (notamment *An. darlingi*) est constante. Ainsi, entre la fin des années 2010 et le début des années 2020, la transmission du paludisme en Guyane survenait principalement dans deux types de contextes (Fig. 1). D'abord, elle concernait les activités d'orpaillage en zone forestière, où sont également déployés les gendarmes et Forces armées de Guyane (FAG) pour tenter de contrôler ces exploitations aurifères (souvent illégales) [22,25,56,71,75]. De façon indirecte, cette transmission pouvait aussi s'étendre à des localités abritant des bases arrière logistiques de l'orpaillage. Ensuite, la transmission du paludisme concernait les populations vivant le long des fleuves Oyapock et Maroni, avec d'importants mouvements transfrontaliers et une activité fréquente en zone péri-forestière [33,62,64,65].

La Guyane est également un lieu de diversité ethnique et culturelle du fait de son histoire métissée et des migrations régionales et internationales

## Introduction

French Guiana, an ultramarine territory of France and an outermost region of the European Union, is located in northeastern South America at an equatorial latitude. It is bordered by rivers to the southeast by Brazil (Oyapock River) and to the northwest by Suriname (Maroni River) (Fig. 1). This area, part of the Guiana Plateau, remains the last bastion of endemic malaria transmission in France [29]. However, while Mayotte has had no autochthonous malaria transmission since 2020 [51], the active circulation of *Plasmodium vivax* in French Guiana has accelerated since the end of 2023 [80].

The geographical, economic and social situation of this territory complicates the elimination of malaria, which France has committed to by 2025, according to WHO guidelines [98,99]. Its equatorial climate and extensive Amazon rainforest cover – more than 95% – mean that the human and natural environments are largely intertwined, including the urbanized coastline [30]. The main malaria mosquito in the region, *Anopheles darlingi*, is found in peri-forest zones, degraded forest and savannahs. It is responsible for bites between dusk and dawn, but recent descriptions report diurnal bites with this mosquito [27,72]. Other potentially vector-carrying *Anopheles* species have also been described, such as *An. nuneztovari*, *An. oswaldoi* or *An. aquasalis* [12,28].

The proximity between forest dwellers and vectors (especially *An. darlingi*) is constant. Thus, between the late 2010<sup>s</sup> and the early 2020<sup>s</sup>, malaria transmission in French Guiana occurred mainly in two types of contexts (Fig. 1). First, it was associated with gold panning activities in forested areas, where gendarmes and the French Guiana Armed Forces (FAG) are also deployed to control these (often illegal) gold mining activities [22,25,56,71,75]. Indirectly, this transmission may also extend to localities where the logistical backbone for gold panning is located. Secondly, malaria transmission affected populations living along the Oyapock and Maroni rivers, with significant transboundary movement and frequent activity in peri-forest areas [33,62,64,65].

French Guiana is also a place of ethnic and cultural diversity, thanks to its mixed history and successive regional and international migrations [15,29,85]. Recent decades have been marked by a demographic explosion (the total population has doubled in 25 years, from 150,000 in 1997 to about 300,000 in 2023) [41], which has exacerbated social inequalities. More than half of the

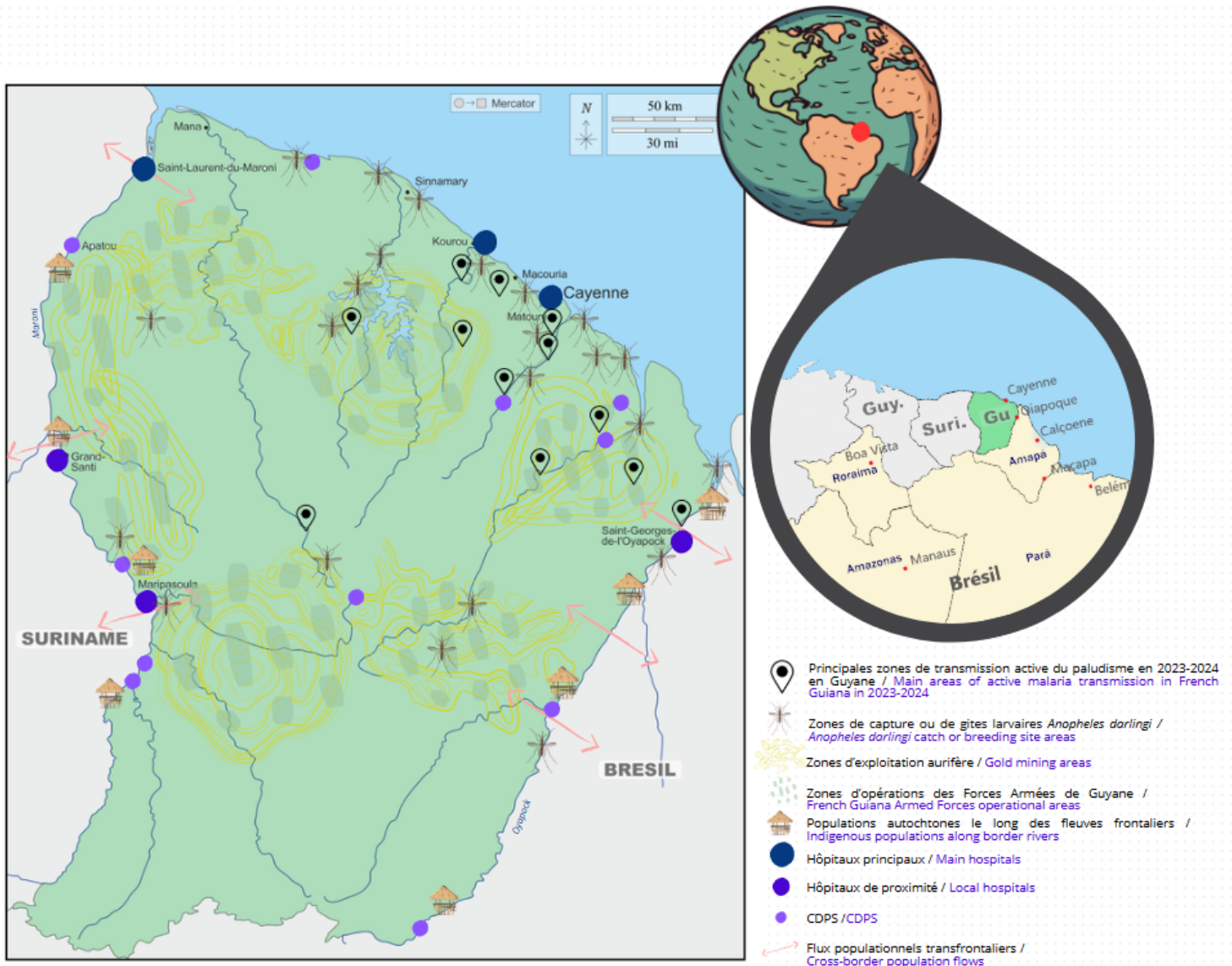


Figure 1 : Maillage sanitaire en Guyane et principales zones de transmission du paludisme en 2023-2024  
Figure 1: Health network in French Guiana and main malaria transmission zones in 2023-2024

successives [15,29,85]. Ces dernières décennies sont marquées par une explosion démographique (la population totale a doublé en 25 ans, passant de 150 000 habitants en 1997 à environ 300 000 en 2023) [41], accentuant les inégalités sociales. Plus de la moitié de la population vit sous le seuil de pauvreté et 29 % dans la grande pauvreté [42]. La population est majoritairement regroupée sur le littoral et le long des fleuves frontaliers. Environ 60 000 personnes vivent dans les communes de l'intérieur, principalement situées le long des fleuves [41,85]. L'offre de soins est répartie principalement entre trois hôpitaux sur le littoral: le Centre hospitalier de Cayenne (CHC), le Centre hospitalier de l'ouest guyanais (CHOG à Saint Laurent du Maroni) et le Centre hospitalier de Kourou (CHK). Le maillage sanitaire des communes de l'intérieur est quant à lui constitué de trois hôpitaux de proximité (Maripasoula,

population lives below the poverty line, and 29% live in extreme poverty [42]. Most of the population is concentrated on the coast and along the border rivers. About 60,000 people live in inland communities, mainly along rivers [41,85]. Health care is provided primarily by three coastal hospitals: Centre hospitalier de Cayenne (CHC), Centre hospitalier de l'ouest guyanais (CHOG in Saint Laurent du Maroni) and Centre hospitalier de Kourou (CHK). The health network in the interior is made up of three local hospitals (Maripasoula, Grand-Santi and Saint-Georges de l'Oyapock) and fourteen Centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS), most of which are linked to the coast by river or air and are coordinated by the CHC (Fig. 1). The aim of this article is to put into perspective the application of the French recommendations in this area and to describe the innovative interventions

Grand-Santi et Saint-Georges de l'Oyapock) et quatorze Centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS) reliés au littoral pour la plupart par voie fluviale ou aérienne et coordonnés par le CHC (Fig. 1).

Cet article a pour objectif de mettre en perspective l'application des recommandations françaises sur ce territoire et de décrire les interventions innovantes mises en place dans un contexte géographique, environnemental et social singulier.

implemented in a unique geographical, environmental and social context.

## Épidémiologie

### Le paludisme en Guyane

La Guyane a enregistré ces dernières décennies une décroissance progressive du nombre de cas de paludisme, passant de plus de 4000 cas par an dans les années 2000 à 51 cas en 2022 (nadir d'incidence à 0,18 ‰ atteint en 2022) (Fig. 2) [29,81,82]. La tendance s'est inversée lors du dernier trimestre 2023, avec une hausse de l'incidence inégalée depuis 2018 (incidence annuelle 2023 : 1,2 ‰) [79,80]. *Plasmodium falciparum* était historiquement l'espèce majoritaire jusqu'au milieu des années 2000. Actuellement, *P. vivax* est largement prépondérant (>93 %) [64,79] (Fig. 2). Quelques cas de *P. malariae* sont décrits de façon

## Epidemiology

### Malaria in French Guiana

In recent decades, French Guiana has seen a gradual decline in the number of malaria cases, from more than 4,000 cases per year in the 2000s to 51 cases in 2022 (incidence nadir of 0.18 ‰ reached in 2022) (Fig. 2) [29,81,82]. The trend was reversed in the last quarter of 2023, with an increase in incidence not seen since 2018 (annual incidence 2023: 1.2 ‰) [79,80]. Historically, *Plasmodium falciparum* was the predominant species until the mid-2000s. Currently, *P. vivax* is the predominant species (>93%) [64,79] (Fig. 2). A few cases of *P. malariae* have been described more anecdotally and are generally transmitted

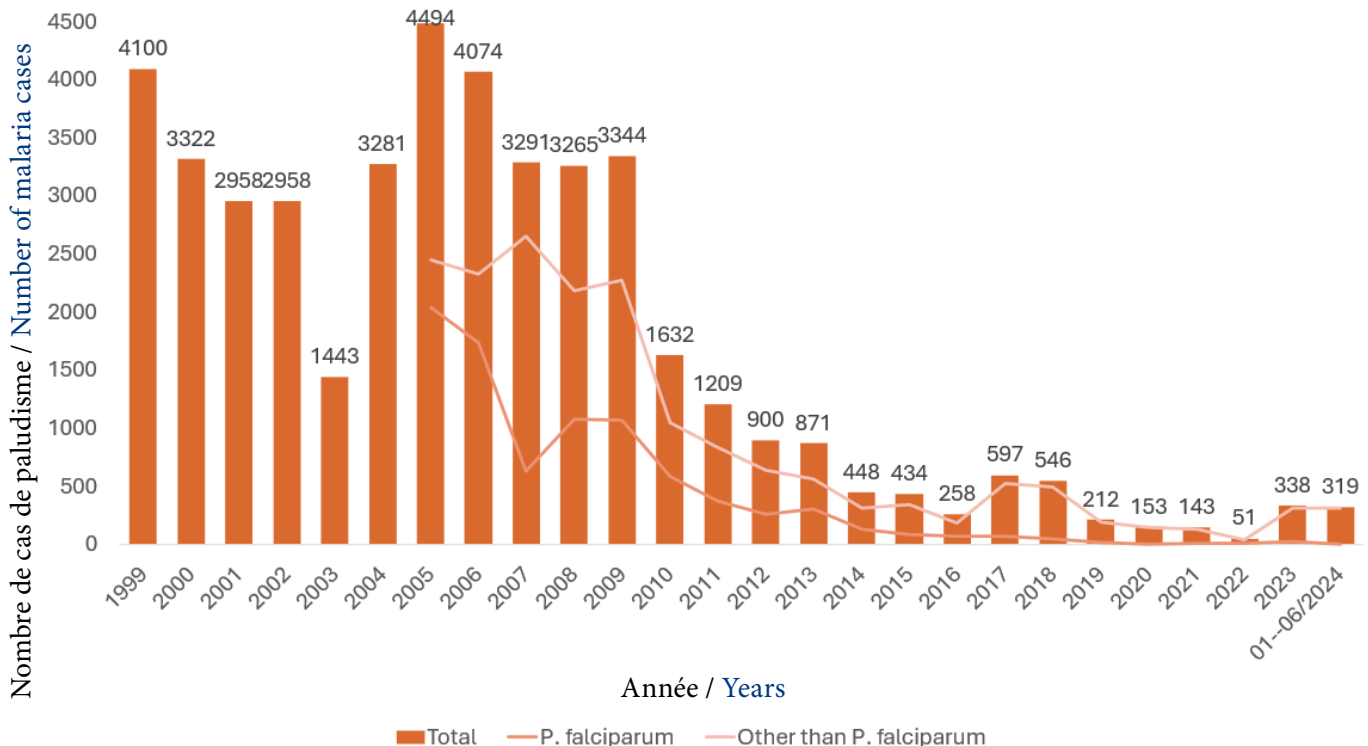


Figure 2 : Nombre de cas de paludisme recensés en Guyane, 1999-2024. Sources utilisées : [69,83,84,6,43]. Données de répartition *P. falciparum* /non *P. falciparum* non disponible avant 2005

Figure 2: Number of malaria cases in French Guiana, 1999-2024. Sources used: [69,83,84,6,43]. *P. falciparum* / Non-falciparum malaria species distribution data not available before 2005

plus anecdotique, et généralement transmis en pleine forêt en lien avec un cycle selvatique [94]. Il est important de souligner que le nombre de cas rapportés par les données de surveillance ne reflètent pas complètement les cas réels de paludisme en Guyane, notamment ceux diagnostiqués de chaque côté des fleuves frontières, de même pour les cas déclarés en Europe au retour de Guyane (voyageurs, militaires, etc.) [47,92].

Les récurrences de *P. vivax* peuvent être expliquées par plusieurs phénomènes: l'échec thérapeutique, la réinfection ou la reviviscence (réactivation des hypnozoïtes hépatiques) [1]. Les reviviscences sont définies comme un accès à *P. vivax* survenant trois semaines à un an après le précédent accès. Elles ont majoritairement lieu dans les trois premiers mois après l'accès initial en Guyane (95 % en 2023), en cohérence avec ce qui est observé dans le continent sud-américain [9,18,37,65]. Les reviviscences concernaient 40 % des cas de l'épidémie survenue entre janvier et juin 2024 (127 accès sur 319 au total) [83].

### Le paludisme en lien avec l'orpaillage

Les orpailleurs clandestins sont une population particulièrement touchée par le paludisme en Guyane. Néanmoins, l'évaluation de la situation épidémiologique sur les sites d'orpaillage reste approximative car les données de surveillance ne reflètent pas la situation épidémiologique réelle. En effet, une grande partie de cette population a recours à l'automédication lorsqu'elle se sent malade ou se rend dans des centres de santé au Suriname ou au Brésil pour des consultations [25]. Depuis la mise en place du projet Malakit (2018-2020) qui consistait en la distribution de kits d'autodiagnostic et d'autotraitement du paludisme aux orpailleurs clandestins, certains d'entre eux se diagnostiquent et se traitent également eux-mêmes sans notification dans le système de surveillance [23]. Plusieurs études transversales (Orpal) descriptives ont été menées en 2015, 2018, 2019 et 2022 sur les points de passage des orpailleurs sur les deux fleuves frontaliers. Les résultats, qui sont un reflet de la situation sur certains sites d'orpaillage, ont montré une prévalence d'une PCR positive de 22,3 % en 2015 contre 5,3 % en 2019 pour la frontière Guyane-Suriname et de 3,9 % en 2018 contre 2,5 % en 2019 pour la frontière Brésil-Guyane. Les données pour 2022 sont en attente. *P. falciparum* était majoritaire (58 %) sur les sites d'orpaillage avant le projet Malakit (2018-2020), tandis que *P. vivax* est désormais prédominant (85 %) [23,25,64].

in the open forest in association with a selvatic cycle [94]. It is important to emphasize that the number of cases reported by surveillance data does not fully reflect the actual cases of malaria in French Guiana, particularly those diagnosed on both sides of the border rivers, as well as cases reported in Europe on return from French Guiana (travelers, military personnel, etc.) [47,92].

Recurrence of *P. vivax* can be explained by several phenomena: treatment failure, reinfection or reviviscence (reactivation of hepatic hypnozoites) [1]. Reviviscence is defined as an attack of *P. vivax* that occurs three weeks to one year after the previous attack. In French Guiana, the majority of relapses occurred within the first three months after the initial attack (95% in 20-23), consistent with what has been observed on the South American continent [9,18,37,65]. In the epidemic that occurred between January and June 2024, relapses accounted for 40% of cases (127 cases out of a total of 319) [83].

### Malaria linked to gold panning

Illegal gold miners are a population particularly affected by malaria in French Guiana. Nevertheless, assessment of the epidemiological situation on gold panning sites remains approximate, as surveillance data do not reflect the actual epidemiological situation. Indeed, a large proportion of this population resort to self-medication when they feel ill, or go to health centers in Suriname or Brazil for consultations [25]. Since the implementation of the Malakit project (2018-2020), which involved the distribution of malaria self-diagnosis and self-treatment kits to illegal gold miners, some of them are also diagnosing and treating themselves without notification in the surveillance system [23]. Several descriptive cross-sectional studies (Orpal) were carried out in 2015, 2018, 2019 and 2022 at gold panners' crossing points on the two border rivers. The results, which reflect the situation at certain gold panning sites, showed a PCR-positive prevalence of 22.3% in 2015 versus 5.3% in 2019 for the Guyana-Suriname border, and 3.9% in 2018 versus 2.5% in 2019 for the Brazil-Guyana border. Data for 2022 are pending, prior to the Malakit project (2018-2020), *P. falciparum* was most prevalent (58%) at gold-mining sites while *P. vivax* is now predominant (85%) [23,25,64].

## Les Forces armées de Guyane (FAG), sentinelles du paludisme

Les FAG jouent un véritable rôle de sentinelles de la transmission du paludisme en zone orpaillée. Depuis 2008, des militaires sont impliqués dans des opérations visant à réduire les activités illégales d'extraction d'or en Guyane par la perturbation logistique des exploitations aurifères en forêt primaire via les opérations Anaconda puis Harpie. Pour cela, 400 militaires sont déployés en permanence sur le territoire et se trouvent exposés aux vecteurs infectés, du fait de leur immersion en forêt profonde et de la proximité avec les populations d'orpailleurs, connues pour être un réservoir du paludisme. Ceci impose une stratégie constante de lutte contre le paludisme dans les armées par la protection personnelle antivectorielle, la chimioprophylaxie par doxycycline, le diagnostic et le traitement prépositionnés en forêt [21,25,73]. Comme décrit ci-après, les FAG ont de nouveau joué un rôle de sentinelle du paludisme dans la bouffée épidémique que connaît la Guyane depuis fin 2023.

## Un cluster guyanais de *P. falciparum* en juin 2023

Bien que *P. falciparum* soit sous-représenté et que les infections de ces dernières années étaient liées à des retours d'Afrique, la Guyane a connu en juin 2023 une alerte avec un foyer de transmission autochtone de *P. falciparum*. Ce foyer est apparu dans une zone péri-urbaine de la commune de Matoury, où les populations d'anophèles sont densément présentes. Les six patients concernés n'avaient pas voyagé et quatre d'entre eux présentaient au moins un facteur clinico-biologique de gravité. Au total, 2/6 patients ont nécessité un transfert en réanimation, aucun décès n'a été rapporté et 2/6 patients ont présenté une rechute 20 et 26 jours après le traitement. Les tests de survie et de chimiosensibilité *in vitro* n'ont pas mis en évidence de résistance parasitaire aux artémisinines et à la luméfantine. Un des patients présentait des diarrhées au moment du traitement. Seuls les dosages plasmatiques en cours seront en mesure de confirmer la bonne absorption des principes actifs. À noter que ces cas sont survenus dans une zone située à quelques centaines de mètres de l'aéroport international Félix Eboué, mais l'analyse du profil de résistance confirme l'origine amazonienne et la transmission clonale. Grâce à l'aide de médiateurs en santé, une opération de dépistage actif par PCR ultrasensible a pu être proposée à 200 habitants vivant dans un

## French Guiana Armed Forces (FAG), sentinels of malaria

The FAG play a veritable sentinel role in the transmission of malaria in the gold-bearing zone. Since 2008, military personnel have been involved in operations aimed at reducing illegal gold mining in French Guiana by disrupting the logistics of gold mining operations in primary forests through the Anaconda and Harpie operations. To achieve this, 400 military personnel are permanently deployed in the area, exposed to infected vectors due to their immersion in the deep forest and proximity to gold-digging populations, known to be a reservoir of malaria. This requires a constant strategy of malaria control in the armed forces through personal antivector protection, chemoprophylaxis with doxycycline, and pre-positioned diagnosis and treatment in the forest [21,25,73]. As described below, the FAGs have once again played a sentinel role in the malaria epidemic that French Guiana has been experiencing since the end of 2023.

## A Guyanese *P. falciparum* cluster in June 2023

Although *P. falciparum* is under-represented and infections in recent years have been associated with returns from Africa, French Guiana was alarmed by an outbreak of autochthonous *P. falciparum* transmission in June 2023. This outbreak occurred in a peri-urban area of the commune of Matoury, where *Anopheles* populations are dense. The six patients had not traveled, and four of them had at least one clinico-biological factor of severity. A total of 2/6 patients required transfer to the intensive care unit. No deaths were reported, and 2/6 patients relapsed 20 and 26 days after treatment. Survival and *in vitro* chemosensitivity tests revealed no parasite resistance to artemisinins or lumefantrine. One patient had diarrhea at the time of treatment. Only ongoing plasma studies will be able to confirm proper absorption of the drugs. It should be noted that these cases occurred in an area just a few hundred meters from the Félix Eboué International Airport, but analysis of the resistance profile confirms the Amazonian origin and clonal transmission. With the help of health mediators, active screening using ultrasensitive PCR was offered to 200 residents living within a radius of the cases. None of the PCRs were positive, and the outbreak died out with patient care and reactive vector control (unpublished data). This scenario underscores the risk of resurgence

rayon proche des cas. Aucune PCR n'est revenue positive et le foyer s'est éteint avec la prise en soin des patients et une lutte antivectorielle réactive (Données non publiées). Ce scénario souligne le risque de résurgence du paludisme à *P. falciparum*, mettant en évidence l'importance d'un système de surveillance renforcé et d'une prise en charge réactive, à la fois par des équipes mobiles dédiées au paludisme et par des équipes de lutte antivectorielle.

### Une épidémie guyanaise de *P. vivax* depuis octobre 2023

Depuis octobre 2023, la Guyane fait face à une augmentation importante du nombre de cas de paludisme, dont 95 % sont liées à *P. vivax* (Fig. 2). Les 5 % d'accès non liés à *P. vivax* étaient relatifs à des paludismes d'importation. Le premier foyer de l'épidémie de 2023 détecté par le système de surveillance a été mis en évidence parmi les équipes opérationnelles des FAG. Malgré la stratégie de lutte contre le paludisme dans les FAG, 19 % des 378 accès palustres survenus entre octobre 2023 et janvier 2024 concernaient des militaires [80]. Deux clusters majoritaires ont totalisé 40 cas de paludisme à *P. vivax* sur des théâtres d'opérations en forêt profonde avec un taux d'attaque à 89 % (8/9) pour le premier cluster, et 79 % (32/44) pour le second. Cette situation a conduit au rappel et au renforcement des mesures préventives: installation des bivouacs à distance des sites à risque, utilisation de hamacs-moustiquaires imprégnés d'insecticide à longue durée d'action, hygiène corporelle avant la tombée de la nuit pour éviter l'exposition aux piqûres, port de vêtements longs dès la tombée de la nuit, utilisation de répulsifs cutanés, observance stricte de la chimioprophylaxie antipaludique. Dans le reste de la population, des cas de *P. vivax* ont été notifiés dans des zones indemnes depuis plusieurs années sur le littoral et certaines zones péri-urbaines des communes de Kourou, Montsinéry-Tonnégrande et Roura [78,80]. L'épidémie concomitante massive de dengue a pu également conduire à des retards diagnostiques de paludisme, dus à un système de santé saturé et aux freins à la consultation, les patients n'osant pas consulter [8]. Il s'est ajouté un approvisionnement momentanément insuffisant en traitement par dérivés de l'artémisinine, un arrêt de la commercialisation de la chloroquine et un accès restreint au traitement radical (Encadré 1).

of *P. falciparum* malaria and highlights the importance of an enhanced surveillance system and reactive management, both by mobile malaria teams and vector control teams.

### An epidemic of *P. vivax* in French Guiana since October 2023

Since October 2023, French Guiana has experienced a significant increase in the number of malaria cases, 95% of which are associated with *P. vivax* (Fig. 2). The 5% of cases not associated with *P. vivax* are imported malaria. The first outbreak of the 2023 epidemic detected by the surveillance system was among the FAG operational teams. Despite the FAG's malaria control strategy, 19% of the 378 malaria attacks that occurred between October 2023 and January 2024 involved military personnel [80]. Two large clusters totaled 40 cases of *P. vivax* malaria in deep forest operational areas, with an attack rate of 89% (8/9) for the first cluster and 79% (32/44) for the second cluster. This situation led to a reminder and reinforcement of preventive measures: setting up bivouacs away from high-risk sites, use of long-lasting insecticide-treated hammocks-mosquito nets, personal hygiene before nightfall to avoid exposure to bites, wearing long clothes after dark, use of skin repellents, strict adherence to antimalarial chemoprophylaxis. In the rest of the population, cases of *P. vivax* have been reported in areas that had been free of the disease for several years, on the coast and in certain peri-urban areas of the communes of Kourou, Montsinéry-Tonnégrande and Roura [78,80]. The concurrent massive epidemic of dengue fever may also have led to delays in malaria diagnosis due to an overburdened health system and barriers to consultation, with patients reluctant to seek medical advice [8]. In addition, there was a temporary shortage of artemisinin derivatives, a halt in the marketing of chloroquine, and limited access to radical treatment (Box 1).

**Encadré 1 : Problématiques spécifiques de l'accès au traitement radical en Guyane****Box 1: Specific issues concerning access to radical treatment in French Guiana**

Depuis février 2022, la HAS a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) qui faisait suite à l'ATU de cohorte de 2020 pour la primaquine qui ne dispose pas d'une AMM. Cette AAP est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD), impliquant donc des démarches administratives informatisées pour chaque prescription. Après réception de l'activité en G6PD, le prescripteur réalise la demande d'AAP sur une plateforme web qui nécessite plusieurs informations clinico-biologiques. Chaque demande d'AAP par un clinicien doit être validée par le pharmacien hospitalier et permet la délivrance de la primaquine. Les commandes de médicament impliquent des livraisons aériennes itératives, avec un temps logistique incompressible (démarches d'export, douanes, acheminement...). Les livraisons de primaquine ont par exemple été retardées de plus d'un mois en période de fêtes fin 2023 pour priorisation des livraisons de marchandises alimentaires. Au cours du suivi, le prescripteur doit poursuivre les démarches réglementaires, en remplissant les données clinico-biologiques à J0, J7, J14, et une fiche d'arrêt définitif du traitement. Le défaut de remplissage de ces feuillets par les prescripteurs a conduit à des sanctions par le laboratoire pharmaceutique, diminuant drastiquement les livraisons de primaquine commandées et retardant l'instauration du traitement radical. Sous l'impulsion de l'ARS, des négociations entre l'ANSM et le laboratoire pharmaceutique ont conduit à un assouplissement des procédures de prescription de primaquine: les feuillets de J7 et de J14 ne sont plus à renseigner et les sanctions ont été levées.

D'autres solutions ont été apportées début 2024 pour faciliter la prise en charge globale:

- 1) Le laboratoire du CHC a validé la mise en place courant avril 2024 de la technique enzymatique de référence du dosage de l'activité en G6PD au sein du laboratoire de Cayenne qui pourrait permettre d'avoir les résultats des dosages de l'activités en G6PD le jour même.
- 2) Le CNR paludisme de l'Institut Pasteur de la Guyane a réalisé une étude visant à évaluer les performances d'un test quantitatif rapide de l'activité en G6PD (« STANDARD G6PD ») pour la détection des patients déficitaires en comparaison avec la méthode enzymatique de référence. Ce dispositif est simple, rapide et performant. Les valeurs de sensibilité/spécificité du test rapide pour détecter les hommes et les femmes déficitaires sont respectivement de 100 % [89-100] /83 % [73-93] et 100 % [86-100] /90 % [83-97] (Lazrek *et al.* données non publiées). Le déploiement de ces tests capillaires pourrait permettre de débiter le traitement

Since February 2022, the HAS has issued an early access authorization (EAA) for primaquine, which does not have a marketing authorization, after the 2020 cohort ATU. This EAA is subject to compliance with a therapeutic use and data collection protocol (PUT-RD), which includes computerized administrative procedures for each prescription. Upon receipt of the G6PD activity, the prescriber submits the EAA request on a web platform, which requires a number of clinical and biological details. Each EAA request from a physician must be validated by the hospital pharmacist before primaquine can be dispensed. Drug orders involve iterative air deliveries with incompressible logistics time (export procedures, customs, transportation, etc.). for example, the deliveries of primaquine, were delayed by more than a month during the holiday season at the end of 2023 due to the prioritization of food deliveries. During the follow-up period, the prescriber must continue to follow the regulatory procedures and complete the clinico-biological data at D0, D7, D14 and a definitive treatment discontinuation form. Failure by prescribers to complete these forms has led to sanctions by the pharmaceutical company, drastically reducing primaquine supplies and delaying the introduction of radical treatment. At the instigation of the ARS, negotiations between the ANSM and the pharmaceutical laboratory led to a relaxation of the primaquine prescription procedures: the D7 and D14 forms no longer had to be completed and the sanctions were lifted.

Other solutions have been implemented in early 2024 to facilitate overall management:

- 1) The CHC laboratory has validated the implementation of the enzymatic reference technique for the determination of G6PD activity in the Cayenne laboratory in April 2024, which could provide same-day G6PD assay results.
- 2) The CNR paludisme of the Institut Pasteur de la Guyane has carried out a study to evaluate the performance of a rapid quantitative G6PD activity test ("STANDARD G6PD") for the detection of G6PD-deficient patients in comparison with the enzymatic reference method. The device is simple, fast and efficient. The sensitivity/specificity values of the rapid test for detecting deficient males and females are 100% [89-100]/83% [73-93] and 100% [86-100]/90% [83-97], respectively (Lazrek *et al.* unpublished data). The use of these capillary tests could allow the initiation of radical treatment at D0, in combination with chloroquine or ACT, even in remote areas, following the Brazilian recommendations [50] (Fig. 6 and Fig. 8). However, the

radical dès J0, concomitamment au traitement par chloroquine ou ACT, y compris dans des zones reculées, à l'instar des recommandations brésiliennes [50] (Fig. 6 et Fig. 8). L'usage de cette méthode de diagnostic rapide nécessitera cependant une formation approfondie et suivie de l'ensemble des acteurs du diagnostic, compte tenu des précautions à prendre pour atteindre ce niveau de performance.

3) Sous l'impulsion de l'ARS, une sécurisation du circuit d'acheminement du médicament vers la Guyane s'est organisée pour prioriser les commandes pharmaceutiques. Cette collaboration impliquant la Direction générale de la santé (DGS), le Centre opérationnel de régulation et de réponses aux urgences sanitaires et sociales (CORRUSS) et la Direction générale de l'aviation civile (DGAS) permet de minimiser les retards d'acheminement des médicaments.

Plusieurs leviers sont encore en attente et pourraient avoir des impacts significatifs sur la santé publique.

- L'AMM de la primaquine devrait ainsi être effective dans les mois à venir, ce qui diminuerait drastiquement les temps d'obtention du traitement radical (dès J0), et diminuerait les démarches administratives chronophages pour cliniciens et pharmaciens.
- Le dosage de l'activité en G6PD dès le diagnostic de paludisme aux urgences, pourrait raccourcir la durée avant l'instauration du traitement radical.
- Le raccourcissement de la durée du traitement par primaquine de 14 à 7 jours, mise en place dans de nombreux pays endémiques du paludisme (mais non retenu dans l'avis du HCSP de 2018), pourrait se discuter pour favoriser l'observance [36,50].
- La disponibilité de la tafenoquine - 8 aminoquinoléine en dose unique - pourrait également représenter un bénéfice majeur dans le parcours de soins en minimisant le temps de suivi et limitant le nombre de perdus de vue avant traitement radical [9,10,16]. Sa mise sur le marché en France ne semble pour l'instant pas à l'ordre du jour. Enfin, dans les zones d'endémies palustres à *P. vivax*, un dosage systématique du G6PD pourrait être réalisé à l'occasion d'un bilan chez toute personne habitant dans les zones géographiques à risque et notifié dans le dossier médical afin de faciliter la mise en place d'un traitement curatif en cas d'accès palustre (Fig. 8).

use of this rapid diagnostic method will require in-depth and continuous training for all those involved in diagnosis, given the precautions to be taken to achieve this level of performance.

3) At the instigation of the ARS, the transport route for medicines to French Guiana was secured in order to prioritize pharmaceutical orders. This collaboration, involving the Direction générale de la santé (DGS), the Centre opérationnel de régulation et de réponses aux urgences sanitaires et sociales (CORRUSS) and the Direction générale de l'aviation civile (DGAS), helps to minimize delays in the delivery of medicines.

Several levers remain to be pulled that could have a significant impact on public health.

- The AMM for primaquine is expected to be effective in the coming months, which would drastically reduce the time to radical treatment (as early as D0) and reduce time-consuming administrative procedures for clinicians and pharmacists.
- Measuring G6PD activity as soon as malaria is diagnosed in the emergency department could reduce the time to initiation of radical treatment.
- Shortening the duration of primaquine treatment from 14 to 7 days, which has been implemented in many malaria-endemic countries (but not retained in the 2018 HCSP opinion), could be discussed to promote compliance [36,50].
- The availability of single-dose tafenoquine -8-aminoquinoline- could also represent a major benefit in the care pathway by minimizing follow-up time and limiting the number of patients lost to follow-up before radical treatment [9,10,16]. Its marketing in France does not appear to be on the agenda at present.
- Finally, in malaria-endemic areas where *P. vivax* is endemic, a systematic G6PD assay could be performed as part of a medical examination for all people living in high-risk areas and recorded in their medical records to facilitate the implementation of curative treatment in the event of a malaria attack (Fig. 8).

### Contexte régional depuis 2023: évolution récente sur le plateau des Guyanes

L'évolution épidémiologique observée en Guyane entre 2023 et le premier trimestre de 2024 doit être interprétée dans le contexte régional et continental. En 2023, une importante épidémie s'est déclarée dans l'État brésilien frontalier de l'Amapá qui a particulièrement touché les municipalités de Calçoene (907 cas en 2022 vs 2 637 en 2023) et Oiapoque, ville frontière avec la Guyane (454 cas en 2022 vs 892 cas en 2023) [58]. Cette épidémie avait son épiceutre dans le district du Lourenço (Calçoene), secteur historique d'extraction légale et informelle d'or [50] (Fig. 1). Elle s'est caractérisée par une prépondérance de *P. vivax* qui représentait 95 % des cas notifiés [93]. À l'inverse, le Suriname a connu une année stable et une absence de transmission autochtone sur le territoire depuis 2021 [67].

À l'échelle amazonienne, voire continentale, deux autres phénomènes peuvent avoir influencé la dynamique épidémiologique guyanaise. D'une part, on a constaté des mouvements populationnels difficiles à quantifier, au départ des aires d'orpaillage illégal de la réserve amérindienne Yanomami située dans l'État brésilien du Roraima, ayant fait l'objet d'importantes opérations militaires en début d'année 2023 dans le cadre de la politique du Président Lula de renforcer la protection des populations autochtones [49,48]. Ces mouvements auraient contribué à disperser une population fortement touchée par *P. vivax* vers d'autres bassins d'orpaillage en Amazonie, parmi lesquels l'Amapá et la Guyane [20,54]. D'autre part, le phénomène climatique El Niño a touché l'ensemble du continent américain, se traduisant en Amazonie par une année exceptionnellement sèche et chaude [55,98], propice à la création de retenues d'eau, créant un environnement favorable à la multiplication vectorielle. On peut également évoquer un impact de l'arrêt des études interventionnelles sur les sites d'orpaillage tel que l'arrêt du projet Malakit en 2020 (distribution aux orpailleurs illégaux de kits d'autodiagnostic et d'autotraitement du paludisme [cf infra]) [23]. Ainsi, l'origine de l'épidémie de *P. vivax* actuelle en Guyane est probablement multifactorielle, et mériterait d'être étudiée plus avant.

### Regional context since 2023: recent developments on the Guiana Plateau

The epidemiological evolution observed in French Guiana between 2023 and the first quarter of 2024 must be interpreted in a regional and continental context. In 2023, a major epidemic broke out in the Brazilian border state of Amapá, particularly affecting the municipalities of Calçoene (907 cases in 2022 vs. 2,637 in 2023) and Oiapoque, the border town with French Guiana (454 cases in 2022 vs. 892 in 2023) [58]. The epidemic had its epicenter in the district of Lourenço (Calçoene), a historical area of legal and informal gold mining [50] (Fig. 1). It was characterized by a preponderance of *P. vivax*, which accounted for 95% of reported cases [93]. In contrast, Suriname had a stable year, with no indigenous transmission in the country since 2021 [67].

On an Amazonian or even continental scale, two other phenomena may have influenced the epidemiologic dynamics of malaria in French Guiana. On the one hand, there were population movements, difficult to quantify, from illegal gold-mining areas in the Yanomami Indian reserve in the Brazilian state of Roraima, which was the subject of major military operations in early 2003 as part of President Lula's policy to strengthen the protection of indigenous populations [49,48]. These movements are thought to have contributed to the dispersal of a population heavily affected by *P. vivax* to other gold-mining basins in Amazonia, including Amapá and French Guiana [20,54]. On the other hand, the El Niño climatic phenomenon affected the entire American continent, resulting in an exceptionally dry and hot year in Amazonia [55,98], which led to the formation of water reservoirs, creating an environment conducive to the reproduction of vectors. We could also mention the impact of the end of intervention studies in gold mining areas, such as the end of Malakit project in 2020 (distribution of malaria self-diagnosis and self-treatment kits to illegal gold miners [see below]) [23]. Thus, the origin of the current *P. vivax* epidemic in French Guiana is likely multifactorial and warrants further investigation.

## Gérer l'élimination et le risque de réintroduction

Avec la décroissance des cas de paludisme entre 2000 et 2022, la Guyane est entrée dans la phase d'élimination du paludisme (c'est-à-dire aucune transmission palustre autochtone pendant trois années consécutives). Cet objectif d'élimination vise, à la différence d'un programme de contrôle, à interrompre la transmission puis à empêcher sa réintroduction [59,96]. La route vers la certification OMS inclut trois grandes phases: 1) un dépistage et un traitement réactif des cas, des individus co-exposés et de leur environnement, 2) la détection et la réponse ciblée des populations considérées comme réservoir, et 3) la prévention du risque d'introduction ou de réintroduction par le dépistage de personnes provenant de zones endémiques aux points d'entrée du territoire [89,96,99]. Les zones frontalières de la Guyane restent très vulnérables au paludisme, du fait notamment de l'importante mobilité des populations et du contexte endémique régional global perpétuant les éventuelles transmissions [2,17,26,60,62,76,89]. Du fait des phénomènes épidémiques 2023-2024, l'objectif OMS d'élimination du paludisme pour 2025 en Guyane est compromis.

## Clinique

Les infections à *P. vivax* sont généralement décrites comme moins sévères que *P. falciparum*. Cependant, la fréquence des cas graves diffère selon les zones géographiques et les sensibilités aux antipaludiques, allant de 0,6% à 21% dans la littérature [36,45,63,70,88]. En Guyane, la proportion des infections sévères à *P. vivax* était estimée à 4% entre 2018 et 2020 [18]. L'épidémie actuelle semble présenter un profil légèrement différent. En effet, parmi les 371 cas de paludisme à *P. vivax* identifiés entre octobre 2023 et janvier 2024, 17% ont été hospitalisés (62/371) dans un des trois principaux hôpitaux de Guyane. Parmi les 34 patients hospitalisés au CHC, seize patients (47%) ont présenté au moins un facteur de gravité selon les critères OMS. On retrouvait en majorité des ictères (7), des détresses respiratoires (6) et des défaillances circulatoires (4). Parmi les 34 patients hospitalisés, 5 ont nécessité un transfert en réanimation (15%), 8 patients ont reçu un traitement par artesunate IV, mais aucun décès n'a été constaté [19]. Des compléments d'étude seront nécessaires pour mieux décrire ces éléments de gravité inattendus sur l'ensemble du territoire.

## Managing elimination and the risk of reintroduction

With the decline in malaria cases between 2000 and 2022, French Guiana has entered the malaria elimination phase (i.e., no indigenous malaria transmission for three consecutive years). In contrast to a control program, the goal of elimination is to interrupt transmission and then prevent reintroduction [59,96]. The pathway to WHO certification includes three main phases: 1) screening and reactive treatment of cases, co-exposed persons and their environment, 2) detection and targeted response of populations considered to be reservoirs, and 3) prevention of the risk of introduction or reintroduction by screening persons from endemic areas at points of entry into the territory [89,96,99]. The border areas of French Guiana remain highly vulnerable to malaria, particularly due to the high mobility of the population and the global regional endemic context that perpetuates possible transmissions [2,17,26,60,62,76,89]. The WHO goal of eliminating malaria in French Guiana by 2025 is in jeopardy because of epidemic phenomena in 2023-2024.

## Clinics

*Plasmodium vivax* infections are generally described as less severe than *P. falciparum* infections. However, the incidence of severe cases varies according to geographic area and sensitivity to antimalarial drug, ranging from 0.6% to 21% in the literature [36,45,63,70,88]. In French Guiana, the proportion of severe *P. vivax* infections has been estimated at 4% between 2018 and 2020 [18]. The current epidemic seems to have a slightly different profile.

Of the 371 cases of *P. vivax* malaria identified between October 2023 and January 2024, 17% (62/371) were hospitalized in one of the three main hospitals in Guyana. Of the 34 patients admitted to CHC, 16 (47%) presented with at least one WHO severity factor. The most common were jaundice (7), respiratory distress (6), and circulatory failure (4). Of the 34 patients hospitalized, 5 required transfer to the intensive care unit (15%), 8 were treated with intravenous artesunate; no deaths occurred [19]. Further studies will be needed to better describe these unexpected aspects of severity across the territory.

## Diagnostic parasitologique

### Méthodes diagnostiques

Tout patient présentant une fièvre sans point d'appel en Guyane doit systématiquement bénéficier d'une recherche de paludisme. Le diagnostic est réalisé au laboratoire et le résultat doit être rendu dans les deux heures suivant la réception de l'échantillon. Celui-ci se base sur les recommandations françaises associant une technique sensible (goutte épaisse ou biologie moléculaire) à un frottis mince sanguin, ou à défaut, un test de diagnostic rapide (TDR) associé à un frottis mince [86]. Le TDR principalement utilisé en Guyane est le Sd Bioline Antigen Pf/Pan (HRP2/pLDH). Sa sensibilité pour diagnostiquer *P. falciparum* est très bonne d'autant plus qu'aucune délétion HRP2 n'a été retrouvée à l'heure actuelle sur le plateau des Guyanes [10]. La sensibilité pour diagnostiquer *P. vivax* est décrite par l'OMS à 91,7 % nécessitant de répéter la recherche de paludisme sur un nouveau prélèvement en cas de forte suspicion clinique [87,97]. Dans les hôpitaux de proximité ou dans les CDPS, le TDR réalisé sur place permet d'entreprendre un traitement en cas de positivité sans attendre la microscopie. Chaque cas positif doit secondairement faire l'objet d'un envoi au laboratoire du CHC pour confirmation microscopique et détermination de la parasitémie, puis transmission au CNR paludisme.

### Utilisation hors-les-murs du TDR paludisme

Dans les zones éloignées des structures de soins, la confirmation diagnostique se complexifie. En effet, les TDR rentrent dans le cadre de la biologie délocalisée et devraient donc être confirmés par un biologiste. Cependant, l'arrêté dérogatoire propre au territoire guyanais du 1<sup>er</sup> décembre 2016 (révisé en avril 2024), a permis de simplifier la prise en charge en donnant au TDR paludisme le statut de test rapide d'orientation diagnostique (TROD). Aussi, après une formation spécifique et habilitation, les IDE et le personnel relevant de structures de soins ou de prévention, peuvent réaliser les examens de détection antigénique du paludisme dans les lieux éloignés de tout laboratoire de biologie médicale de Guyane [57].

## Parasitologic Diagnosis

### Diagnostic methods

Every patient presenting with fever in French Guiana should be systematically tested for malaria. The diagnosis is made in the laboratory and the result must be available within two hours of receipt of the sample. This is based on the French recommendations to combine a sensitive technique (thick smear or molecular biology) with a thin smear or, failing that, a rapid diagnostic test (RDT) combined with a thin smear [86]. The RDT mainly used in French Guiana is the Sd Bioline Pf/Pan (HRP2/pLDH) antigen. Its sensitivity for diagnosing *P. falciparum* is very good, especially since no HRP2 deletion has been found on the Guyana Plateau [10]. The sensitivity for the diagnosis of *P. vivax* is reported by the WHO to be 91.7%, requiring the malaria test to be repeated on a new sample in cases of high clinical suspicion [87,97]. In local hospitals or CDPSs, on-site RDT allows treatment to be initiated on a positive result without waiting for microscopy. Each positive case must then be sent to the CHC laboratory for microscopic confirmation and determination of parasitaemia, and then referred to the CNR Malaria.

### Off-site use of malaria RDTs

In areas far from health facilities, diagnostic confirmation becomes more complex. RDTs fall within the scope of off-site biology and should therefore be confirmed by a biologist. However, the derogation decree specific to French Guiana of December 1, 2016 (revised in April 2024) has made it possible to simplify management by giving the malaria RDT the status of a rapid diagnostic orientation test (TROD). Thus, after specific training and accreditation, IDEs and staff of health or prevention structures can carry out malaria antigen detection tests in locations far from any medical biology laboratory in French Guiana [57].

**Dépistage actif par PCR ultrasensible**

La PCR ultrasensible est quant à elle utilisée dans le cadre du dépistage actif (Reactive Test and Treat) chez des patients asymptomatiques dans des situations épidémiques particulières. Il s'agit de réaliser une PCR à toute personne résidant dans une zone identifiée « à risque » (par une évaluation collégiale) et de procéder au traitement des individus positifs (Fig. 3). Ces dépistages actifs sont coordonnés par l'ARS, et la PCR est réalisée par le CNR à l'IPG. Le dernier en date a eu lieu en février-mars 2024 dans le village amérindien de Favard (village de la commune de Roura). Sur 138 habitants dépistés, 11 patients étaient symptomatiques et positifs en

**Active screening with ultrasensitive PCR**

Ultrasensitive PCR is used for active screening (Reactive Test and Treat) of asymptomatic patients in specific epidemic situations. This involves performing PCR on everyone living in an area identified as "at risk" (by peer assessment) and treating positive individuals (Fig. 3). This active screening is coordinated by the ARS and the PCR is performed by the CNR at the IPG. The most recent screening took place in February-March 2024 in the Amerindian village of Favard (part of the municipality of Roura). Of the 138 inhabitants screened, 11 patients were symptomatic and RDT positive (8%). Four asymptomatic patients were detected by PCR and were referred for treatment.

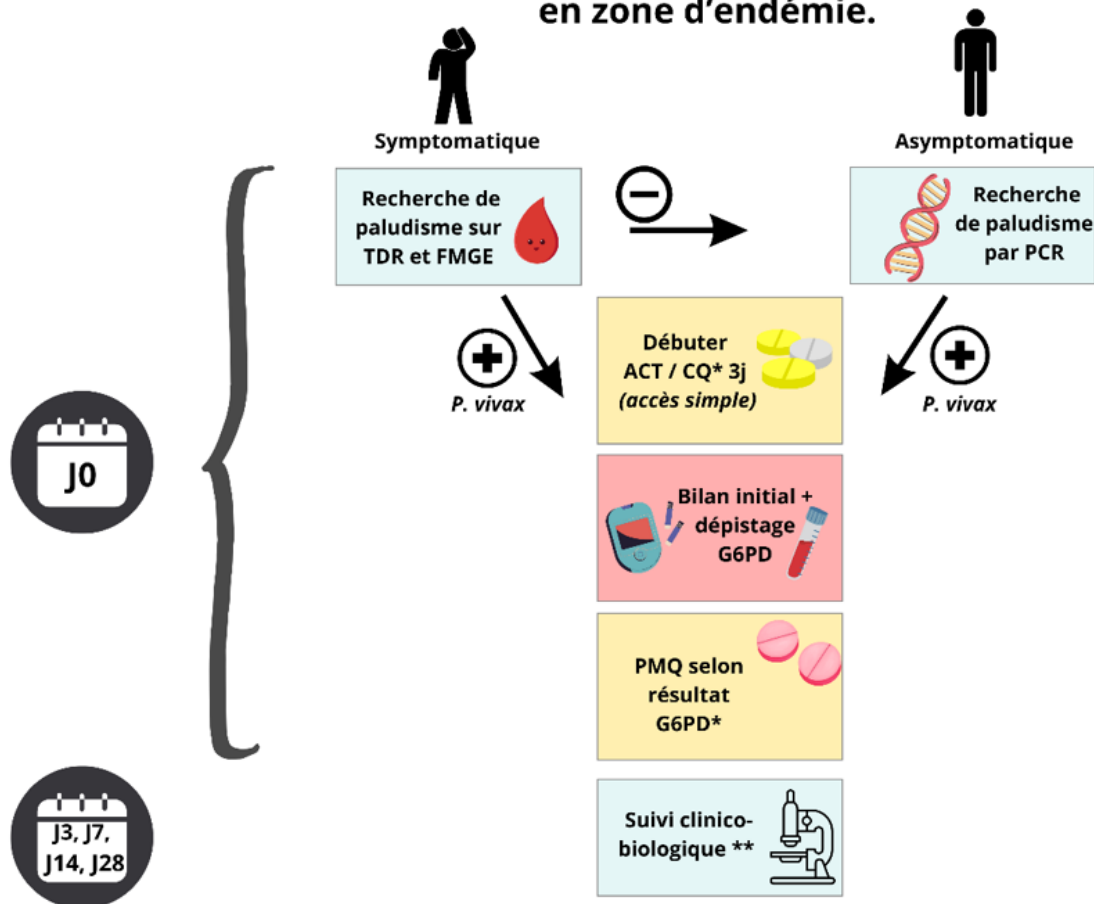
**Stratégie de dépistage actif en contexte d'élimination du paludisme à *P. vivax* en zone d'endémie.**

Figure 3: Stratégie de dépistage actif mise en œuvre en Guyane

TDR: Test de dépistage rapide; FMGE: Frottis mince goutte épaisse; PCR: Réaction de polymérisation en chaîne; ACT: Thérapies combinées à base d'artémisinine; CQ: Chloroquine; G6PD: Glucose-6-phosphate déshydrogénase; PMQ: Primaquine; J: Jour

\* en l'absence de contre-indication

\*\* adapté au contexte et à l'éloignement géographique

Voir en annexe la traduction de la figure: "Figure 3: Active screening strategy implemented in French Guiana", page 35)

TDR (8%). Quatre patients asymptomatiques ont pu être dépistés par PCR motivant la mise en place d'un traitement. L'objectif final est de traiter immédiatement l'ensemble des cas diagnostiqués au décours des dépistages actifs pour limiter au plus vite la transmission du paludisme.

The ultimate goal is to immediately treat all cases diagnosed during active screening in order to reduce malaria transmission as quickly as possible.

## Traitement

### Traitement de l'accès à *P. falciparum*

La prise en charge des accès palustres à *P. falciparum* s'appuie sur les recommandations nationales et internationales, avec un traitement par arteméther-luméfántrine (20 mg/120 mg, 4 comprimés à H0, H8, H24, H36, H48, H60 chez l'adulte) en l'absence de critères de sévérité, ou par artésunate IV si des critères de sévérité sont présents [30] (Fig. 4 et Fig. 5). Comme recommandé par le HCSP face à l'objectif d'élimination du paludisme, les patients atteints de *P. falciparum* devraient recevoir une dose unique de primaquine (0,25 mg/kg) à visée «altruiste» pour son action anti-gamétocytaire afin de réduire la transmission du parasite aux anophèles vecteurs [5,38].

## Treatment

### Treatment of *P. falciparum* attacks

Treatment of *P. falciparum* malaria is based on national and international recommendations, with artemether-lumefantrine (20 mg/120 mg, 4 tablets at H0, H8, H24, H36, H48, H60 in adults) in the absence of severity criteria, or artesunate IV if severity criteria are present [30] (Fig. 4 and Fig. 5). As recommended by the HCSP in view of the goal of malaria elimination, patients with *P. falciparum* should receive a single dose of primaquine (0.25 mg/kg) for "altruistic" purposes, *i.e.* its anti-gametocytic effect in reducing parasite transmission to *Anopheles* vectors [5,38]. The arsinimol-piperazine combination, widely used in France, was used in FAG in the late 2010s. Its

### Prise en charge d'un accès simple à *P. falciparum*.

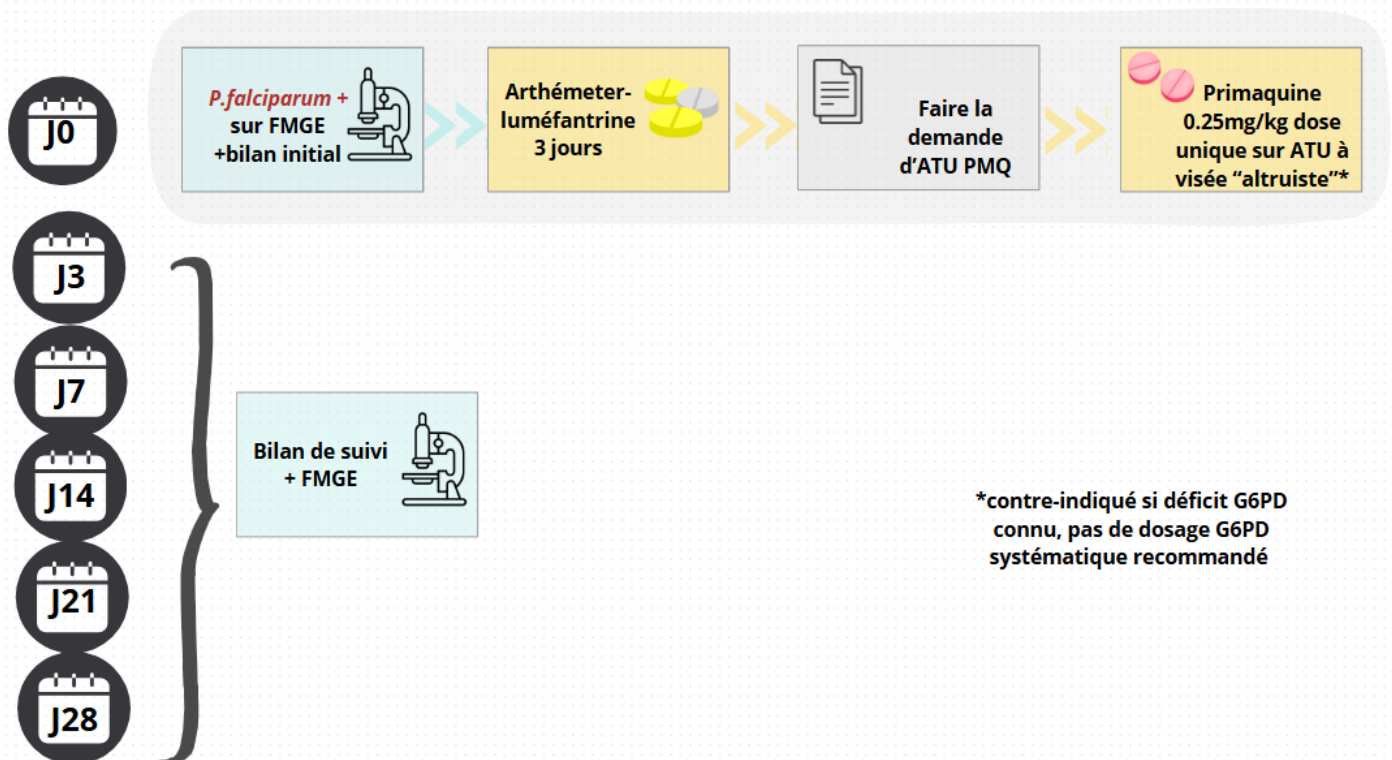


Figure 4: Propositions de prise en charge d'un accès simple à *P. falciparum* en zone d'endémie  
FMGE: Frottis mince goutte épaisse; PMQ: Primaquine; J: Jour

Voir en annexe la traduction de la figure: "Figure 4: Suggestions for the management of simple access to *P. falciparum* in endemic areas", page 36

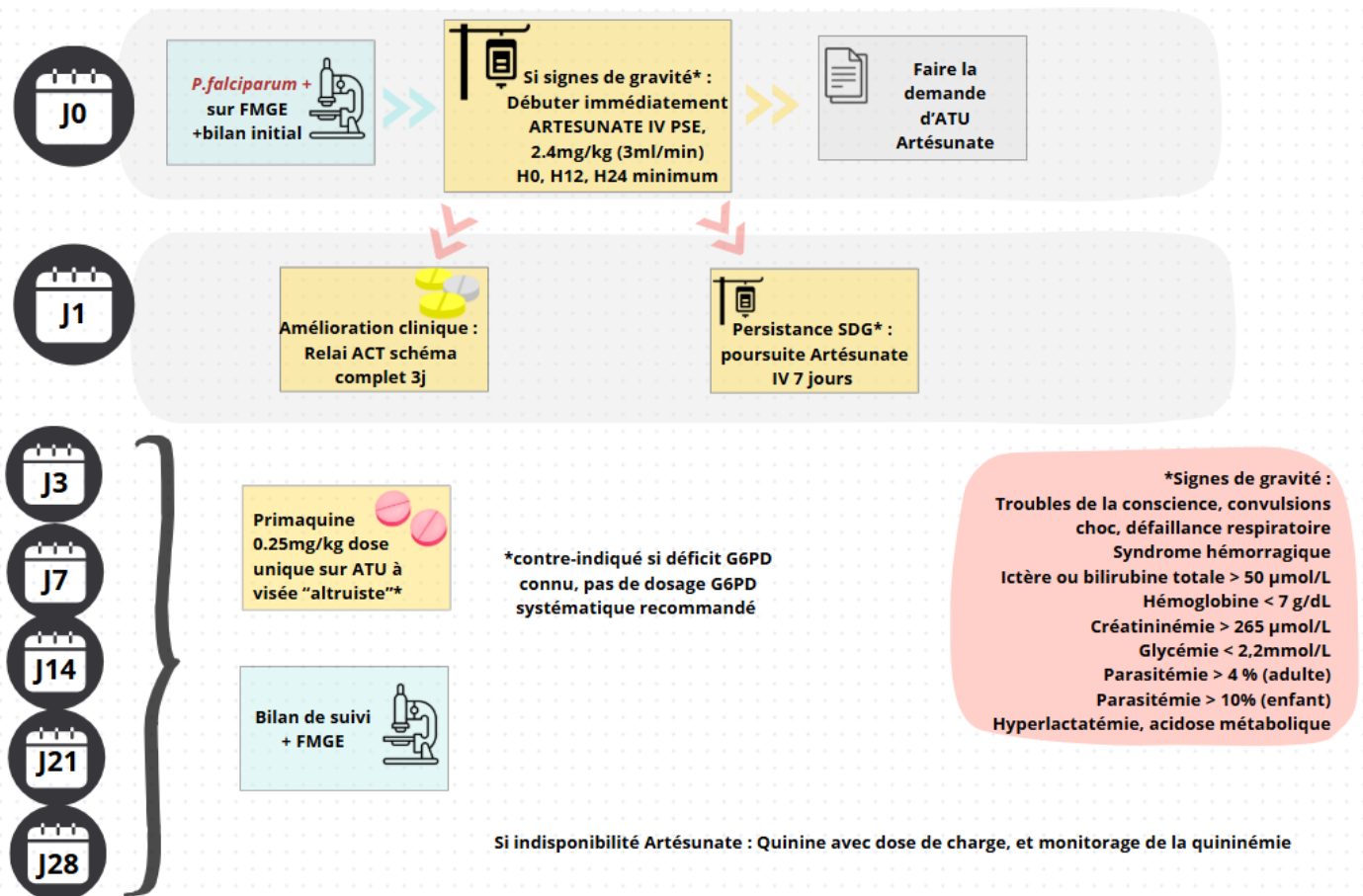
Prise en charge d'un accès grave à *P. falciparum*.

Figure 5 : Propositions de prise en charge d'un accès grave à *P. falciparum* en zone d'endémie  
 FMGE: Frottis mince goutte épaisse; ACT: Thérapies combinées à base d'artémisinine; G6PD: Glucose-6-phosphate déshydrogénase; ATU: Autorisation temporaire d'utilisation; PMQ: Primaquine; SDG: Signes de gravité; PSE: Pousse-seringue électrique; J: Jour

Voir en annexe la traduction de la figure: "Figure 5: Suggested management of severe *P. falciparum* infection in endemic areas", page 37

L'association arténimol-pipéraquline largement utilisée dans l'Hexagone, a été déployée fin des années 2010 dans les FAG. Son utilisation a été suspendue suite à l'identification de nombreux échecs thérapeutiques liés à la proportion non négligeable de *P. falciparum* résistants à la pipéraquline sur le plateau des Guyanes [32]. Bien que très peu utilisée dans le système de soins, la résistance à la pipéraquline a pu être sélectionnée via l'utilisation massive en automédication par les orpailleurs du plateau des Guyanes depuis le début des années 2000 [24].

use was suspended following the identification of numerous treatment failures related to the non-negligible proportion of piperaquine-resistant *P. falciparum* on the Guyana Plateau [32]. Although not widely used in the health care system, piperaquine resistance may have been selected through massive self-medication by gold miners on the Guyana Plateau since the early 2000<sup>s</sup> [24].

### Traitement de l'accès à *P. vivax*

Les accès palustres à *P. vivax* étaient jusqu'à récemment traités par chloroquine à la dose de 25 mg/kg sur 3 jours (J1: 10 mg/kg/j - J2: 10 mg/kg/j - J3: 5 mg/kg/j). La fin de sa commercialisation en 2022 a nécessité de modifier les protocoles. Ainsi, l'artéméther-luméfántrine (20 mg/120 mg) est actuellement utilisé à la même posologie que pour les accès à *P. falciparum* [29,30] (Fig. 6 et Fig. 7). Ce changement de paradigme paraît avoir des conséquences en termes d'observance et d'échecs thérapeutiques. Pour rappel, un échec thérapeutique est actuellement défini par Santé publique France comme un deuxième accès survenant dans les trois semaines suivant l'accès précédent [79].

En effet, parmi 59 militaires traités par ACT, 61 % (36/59) ont subi un 2<sup>e</sup> accès – majoritairement dans le premier mois – alors qu'ils ne se seraient pas réexposés sur la période (19 % d'échecs thérapeutiques, 81 % de reviviscences). Les rechutes surviennent précocement : 27 jours en médiane chez les patients suivis en maladies infectieuses, alors qu'elles survenaient 63 jours en médiane dans la même population traitée par chloroquine, en 2018-2020 [18]. À noter également plusieurs reviviscences après un traitement bien conduit chez des patients initialement traités par ACT (Données non publiées).

Pour faire face à la crise sanitaire actuelle et suite à l'arrêt de la commercialisation de la chloroquine, l'ARS de Guyane a obtenu sa mise à disposition sous le statut d'autorisation d'accès compassionnel (AAC). La chloroquine est en effet une molécule majeure du fait de son efficacité sur les accès à *P. vivax*, de la diminution potentielle du risque d'échecs thérapeutiques et de reviviscence et de son effet synergique avec la primaquine [3,16,35,46,74]. Elle est ainsi disponible à la pharmacie hospitalière après remplissage des feuillets réglementaires. Le retour d'une AMM pour la chloroquine est urgent afin de pouvoir disposer de ce traitement sur l'ensemble du territoire (y compris en médecine de ville et dans les zones isolées) et de pouvoir l'administrer sans délai.

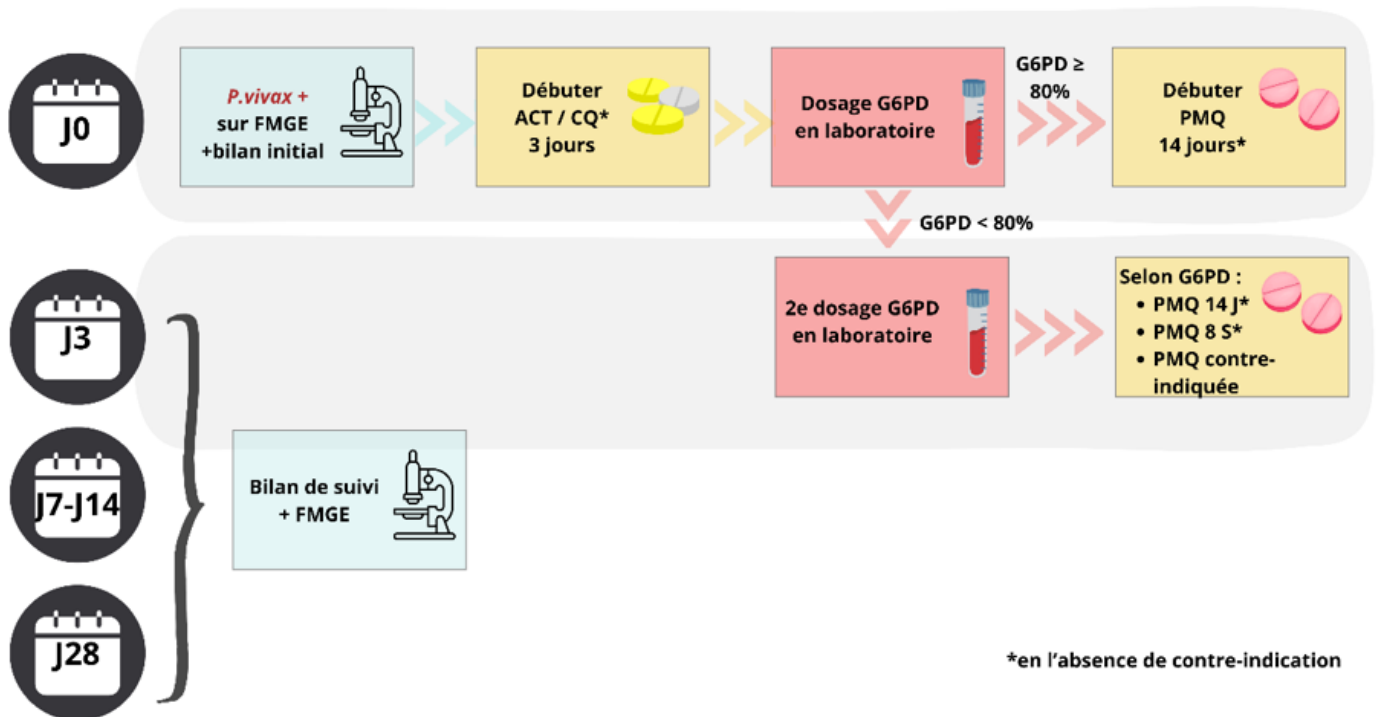
### Treatment of *P. vivax* attacks

Until recently, *P. vivax* malaria attacks were treated with chloroquine at a dose of 25 mg/kg over 3 days (D1: 10 mg/kg/d - D2: 10 mg/kg/d - D3: 5 mg/kg/d). The end of its commercialization in 2022 has necessitated changes in protocols. For example, artemether-lumefantrine (20 mg/120 mg) is currently used at the same dose as for *P. falciparum* attacks [29,30] (Fig. 6 and Fig. 7). This paradigm shift appears to have implications for compliance and treatment failure. As a reminder, treatment failure is currently defined by Santé publique France as a second attack within three weeks of the previous attack [79].

Of 59 soldiers treated with ACT, 61% (36/59) had a second attack, mostly within the first month, although they would not have been re-exposed during this period (19% treatment failure, 81% relapse). Relapses occur early: a median of 27 days in infectious disease patients compared to a median of 63 days in the same population treated with chloroquine in 2018-2020 [18]. Also of note are several relapses after well-managed treatment in patients initially treated with ACT (unpublished data).

In response to the current health crisis, and following the discontinuation of chloroquine marketing, Guyana's ARS has obtained its availability under compassionate access authorization (CAA) status. Chloroquine is an important molecule because of its efficacy against *P. vivax* attacks, its potential to reduce the risk of treatment failure and revival, and its synergistic effect with primaquine [3,16,35,46,74]. It is therefore available from the hospital pharmacy after completion of the regulatory forms. Chloroquine urgently needs to be relicensed so that it can be made available nationwide (including in outpatient clinics and remote areas) and administered without delay.

### Prise en charge d'un accès simple à *P. vivax* dans le système de soins.



### Prise en charge d'un accès simple à *P. vivax* en contexte éloigné du système de soins.

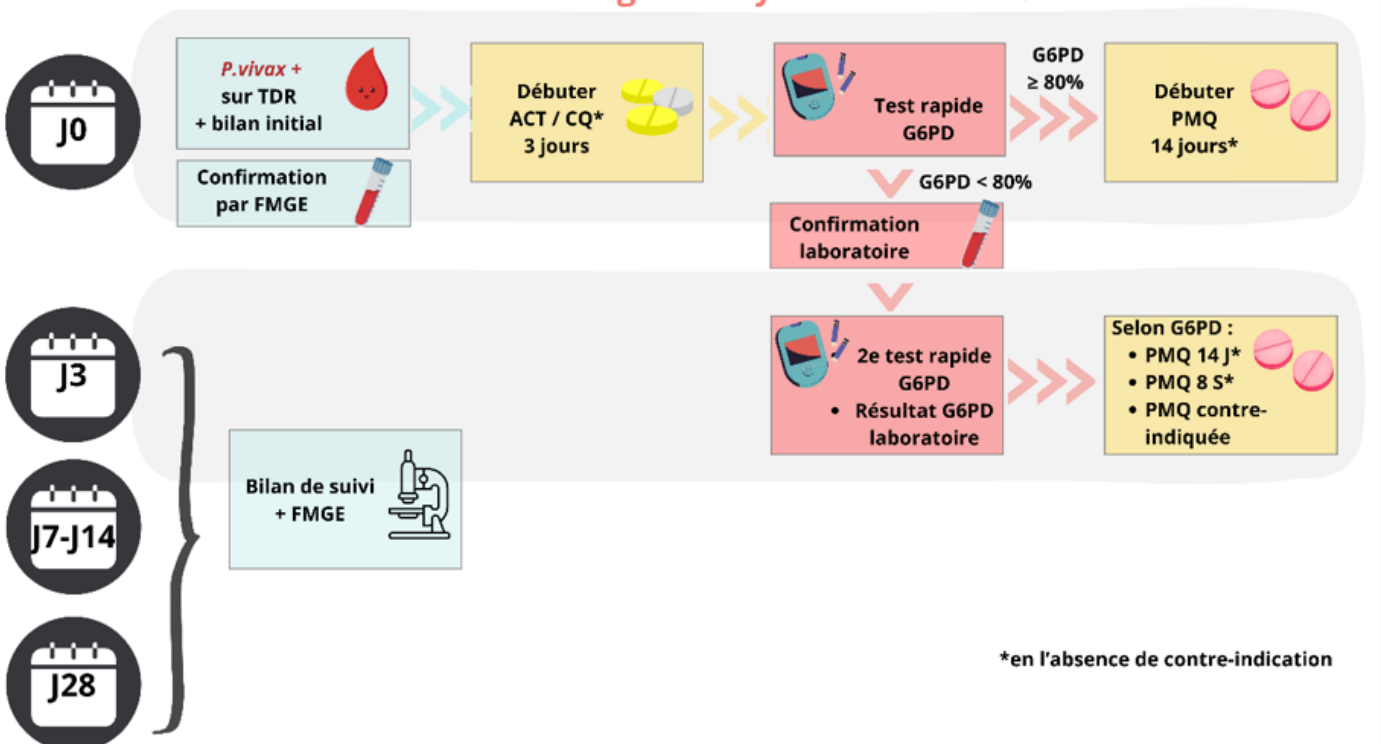


Figure 6 : Propositions de prise en charge d'un accès simple à *P. vivax* en zone d'endémie, en fonction de l'accès au système de soin

TDR: Test de dépistage rapide; FMGE: Frottis mince goutte épaisse; ACT: Thérapies combinées à base d'artémisinine; CQ: Chloroquine; G6PD: Glucose-6-phosphate déshydrogénase; PMQ: Primaquine; J: Jour  
Voir en annexe la traduction de la figure: "Figure 6: Suggested management of simple access to *P. vivax* in endemic areas, according to access to the healthcare system", page 38

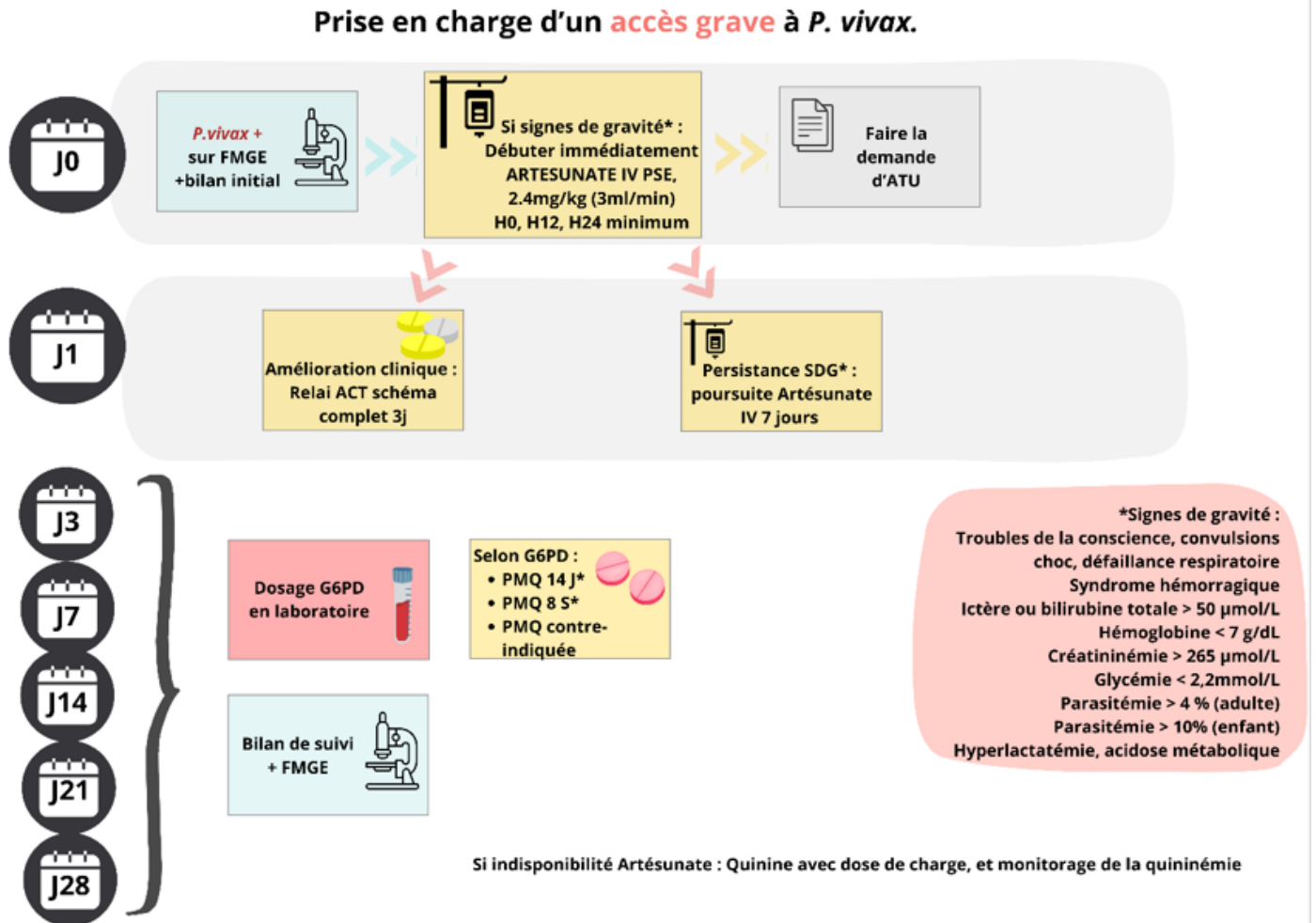


Figure 7 : Propositions de prise en charge d'un accès grave à *P. vivax* en zone d'endémie

FMGE : Frottis mince goutte épaisse ; ACT : Thérapies combinées à base d'artémisinine ; G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase ; ATU : Autorisation temporaire d'utilisation ; PMQ : Primaquine ; SDG : Signes de gravité ; PSE : Pousse-seringue électrique ; J : Jour

Voir en annexe la traduction de la figure : "Figure 7: Suggested management of severe *P. vivax* infection in endemic areas", page 39

### Traitement radical

*Plasmodium vivax* produit des hypnozoïtes hépatiques pouvant être responsables de reviviscences quelques semaines à quelques mois après le traitement par schizonticide. Pour les éradiquer efficacement et prévenir les reviviscences, on utilise un traitement radical par une 8-aminoquinoléine, dont seule la primaquine est disponible en France. La primaquine peut être responsable d'anémie hémolytique en cas de déficit sévère en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). Un dosage de l'activité en G6PD est donc recommandé par l'OMS et requis par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) avant toute prescription. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) préconise de doser l'activité G6PD à J14 du début de l'accès palustre, pour s'éloigner de l'hémolyse initiale qui pourrait surestimer le dosage en G6PD. Cependant, le suivi du traitement radical en Guyane fait face à un nombre important de perdus de vue, conduisant à des reviviscences répétées,

### Radical treatment

*Plasmodium vivax* produces hepatic hypnozoites that can reappear a few weeks to a few months after treatment with a schizonticide. To effectively eradicate them and prevent relapses, radical treatment with an 8-aminoquinoline is used, of which only primaquine is available in France. Primaquine can cause hemolytic anemia in severe glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. G6PD activity testing is therefore recommended by the WHO and required by the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) before prescribing primaquine. The French High Council of Public Health (HCSP) recommends measuring G6PD activity on day 14 of the malaria attack to avoid initial hemolysis, which could overestimate G6PD levels. However, radical treatment follow-up in French Guiana faces a large number of patients who are lost to follow-up, leading to repeated

pouvant perpétuer les chaînes de transmission. Pour illustrer, sur 113 accès palustres étudiés entre 2018 et 2020 au CHC, le temps médian entre le traitement par chloroquine ou ACT et celui par primaquine était de 28 jours. Sur les 113 accès palustres, 30 patients (27 %) ont été perdus de vue avant traitement par primaquine et 40 patients (35 %) ont subi au moins une reviviscence [18]. C'est dans ce cadre qu'a été étudiée la possibilité de réaliser des dosages précoces en G6PD (dès le diagnostic de paludisme). Cette étude rétrospective ne retrouvait pas de variations dans l'activité de la G6PD entre l'initiation du traitement et J28: aucun patient classé à la phase initiale comme non déficitaire en G6PD n'était retrouvé déficitaire à J14. Au contraire, elle mettait en évidence des cas de faux positif: patients faussement déficitaires en G6PD à la phase initiale, finalement normalisés au cours du suivi. Ceci suggérerait la possibilité de doser précocement l'activité en G6PD au cours d'un accès à *P. vivax* et de reconstruire ce dosage en cas de déficit initial [18].

Au début de l'épidémie palustre de 2023 en Guyane, des obligations administratives et des difficultés logistiques (Encadré 1) se sont ajoutées aux difficultés de suivi déjà présentes, retardant considérablement la mise en place du traitement radical. C'est dans ce contexte et suite aux récentes données rassurantes de la littérature [13,18,52] que le dosage précoce de l'activité en G6PD a été mis en place, sous couvert d'une information détaillée au patient et d'un suivi clinico-biologique rapproché (Fig. 6). Plusieurs autres leviers d'optimisation diagnostique et thérapeutique sont encore en attente et pourraient avoir des impacts significatifs sur la santé publique (Encadré 1, Fig. 8, Fig. 9). En Guyane, comme en Amérique du Sud, la prévalence du déficit en G6PD est faible, <2% [11,18]. Le dosage de G6PD est exprimé en unités d'enzyme par gramme d'hémoglobine (U/g Hb). L'interprétation de l'activité G6PD se fait quant à elle en pourcentage. Le clinicien doit donc déduire l'activité en pourcentage, en fonction de la norme donnée par chaque laboratoire. Par exemple, selon les normes actuellement utilisées par le laboratoire Biomnis qui traite les prélèvements en Guyane, l'activité à 100 % de la G6PD correspond à la valeur seuil de normalité donnée par le laboratoire de 10 U/g Hb (donc 8 U/g Hb - 80 %, 3 U/g Hb - 30 %, 1 U/g Hb - 10 %). Le schéma posologique de primaquine selon l'activité G6PD en fonction des recommandations du HCSP est décrit dans la Figure 10.

relapses that can perpetuate transmission chains. To illustrate, of 113 malaria attacks studied at CHC between 2018 and 2020, the median time between treatment with chloroquine or ACT and primaquine was 28 days. Of the 113 malaria attacks, 30 patients (27%) were lost to follow-up before primaquine treatment, and 40 patients (35%) experienced at least one relapse [18].

In this context, the possibility of performing early G6PD assays (as soon as malaria was diagnosed) was investigated. This retrospective study found no variations in G6PD activity between the start of treatment and D28: no patient classified as G6PD deficient at baseline was found to be deficient at D14. On the contrary, it highlighted cases of false positives: patients falsely classified as G6PD deficient at baseline, who eventually normalized during follow-up. This would suggest the possibility of measuring G6PD activity early in the course of a *P. vivax* attack and rechecking the assay in case of initial deficiency [18].

At the onset of the 2023 malaria epidemic in French Guiana, administrative obligations and logistical difficulties (Box 1) added to the already existing surveillance difficulties and significantly delayed the implementation of radical treatment. In this context, and in the light of recent reassuring data in the literature [13,18,52], early G6PD testing with detailed patient information and close clinical-biological follow-up was introduced (Fig. 6). Several other levers for diagnostic and therapeutic optimization are still pending and could have a significant impact on public health (Box 1, Fig. 8, Fig. 9). In French Guiana, as in South America, the prevalence of G6PD deficiency is low, <2% [11,18]. The G6PD assay is expressed in units of enzyme per gram of hemoglobin (U/g Hb). G6PD activity is interpreted as a percentage. Therefore, the clinician must derive the percentage activity according to the standard of each laboratory. For example, according to the standards currently used by the Biomnis laboratory processing samples in French Guiana, 100% G6PD activity corresponds to the laboratory's cut-off value of 10 U/g Hb (i.e. 8 U/g Hb - 80%, 3 U/g Hb - 30%, 1 U/g Hb - 10%). The primaquine dosage schedule according to G6PD activity and HCSP recommendations is shown in Figure 10.

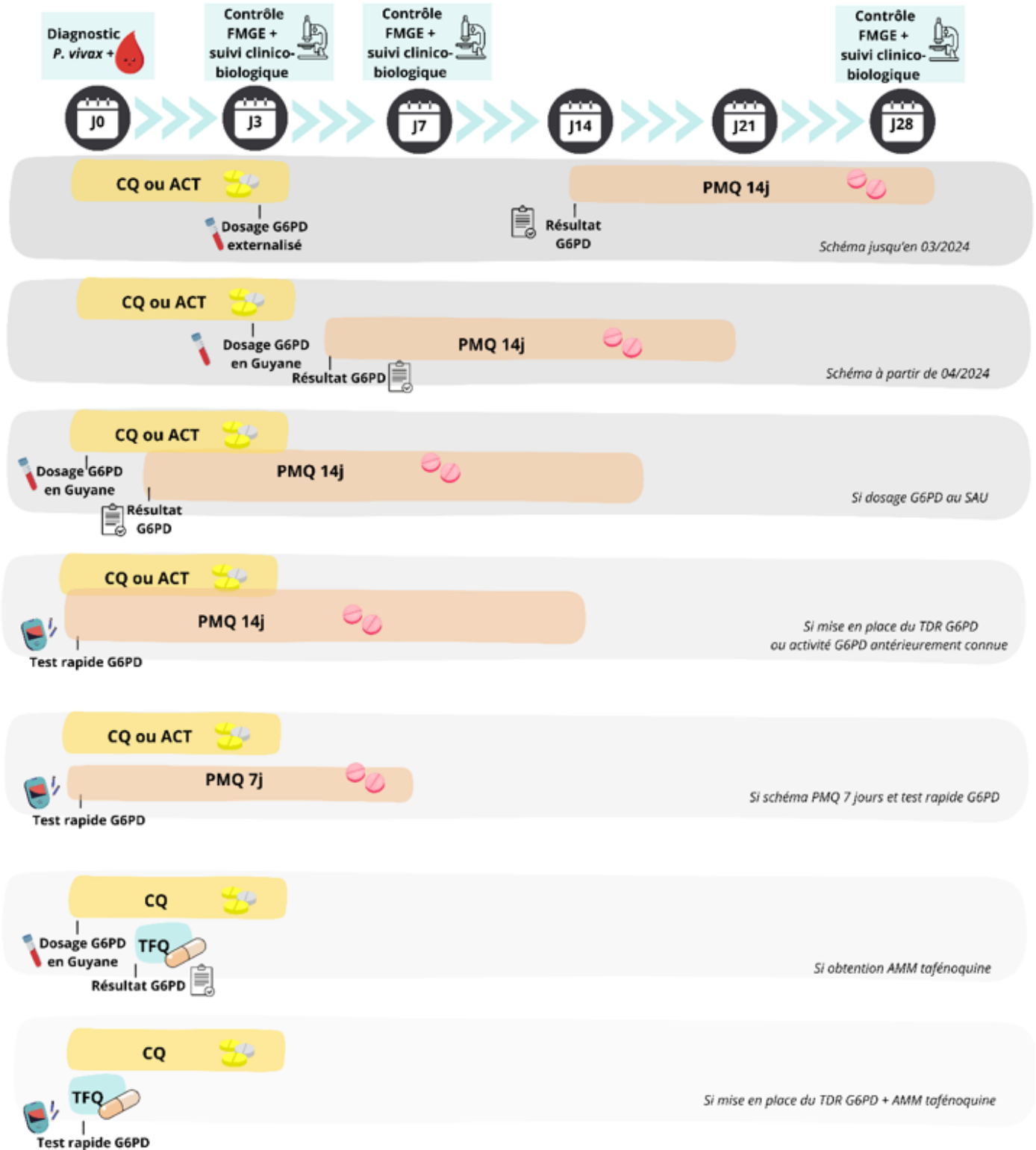


Figure 8 : Propositions de différents schémas diagnostiques et thérapeutiques de prise en charge des accès à *P. vivax* en Guyane  
 FMGE: Frottis mince goutte épaisse ; ACT: Associations thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine ;  
 CQ: Chloroquine ; G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase ; PMQ: Primaquine ; TFN : Tafénoquine ;  
 AMM: Autorisation de mise sur le marché ; TDR: Test de dépistage rapide ; SAU: Service d'accueil des urgences  
 Voir en annexe la traduction de la figure : "Figure 8: Proposed diagnostic and therapeutic regimens for the management of *P. vivax* infections in French Guiana", page 40

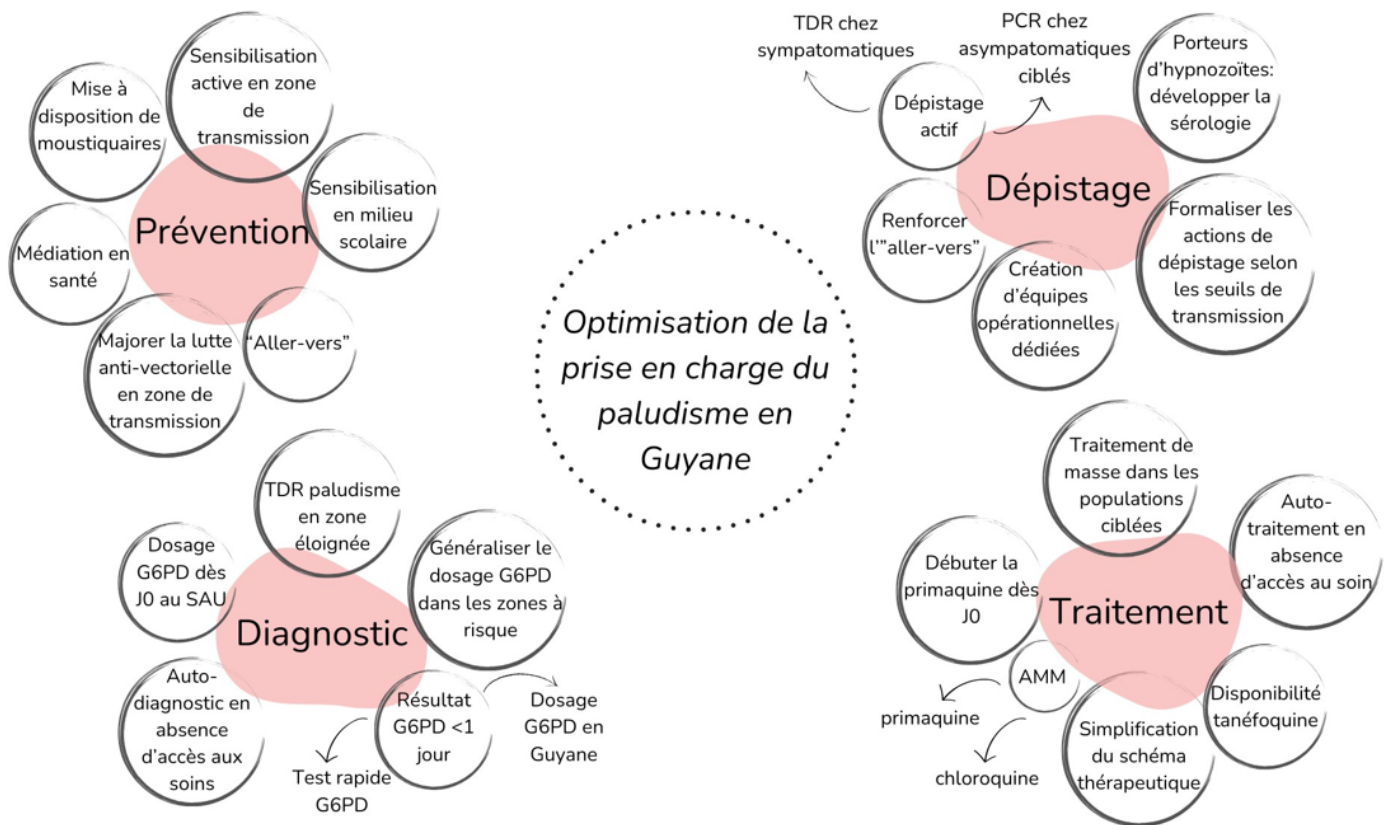


Figure 9 : Leviers d'optimisation de la prise en charge du paludisme pour atteindre l'élimination, face aux enjeux du territoire

Voir en annexe la traduction de la figure : "Figure 9: Levers for optimizing malaria management to achieve elimination, considering the challenges in the region", page 41

### Prise en charge sur le littoral

Le diagnostic et l'initiation du traitement initial (ACT ou CQ) dans le cadre d'accès palustres à *P. vivax* sur le littoral sont souvent réalisés au service d'accueil des urgences ou en médecine de ville. Les patients sont adressés en consultation de maladies infectieuses à J3 pour la suite de la prise en charge : dosage de l'activité en G6PD, instauration de la primaquine et suivi régulier jusqu'en fin de traitement – J14 de primaquine – (Fig. 8). L'organisation actuelle retarde le dosage en G6PD à J3 et donc le traitement radical. Un protocole avec dosage de la G6PD dès les urgences est à discuter en cas d'accès à *P. vivax* pour optimiser le traitement radical.

### Prise en charge dans les communes isolées

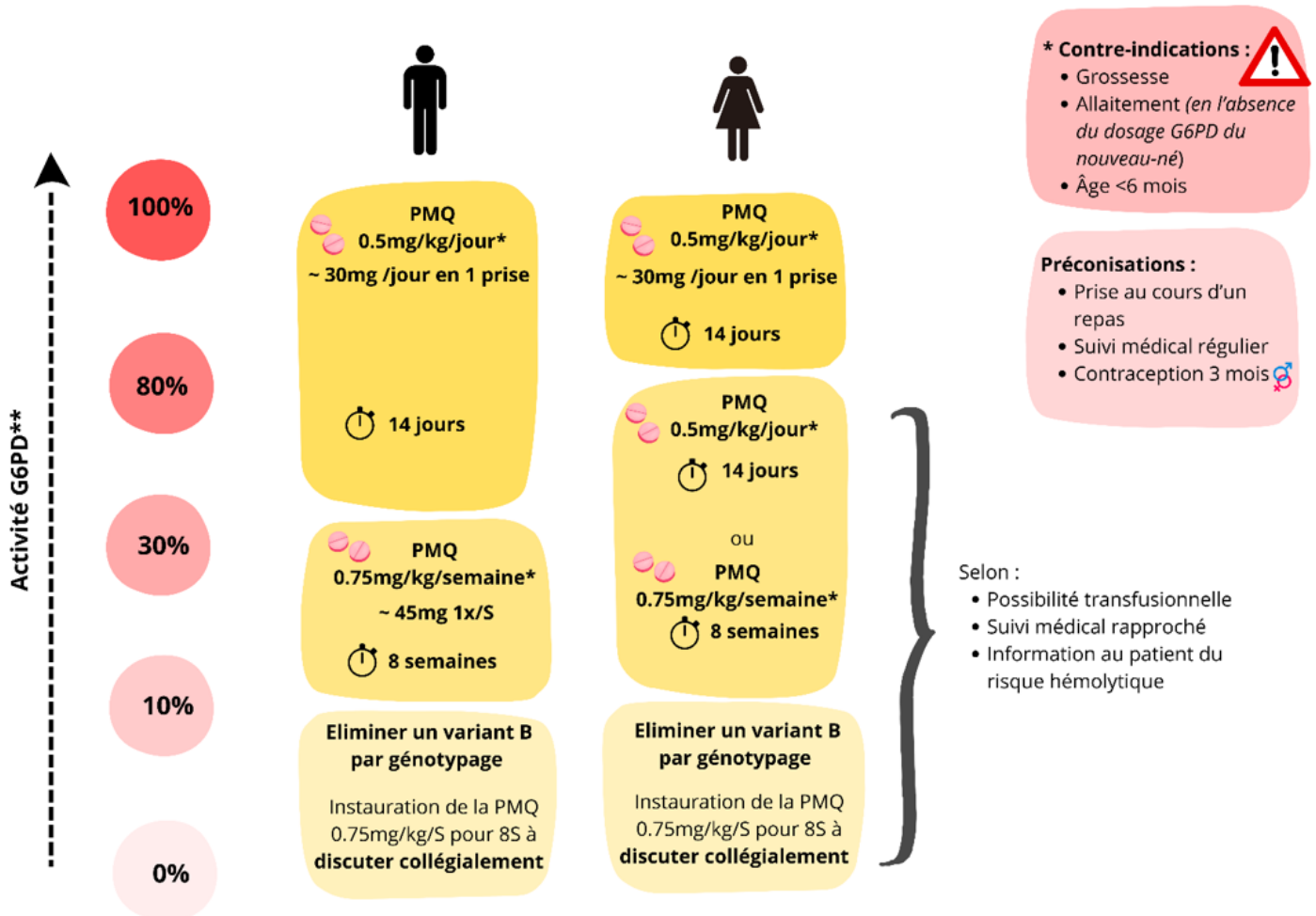
La prise en charge du paludisme dans les communes de l'intérieur fait face à l'isolement de leurs populations. Les patients peuvent mettre plusieurs heures ou jours de pirogue ou de quad pour rejoindre le centre de santé, complexifiant le suivi médical [14,85]. À cela s'ajoutent les difficultés d'accès au traitement radical (Encadré 1),

### Coastal management

Diagnosis and initiation of first-line treatment (ACT or CQ) for *P. vivax* malaria attacks on the coast are often made in emergency departments or outpatient clinics. Patients are referred to the Infectious Diseases Department on D3 for further management: G6PD testing, initiation of primaquine, and regular follow-up until the end of treatment –D14 of primaquine– (Fig. 8). The current organization delays the G6PD assay to D3 and thus the radical treatment. In the case of *P. vivax* infection, a protocol with G6PD dosing already in the emergency department should be discussed in order to optimize radical treatment.

### Management in remote communities

Malaria management in inland communities is complicated by the isolation of the population. Patients may travel several hours or days by pirogue or quad bike to reach the health center, making medical follow-up more complex [14,85]. In addition, there are difficulties in accessing radical treatment (Box 1), difficulties in contacting patients after treatment (use of foreign



\*\*à interpréter en fonction des normes du laboratoire

Figure 10: Traitement radical d'un accès simple à *P. vivax* chez l'adulte en fonction de l'activité G6PD selon les recommandations du HCSP 2018 [4,39,99]

G6PD: Glucose-6-phosphate déshydrogénase; PMQ: Primaquine; U: Unité; Hb: Hémoglobine

\*\* Exemple: si norme G6PD du laboratoire = 10 U/g Hb: G6PD 10 U/g Hb = 100% d'activité G6PD;

G6PD 8 U/g Hb = 80% d'activité G6PD; G6PD 3 U/g Hb = 30% d'activité G6PD;

G6PD 1 U/g Hb = 10% d'activité G6PD.

Voir en annexe la traduction de la figure: "Figure 10: Radical treatment of a single *P. vivax* episode in adults based on G6PD activity according to HCSP 2018 recommendations [4,39,99]", page 42

les difficultés à joindre les patients une fois le traitement réceptionné (utilisation de numéros de téléphone étrangers, réseau téléphonique incertain...) et les enjeux logistiques. Les pirogues ou les avions reliant les CDPS au littoral ont des rotations parfois hebdomadaires. Leur régularité est assujettie aux conditions climatiques (niveaux d'eaux fluviales, conditions de vol) ou organisationnelles (faillite récente du transporteur aérien intra-Guyane, grèves aériennes, etc.). Ainsi, malgré l'intervention des médiateurs en santé chargés d'aller vers les patients, l'ensemble de ces difficultés conduisent à de multiples pertes de vues et à une très faible couverture par primaquine [34]. Il reste possible que ces pertes de vue soient finalement traitées au Brésil ou au Suriname du fait d'importants mouvements

phone numbers, insecure phone network...), and logistical challenges. The pirogues or planes that connect the CDPS to the coast sometimes operate on a weekly basis. Their regularity depends on climatic conditions (river levels, flight conditions) or organizational factors (recent bankruptcy of the intra-Guyanese airline, airline strikes, etc.). Thus, despite the intervention of health mediators tasked with reaching out to patients, all these difficulties lead to multiple missed appointments and very low primaquine coverage [34]. It remains possible that these visual impairments will eventually be treated in Brazil or Suriname due to large cross-border population movements, but this remains uncertain and unquantifiable. CDPSs also suffer from a lack of human resources and high turnover of medical and paramedical

populationnels transfrontaliers, mais ceci reste incertain et non quantifiable. Les CDPS souffrent également d'un manque de ressources humaines et d'un important *turn over* des équipes médicales et paramédicales, ce qui complique la continuité du parcours de soins [15]. La complexité réside aussi dans la formation de ces professionnels de santé – non-infectiologues, souvent issus de l'Hexagone – qui doivent comprendre dans un temps record les spécificités des communautés qu'ils rencontrent et les particularités des différentes épidémies rencontrées.

### Place de la chimioprophylaxie

Bien qu'elle soit encore mentionnée par le HCSP et les recommandations de la SPILF, la chimioprophylaxie contre le paludisme lors d'un voyage en Amérique du Sud est limitée à quelques exceptions [86]. En effet, le bénéfice-risque de la chimioprophylaxie en zone de faible risque de transmission à *P. falciparum* est le plus souvent défavorable. Les situations qui pourraient la justifier comprennent les déplacements dans des zones à risque, les situations d'isolement en forêt et les conditions de séjour particulières (par exemple, les militaires intervenant en forêt). Ces informations sont régulièrement mises à jour sur le site de l'ARS Guyane qui publie la carte du risque du paludisme en Guyane coordonnée par SpF [7,29].

### Interventions à l'échelle individuelle et collective

Dans un contexte d'élimination, la simple gestion des cas de paludisme identifiés par la surveillance passive (personnes recherchant du soin dans le contexte de symptômes) n'est pas suffisante. La mise en place d'interventions proactives dans les poches récentes de transmission est nécessaire pour l'interruption de la transmission. Dans ce paragraphe, nous décrivons des expériences guyanaises ainsi que quelques perspectives d'actions potentiellement pertinentes dans l'avenir pour la lutte contre le paludisme dans la région (Fig. 8).

### Médiation en santé et « aller-vers »

Les équipes mobiles de santé publique en commune (EMSPEC) du CHC ont été créées en 2019 suite à l'intérêt observé lors de l'étude PALUSTOP (cf. infra) et de l'épidémie de paludisme à Saint-Georges de l'Oyapock en 2017. Ces équipes ont pour but de répondre aux besoins de santé publique des populations des communes

teams, which complicates continuity of care [15]. The complexity also lies in the training of these health professionals –non-infectiologists, often from France– who have to understand in record time the specific characteristics of the communities they encounter and the peculiarities of the various epidemics they face.

### The role of chemoprophylaxis

Although it is still mentioned in the HCSP and SPILF recommendations, chemoprophylaxis against malaria for travel to South America is limited with few exceptions [86]. In fact, the risk-benefit ratio of chemoprophylaxis is generally unfavorable in areas with a low risk of *P. falciparum* transmission. Situations that may justify chemoprophylaxis include travel to high-risk areas, isolation in the forest, and special living conditions (e.g., military personnel working in the forest). This information is regularly updated on the website of ARS Guyane, which publishes a malaria risk map for French Guiana coordinated by SpF [7,29].

### Individual and collective interventions

In an elimination context, it is not enough to simply manage malaria cases identified through passive surveillance (people seeking care for symptoms). Proactive interventions in recent transmission areas are needed to interrupt transmission. In this section, we describe some of Guyana's experiences, as well as some perspectives on interventions that may be relevant in the future for malaria control in the region (Fig. 8).

### Health education and outreach

CHC's mobile community public health teams (EMSPEC) were created in 2019, following the interest observed during the PALUSTOP study (see below) and the malaria epidemic in Saint-Georges de l'Oyapock in 2017. The aim of these teams is to meet the public health needs of people living in the interior of the country, and they are

de l'intérieur et sont rattachées aux hôpitaux de proximité et aux CDPS [34,85]. Chaque équipe est constituée de binômes médiateur(s)-infirmier(s) et elle est coordonnée par un trinôme médecin(s)-infirmier(s). La médiation en santé est placée au cœur des actions de promotion et de prévention grâce aux médiateurs issus des communautés qui adaptent les actions aux besoins et aux cultures locaux. L'EMSPEC a un rôle pivot dans la lutte contre le paludisme grâce à sa démarche d'« aller-vers » et d'interventions « hors les murs ». Dès lors qu'un patient présente un accès palustre, les équipes le rencontrent à domicile, réalisent l'enquête autour du cas, insistent sur l'importance du suivi, distribuent des moustiquaires imprégnées d'insecticide (fournies par l'ARS) quand elles sont disponibles, et accompagnent le patient tout au long du parcours de soins. Elles sensibilisent aussi de manière globale sur le paludisme et la lutte antivectorielle *via* des stands ou des maraudes et participent à la réduction des inégalités sociales et territoriales sur des sujets variés. Face à la nouvelle répartition géographique des cas – et sous l'impulsion de l'ARS –, quatre binômes infirmier-médiateur devraient renforcer cette approche au sein de la Croix-Rouge française et du CHC au niveau du secteur littoral et dans les populations d'orpailleurs: sensibilisation, dépistage par TDR *in situ*, orientation vers le parcours de soin, distribution de moustiquaires, etc.

### Dépistage et traitement des personnes considérées à risque dans les populations ciblées

Face à la situation épidémiologique à Saint-Georges de l'Oyapock en 2017, il a été mis en place un dépistage de masse en population générale lors de l'étude PALUSTOP. Ce projet innovant a permis d'évaluer une stratégie de dépistage et de traitement en étudiant le portage du paludisme (symptomatique et asymptomatique) par PCR chez une cohorte de plus de 1 200 personnes suivies pendant plus d'un an [62]. Cette étude a permis d'analyser l'intérêt des différents outils diagnostic, sérologie, TDR et PCR. Alors que les TDR manquaient de sensibilité pour détecter *P. vivax* lors de dépistage actif (9,9 % des 91 cas positifs en PCR détectés par les TDR), leur association à de nouveaux outils (PCR ou sérologie) semblait pertinente dans une stratégie d'élimination [60,91]. En effet, si le TDR est suffisamment sensible pour détecter les patients symptomatiques, sa sensibilité est diminuée dans les formes pauci ou asymptomatiques, notamment en cas de faible parasitaémie [90]. Cette stratégie

attached to local hospitals and CDPSs [34,85]. Each team consists of pairs of mediators and nurses, coordinated by a trio of doctors and nurses. Health mediation is placed at the heart of promotion and prevention activities, thanks to community mediators who adapt activities to local needs and cultures. EMSPEC plays a key role in the fight against malaria thanks to its “out-reach” approach and “out-of-home” interventions. As soon as a patient presents with a malaria attack, the teams meet him or her at home, investigate the case, stress the importance of follow-up, distribute insecticide-treated bed nets (provided by ARS) if available, and accompany the patient throughout the course of treatment. They also raise general awareness about malaria and vector control through booths and outreach campaigns, helping to reduce social and territorial inequalities on a variety of issues. In view of the new geographical distribution of cases, and under the impetus of the ARS, four nurse-mediator pairs are to reinforce this approach within the French Red Cross and the CHC in the coastal sector and among gold panners: awareness raising, *in situ* RDT screening, referral to the care pathway, distribution of bed nets, etc.

### Screening and treatment of people considered at risk in target populations

In response to the epidemiological situation in Saint-Georges de l'Oyapock in 2017, mass screening of the general population was conducted as part of the PALUSTOP study. This innovative project evaluated a screening and treatment strategy by studying malaria carriage (symptomatic and asymptomatic) by PCR in a cohort of more than 1,200 people followed for more than one year [62]. This study analyzed the value of different diagnostic tools: serology, RDTs and PCR. While RDTs lacked sensitivity in detecting *P. vivax* in active screening (9.9% of 91 PCR-positive cases detected by RDT), their combination with new tools (PCR or serology) seemed relevant in an elimination strategy [60,91]. While RDT is sufficiently sensitive to detect symptomatic patients, its sensitivity is low in pauci or asymptomatic forms, especially in cases of low parasitaemia [90]. This strategy of mass screening and treatment could be repeated in the current epidemic context. This study made it possible to spatialize the risk of malaria on the outskirts of this cross-border

de dépistage de masse et de traitement pourrait être amenée à être répétée dans le contexte épidémique actuel. Cette étude a permis de spatialiser le risque de paludisme à la périphérie de ce village transfrontalier [62] et d'identifier certains profils à risque (jeunes Amérindiens) ou facteurs de risques (activités d'exploitation forestière, voyages en zone amérindienne brésilienne) [62,89]. Ces résultats ont souligné l'importance de coordonner les efforts de lutte transfrontalière et ont motivé la création d'un système de surveillance épidémiologique entre la Guyane et le Brésil [76]. Une analyse ethno-pharmacologique et une enquête sur les connaissances et les pratiques ont révélé d'importantes disparités entre les groupes ethniques, ce qui implique de personnaliser les outils de prévention et de prise en soin, en menant des actions participatives et en impliquant des médiateurs en santé communautaires [33,61,66]. Le dépistage actif par PCR autour des cas fait partie des stratégies d'intervention déployées par l'ARS suite à des signaux épidémiologiques ou alertes sanitaires. Ce modèle interventionnel, appuyé par l'OMS dans ses grandes lignes, a été mis en œuvre pour la première fois – en dehors du contexte de recherche – en 2023 en Guyane. Il nécessite une collaboration étroite entre l'ARS, l'équipe mobile paludisme de la CRF (créée en avril 2024 et constituée d'une coordinatrice de projets, d'un infirmier(e) et de médiateurs), les médecins du CHC ou CHK, le laboratoire du CHC, le CNR paludisme de l'IPG et les médiateurs en santé (EMSPEC ou bénévoles de l'association DAAC). Ce modèle est actuellement déployé de façon hebdomadaire sur un des sites de repli d'une zone orpaillée proche de Kourou, lieu de transit important de populations reculées et fortement impactées par le paludisme. En pratique, les personnes symptomatiques et positives en TDR sont traitées immédiatement par ACT et primaquine après avoir bénéficié d'un TDR G6PD pour éliminer un éventuel déficit. Le diagnostic est confirmé *a posteriori* par frottis et goutte épaisse. Le dépistage actif par PCR est proposé aux personnes négatives en TDR et vivant dans un périmètre proche des cas positifs ou aux personnes ayant eu un lien avec l'orpaillage dans les 12 derniers mois; le traitement est organisé en cas de positivité. Un suivi clinique et biologique hebdomadaire est réalisé sur site pour tous les patients sous primaquine (Fig. 3). Cette intervention a permis de dépister de nombreux cas de paludisme et doit être évaluée pour permettre d'organiser sa pérennité et d'affiner la balance coût-bénéfice [31,96].

village [62] and to identify specific risk profiles (young Amerindians) or risk factors (logging activities, travel to Brazilian Amerindian areas) [62,89]. These findings underscored the importance of coordinating cross-border control efforts and prompted the creation of an epidemiologic surveillance system between French Guiana and Brazil [76]. Ethno-pharmacological analyses and a survey of knowledge and practices have revealed major disparities between ethnic groups, implying the need to personalize prevention and care tools through participatory actions and the involvement of community health mediators [33,61,66].

Active PCR screening around cases is one of the intervention strategies used by the ARS in response to epidemiological signals or health alerts. This intervention model, widely supported by the WHO, was implemented for the first time outside the research context in 2023 in French Guiana. It requires close collaboration between the ARS, the CRF malaria mobile team (created in April 2024 and composed of a project coordinator, a nurse and mediators), the CHC or CHK doctors, the CHC laboratory, the IPG malaria CNR and health mediators (EMSPEC or volunteers from the DAAC association). This model is currently used on a weekly basis at one of the fallback sites in a goldfield near Kourou, an important transit area for remote populations heavily affected by malaria. In practice, symptomatic and RDT-positive individuals are immediately treated with ACT and primaquine after undergoing G6PD RDT to rule out any deficiency. Diagnosis is confirmed *a posteriori* by swab and thick drop. Active PCR screening is offered to RDT-negative persons living in the vicinity of positive cases or who have been associated with gold panning in the past 12 months, and treatment is organized if positive. Weekly clinical and biological follow-up is carried out on site for all patients receiving primaquine (Fig. 3). This intervention has detected many cases of malaria and needs to be evaluated to organize its sustainability and refine the cost-benefit ratio [31,96].

However, while the acute phases of malaria attacks are easily detected, no biological test can detect the carriage of dormant forms (hypnozoites). This is the main obstacle to the elimination of *P. vivax*. As a result, recently infected individuals at risk of relapse may escape mass screening by RDT, PCR or microscopy. Mass treatment strategies (targeted or non-targeted) may be relevant for elimination, but they must be weighed against the contraindications of radical treatment [40,44,68]. Alternative interventions could be considered in

Néanmoins, si les phases aiguës de l'accès palustre sont facilement dépistées, aucun test biologique ne permet de détecter le portage de formes dormantes (hypnozoïtes). Ceci constitue le principal écueil à l'élimination du *P. vivax*. De fait, des personnes récemment infectées et à risque de reviviscences peuvent échapper aux dépistages de masse par TDR, PCR ou microscopie. Des stratégies de traitement de masse (ciblées ou non) pourraient sembler pertinentes en vue de l'élimination, mais elles sont à contrebalancer avec les contre-indications du traitement radical [40,44,68]. Des interventions alternatives pourraient être considérées dans le contexte guyanais dans le cadre de travaux de recherche ou dans celui d'actions incluses dans le programme d'élimination. Le traitement basé sur un test sérologique pourrait être une option. Ces tests sérologiques permettraient d'identifier des infections récentes (<9 mois) et seraient un reflet du portage d'hypnozoïtes en contexte de faible transmission [46]. L'association à un test diagnostique tel que la PCR serait probablement nécessaire pour ne pas méconnaître une forme aiguë [91].

### Interventions innovantes pour les patients difficiles à atteindre

Les stratégies classiques de contrôle du paludisme ne peuvent être mises en œuvre directement auprès de la population travaillant sur les sites d'orpaillage clandestin en raison de contraintes logistiques (éloignement des sites jusqu'à cinq jours de pirogue et/ou de marche), réglementaires (seul un professionnel de santé peut réaliser un test diagnostique et il en manque sur le territoire), sécuritaires, etc. [26]. Un projet innovant a évalué une stratégie renversant le dogme soignant-soigné, basée sur la distribution de kits d'auto-diagnostic et d'auto-traitement du paludisme. Les kits étaient distribués aux orpailleurs après une formation à leur bonne utilisation par des médiateurs sur les lieux de passage transfrontaliers, et non pas directement sur les sites d'orpaillage. Ce projet appelé Malakit a permis la distribution de plus de 4 700 kits à plus de 3 700 personnes entre 2018 et 2020. Le recours au test diagnostique avec un traitement par ACT a augmenté de 54,2 % à 68,1 % ( $p = 0,011$ ) et le kit était correctement utilisé dans 71,7 % (65,8-77,7) des cas [23]. Ce projet a permis d'accélérer la diminution de l'incidence et de la prévalence du paludisme dans cette population, notamment concernant l'espèce *P. falciparum* [47]. Pour lutter contre *P. vivax* à présent prédominant, cette approche a été adaptée et mise en œuvre depuis 2023. Le projet Curema consiste

the Guyanese context, either as part of research or as part of interventions included in the elimination program. Treatment based on serologic testing could be an option. These serologic tests could identify recent infections (<9 months) and reflect hypnozoite carriage in a context of low transmission [46]. The combination with a diagnostic test such as PCR would probably be necessary in order not to miss an acute form [91].

### Innovative interventions for hard-to-reach patients

Conventional malaria control strategies cannot be implemented directly with the population working on clandestine gold mining sites due to logistical constraints (sites are up to five days away by pirogue and/or on foot), regulatory constraints (only a health professional can perform a diagnostic test and there is a shortage of them in the area), security constraints, etc. [26]. One innovative project evaluated a strategy that overturned the caregiver-patient dogma based on the distribution of malaria self-diagnosis and self-treatment kits. The kits were distributed to gold miners after training in their proper use by facilitators at border crossings, rather than directly at the gold mining sites. The Malakit project will distribute more than 4,700 kits to more than 3,700 people between 2018 and 2020. Use of the diagnostic test with ACT treatment increased from 54.2% to 68.1% ( $p = 0.011$ ), and the kit was used correctly in 71.7% (65.8-77.7) of cases [23]. This project has contributed to an accelerated reduction in the incidence and prevalence of malaria in this population, particularly with regard to *P. falciparum* species [47]. This approach has been adapted and implemented since 2023 to combat the now predominant *P. vivax*. Today, the Curema project involves the distribution of kits containing a presumptive antiretroviral treatment

aujourd'hui à distribuer des kits contenant un traitement présomptif anti-reviviscence aux personnes potentiellement porteuses d'hypnozoïtes [77]. Après un test rapide G6PD et un test de grossesse chez les femmes, les personnes incluses reçoivent primaquine ou tafénoquine avec un suivi des évènements indésirables (Fig. 11). Ces projets innovants sont d'intérêt pour d'autres régions du monde avec des problématiques similaires. Ils sont appelés à être exportés vers d'autres régions endémiques tels que l'Inde, le Sénégal ou le Brésil. Dans notre région, la pérennisation de ces actions en tant qu'intervention de santé publique sous l'égide de l'ARS est en cours, en partenariat avec les CDPS et les associations impliquées dans la médiation et ce, en dehors du cadre de la recherche.

### La lutte antivectorielle (LAV)

Chaque diagnostic de paludisme conduit à une notification auprès du service de la Direction de la démoustication et des actions sanitaires (DDAS) de la Collectivité territoriale de Guyane (CTG). Celle-ci a pour missions la surveillance entomologique et la LAV.

La surveillance entomologique est continue *via* des prélèvements périodiques des gîtes larvaires pour *An. darlingi*. (Fig. 1). Ces gîtes peuvent être variés: bassins, canaux, criques, savanes inondées, marécages, berges de cours d'eau, etc. En cas de détection de larves au sein des gîtes, un traitement par le *Bacillus thuringiensis israelensis* (BTI) – bactérie utilisée comme agent de lutte biologique – est réalisé dans le but de réduire la densité vectorielle.

La LAV, quant à elle, comprend essentiellement l'association des moustiquaires imprégnées d'insecticide (gérées par l'ARS) et la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent (à base de pyrèthrine) intra et/ou extra-domiciliaire [95]. La LAV est déclenchée:

- immédiatement en cas de signalement d'un cas de paludisme à proximité d'un gîte larvaire déjà sous surveillance active;
- ou après enquête épidémiologique par la DDAS sur le lieu présumé de contamination lors d'un signalement d'un cas à distance d'un gîte larvaire connu. Le délai médian entre le diagnostic de paludisme et la démoustication est de 14 jours et comprend un délai de 7 jours pour les notifications des cas à la CTG, puis de 6 jours supplémentaires pour la réalisation de l'enquête épidémiologique.

Les pulvérisations à base de pyrèthrine sont

to individuals potentially carrying hypnozoites [77]. After a rapid G6PD test and a pregnancy test in women, those enrolled receive primaquine or tafenoquine, with follow-up for adverse events (Fig. 11). These innovative projects are of interest to other regions of the world with similar problems. They are likely to be exported to other endemic regions such as India, Senegal and Brazil. In our region, these initiatives are currently being developed as public health interventions under the auspices of the ARS, in partnership with CDPSs and associations involved in mediation, outside the framework of research.

### Vector control (VC)

Any diagnosis of malaria leads to the notification of the Department of Mosquito Control and Sanitary Action (DDAS) of the Territorial Collectivity of French Guiana (CTG). This department is responsible for entomological surveillance and VC.

Entomological surveillance is continuous, with periodic sampling of *An. darlingi* breeding sites (Fig. 1). These sites can be varied: ponds, canals, streams, flooded savannahs, swamps, river banks, etc. When larvae are detected at breeding sites, they are treated with *Bacillus thuringiensis israelensis* (BTI) – bacteria used as a biological control agent – to reduce vector density.

VC is essentially a combination of insecticide-impregnated bed nets (managed by ARS) and intra- and/or extra-domiciliary residual insecticide spraying (pyrethroid-based) [95]. VC is triggered:

- immediately when a case of malaria is reported in the vicinity of a breeding site already under active surveillance;
- or after an epidemiological investigation by the DDAS at the suspected site of contamination, if a case is reported at a distance from a known larval breeding site. The median time between diagnosis of malaria and mosquito control is 14 days, including 7 days for case reporting to the CTG and a further 6 days for epidemiologic investigation.

Pyrethroid-based spraying is carried out in and around the patient's home: the perimeter depends on the area (urban or peri-urban) and the epidemiological survey. Preventive spraying can also be carried out in areas where vectors are present but contamination has not been reported, particularly

## Prise en charge d'un accès simple à *P. vivax* pour les patients difficiles à atteindre.

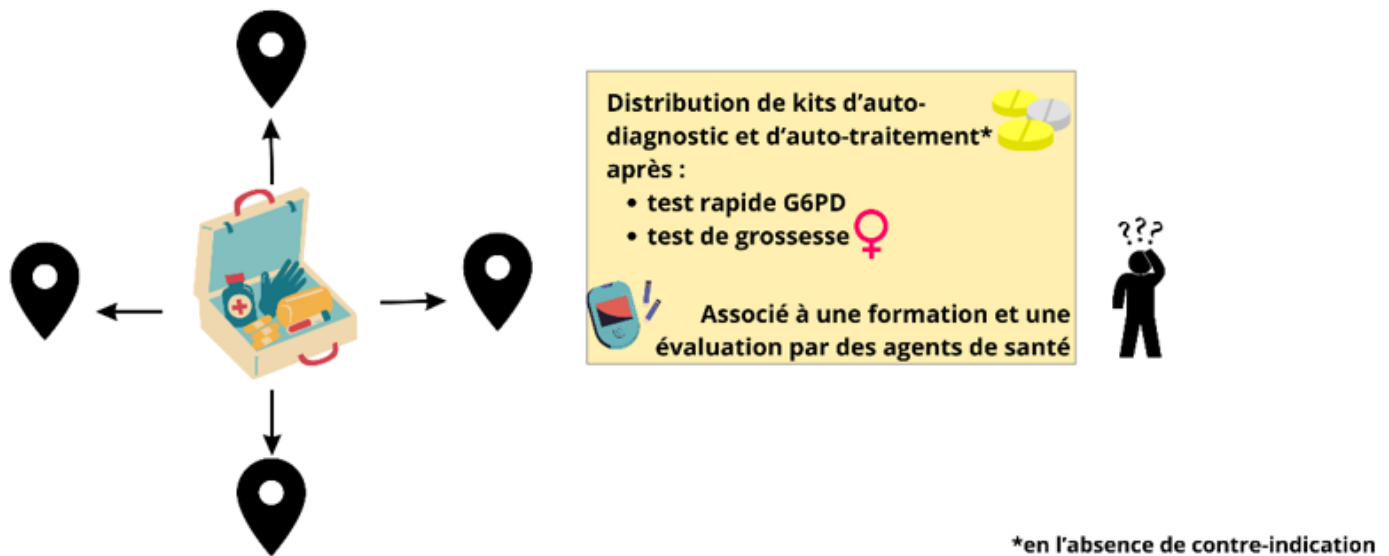


Figure 11 : Propositions de prise en charge d'un accès simple à *P. vivax* en zone d'endémie, pour les patients difficiles à atteindre

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

"Figure 11: Suggested management of simple access to *P. vivax* in endemic areas, for hard-to-reach patients", page 43

réalisées au domicile du patient et aux alentours : le périmètre dépend de la zone (urbaine ou périurbaine) et de l'enquête épidémiologique. De plus, des pulvérisations préventives peuvent être effectuées dans les zones de présence de vecteurs mais sans contamination encore déclarée, notamment à proximité des voies de navigation utilisées par les orpailleurs. A ce jour, aucune résistance des vecteurs aux insecticides chimiques n'a été identifiée en Guyane [93].

L'objectif d'élimination nécessite une optimisation de la LAV par une plus large distribution des moustiquaires et une évolution vers une notification quotidienne des cas pour réduire le délai avant démoustication. D'autres actions comme le drainage d'étendues d'eaux stagnantes et les pulvérisations préventives sont envisagées. (Fig. 9).

near transport routes used by gold miners. To date, no vector resistance to chemical insecticides has been detected in French Guiana [93].

The elimination target requires optimization of VC through wider distribution of bed nets and a shift to daily case reporting to reduce the delay in mosquito control. Other measures such as drainage of stagnant water and preventive spraying are also envisaged. (Fig. 9).

## Conclusion

Face à la recrudescence du paludisme à *P. vivax* qui sévit en Guyane depuis fin 2023, le chemin vers l'élimination du paludisme s'annonce semé d'embûches. Cependant, d'importantes avancées ont été réalisées en peu de temps, incluant la sécurisation de l'approvisionnement en chloroquine, artéméther/luméfantrine et primaquine, l'allègement partiel des contraintes réglementaires dans le suivi administratif du traitement par primaquine, la mise en œuvre du dosage de l'activité de la G6PD dès la phase initiale et le déploiement de stratégies de dépistage actif. Par ailleurs, plusieurs actions clés sont en cours de mise en place, telles que l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour la primaquine pour remplacer la contraignante AAP, la réalisation des dosages enzymatiques G6PD directement en Guyane (*versus* en France hexagonale), l'introduction de tests de dosage rapide de l'activité G6PD, la distribution de kits d'auto-diagnostic et d'auto-traitement pour les patients difficiles à atteindre, ainsi que le renforcement de l'approche communautaire et de la médiation en santé.

Les politiques de lutte contre le paludisme en Guyane doivent permettre de déployer des stratégies adaptées aux réalités locales: sociales, environnementales, géographiques et démographiques. Le développement d'une équipe opérationnelle et réactive conséquente, incluant des professionnels médicaux, paramédicaux et des médiateurs en santé, dotée de protocoles adaptés aux niveaux épidémiques, est crucial pour circonscrire de manière réactive et efficace les foyers de transmission. La marche vers l'élimination du paludisme en Guyane est encore longue mais faisable grâce à de l'adaptabilité, de l'innovation et aux équipes engagées sur le territoire.

## Remerciements

Nous remercions l'ensemble de l'équipe de maladies infectieuses notamment Frédégonde About pour ses conseils, le laboratoire du Centre hospitalier de Cayenne (et spécifiquement Stéphanie Weber pour ses remarques) et Stanislas Talaga de l'Institut Pasteur pour son expertise concernant *Anopheles darlingi*. Nous remercions également pour leurs relectures avisées: Élodie Chane-Ki de la pharmacie hospitalière du CHC, Louise Hureau-Mutricy de l'EMSPEC et Johana Restrepo de la CTG.

## Conclusion

With the resurgence of *P. vivax* malaria in French Guiana since the end of 2023, the road to malaria elimination is fraught with difficulties. However, significant progress has been made in a short period of time, including securing the supply of chloroquine, artemether/lumefantrine and primaquine, partially easing regulatory constraints on the administrative monitoring of primaquine treatment, implementing G6PD activity testing from the initial phase, and implementing active screening strategies. In addition, several key interventions are underway, including obtaining marketing authorization for primaquine to replace the restrictive EAA, performing G6PD enzyme assays directly in French Guiana (rather than in mainland France), introducing rapid G6PD activity assays, distributing self-diagnosis and self-treatment kits for hard-to-reach patients, and strengthening community outreach and health education.

Malaria control policy in French Guiana must allow the implementation of strategies adapted to local conditions: social, environmental, geographical and demographic. The development of a strong operational and reactive team, including medical and paramedical professionals and health mediators, with protocols adapted to the level of the epidemic, is crucial for the reactive and effective containment of transmission outbreaks. The road to malaria elimination in French Guiana is still long, but it can be traveled thanks to the adaptability, innovation and commitment of local teams.

## Acknowledgements

We would like to thank the Infectious Diseases team, in particular Frédégonde About for her advice, the Cayenne Hospital laboratory (and specifically Stéphanie Weber for her comments) and Stanislas Talaga of the Institut Pasteur for his expertise on *Anopheles darlingi*. We would also like to thank Élodie Chane-Ki of the CHC hospital pharmacy, Louise Hureau-Mutricy of the EMSPEC and Johana Restrepo of the CTG for their expert reviews.

## Sources de financement

Aucune

## Contribution des auteurs et autrices

Conception texte: LD, LE  
Conception figures: LD  
Rédaction: LD, LM, LE, HT, AS, AD, YLS, VC, BB, MB, BD, MO, JR, EM, MD  
Révision: LD, LM, LE, HT, AS, AD, YLS, VC, YA, BB, MB, BD, MO, JR, EM, MD, RNK, LC, OL, PLT, PA, FM, JBD, FD, DP

## Funding

None

## Authors' contributions

Text design: LD, LE  
Figure design: LD  
Editing: LD, LM, LE, HT, AS, AD, YLS, VC, BB, MB, BD, MO, JR, EM, MD  
Revision: LD, LM, LE, HT, AS, AD, YLS, VC, YA, BB, MB, BD, MO, JR, EM, MD, RNK, LC, OL, PLT, PA, FM, JBD, FD, DP

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## Declaration of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Auteurs / Authors

Laureen DAHURON\* (1), Lise MUSSET (2, [lise.musset@pasteur.fr](mailto:lise.musset@pasteur.fr)), Hélène TRÉHARD (3, [helene.trehard@ch-cayenne.fr](mailto:helene.trehard@ch-cayenne.fr)), Alice SANNA (4, [alice.sanna@ch-cayenne.fr](mailto:alice.sanna@ch-cayenne.fr)), Aïssata DIA (5, [aissata.dia@intradef.gouv.fr](mailto:aissata.dia@intradef.gouv.fr)), Yasmine LAZREK (2, [ylazrek@pasteur-cayenne.fr](mailto:ylazrek@pasteur-cayenne.fr)), Richard NALDJINAN-KOBBAYE (1, [richard.naldjinan-kodbaye@ch-cayenne.fr](mailto:richard.naldjinan-kodbaye@ch-cayenne.fr)), Virginie CÉBRIAN (6, [virginie.cebrian@ars.sante.fr](mailto:virginie.cebrian@ars.sante.fr)), Luisiane CARVALHO (7, [luisiane.carvalho@santepubliquefrance.fr](mailto:luisiane.carvalho@santepubliquefrance.fr)), Yannick ANDRO (8, [yannick.andro@ch-cayenne.fr](mailto:yannick.andro@ch-cayenne.fr)), Bérengère BONOT (9, [berengere.bonot@ch-cayenne.fr](mailto:berengere.bonot@ch-cayenne.fr)), Mathilde BOUTROU (1, [mathilde.boutrou@ch-cayenne.fr](mailto:mathilde.boutrou@ch-cayenne.fr)), Olivier LESENS (1, [olivier.lesens@ch-cayenne.fr](mailto:olivier.lesens@ch-cayenne.fr)), Paul Le TURNIER (1,4, [paul.leturnier@ch-cayenne.fr](mailto:paul.leturnier@ch-cayenne.fr)), Philippe ABOUD (1, [philippe.abboud@ch-cayenne.fr](mailto:philippe.abboud@ch-cayenne.fr)), Brice DAVERTON (9, [brice.daverton@ch-cayenne.fr](mailto:brice.daverton@ch-cayenne.fr)), Francky MUBENGA (6, [francky.mubenga@ars.sante.fr](mailto:francky.mubenga@ars.sante.fr)), Margot OBERLIS (10, [margot.oberlis@croix-rouge.fr](mailto:margot.oberlis@croix-rouge.fr)), Jean-Bernard DUCHEMIN (11, [jean-bernard.duchemin@pasteur.fr](mailto:jean-bernard.duchemin@pasteur.fr)), Félix DJOSSOU (1, [felix.djossou@ch-cayenne.fr](mailto:felix.djossou@ch-cayenne.fr)), Delphine PATAROT (12, [delphine.patarot@ch-cayenne.fr](mailto:delphine.patarot@ch-cayenne.fr)), Joseph RWAGITINYWA (3, [joseph.rwagitinywa@ctguyane.fr](mailto:joseph.rwagitinywa@ctguyane.fr)), Émilie MOSNIER (3, 14, [emilie.mosnier@gmail.com](mailto:emilie.mosnier@gmail.com)), Maylis DOUINE (4, [maylis.douine@ch-cayenne.fr](mailto:maylis.douine@ch-cayenne.fr)), Loïc EPELBOIN (1,4, [epelboin@ch-cayenne.fr](mailto:epelboin@ch-cayenne.fr))

1. Unité de maladies infectieuses et tropicales (UMIT), Centre hospitalier de Cayenne (CHC), Guyane, France
2. Centre national de référence du paludisme, Laboratoire de parasitologie, Centre collaborateur OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques, Cayenne, France
3. Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale, Aix Marseille Institute of Public Health ISSPAM, F-13385 Marseille, France
4. Centre d'investigation clinique (CIC), INSERM 1424, Centre hospitalier de Cayenne (CHC), Guyane, France
5. Direction Interarmées du service de santé (DIASS) en Guyane, Guyane, France
6. Agence régionale de santé, Guyane, France
7. Santé publique France, Guyane, France
8. Pharmacie à usage intérieur, Centre hospitalier de Cayenne (CHC), Guyane, France
9. Équipe mobile de santé publique en commune (EMSPEC), Centre hospitalier de Cayenne (CHC), Guyane, France
10. Croix-Rouge française, Cayenne, Guyane, France

11. Unité Entomologie médicale, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, France
12. Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie mycologie, Centre hospitalier de Cayenne (CHC), Guyane, France
13. Collectivité territoriale de Guyane (CTG), Guyane, France
14. Agence nationale de recherches sur le sida, Maladies infectieuses émergentes (ANRS MIE Partner Site), University of Health Sciences, 73 Preah Monivong Blvd Phnom Penh, Cambodia

Autrice correspondante: [laureen.dahuron@gmail.com](mailto:laureen.dahuron@gmail.com), [l.dahuron@chu-tours.fr](mailto:l.dahuron@chu-tours.fr)

## Références / References

1. Adams JH, Mueller I. The Biology of *Plasmodium vivax*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Sep 1;7(9):a025585. doi: 10.1101/cshperspect.a025585.
2. Alves FP, Gil LH, Marrelli MT, Ribolla PE, Camargo EP, Da Silva LH. Asymptomatic carriers of *Plasmodium* spp. as infection source for malaria vector mosquitoes in the Brazilian Amazon. J Med Entomol. 2005 Sep;42(5):777-9. doi: 10.1093/jmedent/42.5.777.
3. Alving AS, Arnold J, Hockwald RS, Clayman CB, Dern RJ, Beutler E, Flanagan CL. Potentiation of the curative action of primaquine in *vivax* malaria by quinine and chloroquine. J Lab Clin Med. 1955 Aug;46(2):301-6. PMID: 13242948
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) primaquine. 3 novembre 2021.
5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). [cité 27 févr 2024]. ATU (Utilisation temporaire d'utilisation)/(Recommandation temporaire d'utilisation)RTU - Primaquine.
6. Ardillon V, Eltges F, Chocho A, Chantilly S, Carvalho L, Flamand C, Carme B. Évolution de la situation épidémiologique du paludisme en Guyane de 2005 à 2011. Bulletin de Veille Sanitaire - Cellule inter-régionale d'épidémiologie Antilles Guyane 2012 Vol. 1-2 Pages 5-11.
7. Agence régionale de santé (ARS) Guyane. Paludisme. 26 décembre 2023. [cité 29 févr 2024].
8. Agence régionale de santé (ARS) Guyane. Points Épidémiologie Dengue en Guyane. 2024 [cité 18 mars 2024].

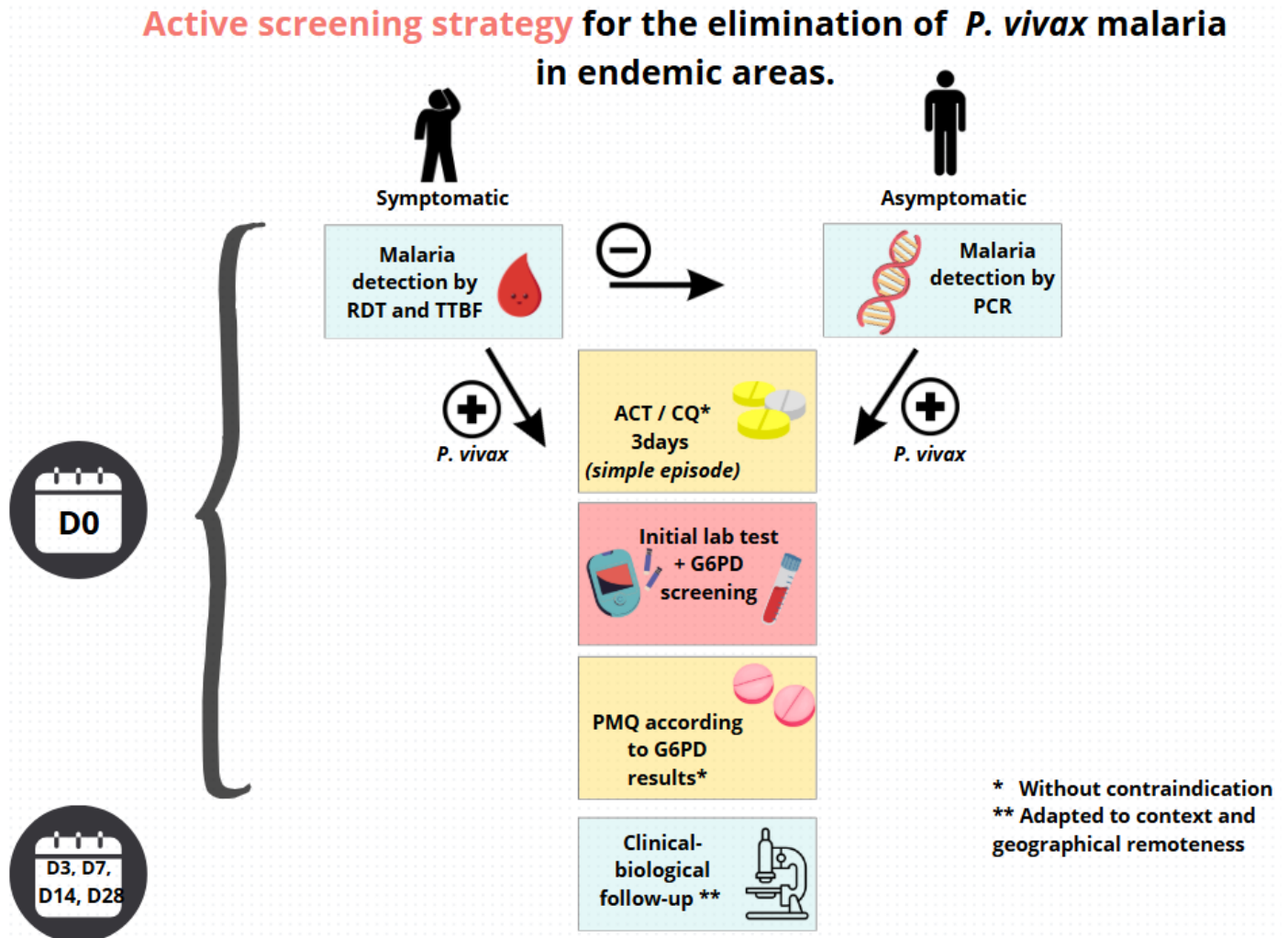
9. Battle KE, Karhunen MS, Bhatt S, Gething PW, Howes RE, Golding N, Van Boeckel TP, Messina JP, Shanks GD, Smith DL, Baird JK, Hay SI. Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse. *Malar J*. 2014 Apr 15;13:144. doi: 10.1186/1475-2875-13-144 .
10. Berthelot L. Prévalence des délétions des gènes pfrhp2 et pfrhp3 chez *Plasmodium falciparum* sur le plateau des Guyanes. 23 avr 2018;85. Parasitologie. 2018.
11. Beutler E, Duparc S; G6PD Deficiency Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Oct;77(4):779-89. PMID: 17978087
12. Briolant S, Costa MM, Nguyen C, Dusfour I, Pommier de Santi V, Girod R, Almeras L. Identification of French Guiana anopheline mosquitoes by MALDI-TOF MS profiling using protein signatures from two body parts. *PLoS One*. 2020 Aug 20;15(8):e0234098. doi: 10.1371/journal.pone.0234098.
13. Brito M, Rufatto R, Brito-Sousa JD, Murta F, Sampaio V, Balieiro P, Baía-Silva D, Castro V, Alves B, Alencar A, Duparc S, Grewal Daumerie P, Borghini-Fuhrer I, Jambert E, Peterka C, Edilson Lima F Jr, Carvalho Maia L, Lucena Cruz C, Maciele B, Vasconcelos M, Machado M, Augusto Figueira E, Alcirley Balieiro A, Batista Pereira D, Lacerda M. Operational effectiveness of tafenoquine and primaquine for the prevention of *Plasmodium vivax* recurrence in Brazil: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Jun;24(6):629-638. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00074-4.
14. Brousse P, Mosnier E, Guarmit B, Nacher M, Ville M. Prise en charge des populations vivant en forêt et le long des fleuves en Guyane. Actualité et dossier en santé publique (ADSP n°91). 1 juin 2015;91.
15. Brousse P, Ville M. Centres délocalisés de prévention et de soins: une approche pour les territoires isolés de Guyane. *La santé en action*, 2014, n°428, p. 36-38.
16. Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, Humphreys GS, Abreha T, Alemu SG, Añez A, Anstey NM, Awab GR, Baird JK, Barber BE, Borghini-Fuhrer I, Chu CS, D'Alessandro U, Dahal P, Daher A, de Vries PJ, Erhart A, Gomes MSM, Gonzalez-Ceron L, Grigg MJ, Heidari A, Hwang J, Kager PA, Ketema T, Khan WA, Lacerda MVG, Leslie T, Ley B, Lidia K, Monteiro WM, Nosten F, Pereira DB, Phan GT, Phyto AP, Rowland M, Saravu K, Sibley CH, Siqueira AM, Stepniewska K, Soutanto I, Taylor WRJ, Thwaites G, Tran BQ, Tran HT, Valecha N, Vieira JLF, Wangchuk S, William T, Woodrow CJ, Zuluaga-Idarraga L, Guerin PJ, White NJ, Price RN. The effect of chloroquine dose and primaquine on *Plasmodium vivax* recurrence: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Sep;18(9):1025-1034. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30348-7.
17. da Cruz Franco V, Peiter PC, Carvajal-Cortés JJ, Dos Santos Pereira R, Mendonça Gomes MDS, Suárez-Mutis MC. Complex malaria epidemiology in an international border area between Brazil and French Guiana: challenges for elimination. *Trop Med Health*. 2019 Apr 11;47:24. doi: 10.1186/s41182-019-0150-0.
18. Dahuron L, Goungounga J, Drame M, Douine M, Nacher M, Blaise T, Mosnier E, Musset L, Fouillet M, Djossou F, Epelboin L. Kinetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity during *Plasmodium vivax* infection: implications for early radical malaria treatment. *Malar J*. 2024 May 9;23(1):140. doi: 10.1186/s12936-024-04973-4.
19. Dahuron L, Prince C, Naldjinar-Kodbaye R, Scussel, Bourne-Watrin M, Kallel H, Elenga N, Weber S, Djossou F, Epelboin L. Épidémie de *Plasmodium vivax* en Guyane 2023-2024, une vague de sévérité ? 25es Journées nationales d'Infectiologie 2024 - Deauville, France.
20. de Aguiar Barros J, Granja F, Pequeno P, Marchesini P, Ferreira da Cruz MF. Gold miners augment malaria transmission in indigenous territories of Roraima state, Brazil. *Malar J*. 2022 Nov 29;21(1):358. doi: 10.1186/s12936-022-04381-6.
21. De Laval F, Pommier De Santi V. Épidémiologie du paludisme dans les armées françaises. *Med Trop Sante Int*. 2023 Feb 21;3(1). doi: 10.48327/mtsi.v3i1.2023.311.
22. Douine M, Bonifay T, Lambert Y, Mutricy L, Galindo MS, Godin A, Bourhy P, Picardeau M, Saout M, Demar M, Sanna A, Mosnier E, Blaizot R, Couppié P, Nacher M, Adenis A, Suarez-Mutis M, Vreden S, Epelboin L, Schaub R. Zoonoses and gold mining: A cross-sectional study to assess yellow fever immunization, Q fever, leptospirosis and leishmaniasis among the population working on illegal mining camps in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Aug 15;16(8):e0010326. doi: 10.1371/journal.pntd.0010326.
23. Douine M, Lambert Y, Galindo MS, Mutricy L, Sanna A, Peterka C, Marchesini P, Hiwat H, Nacher M, Adenis A, Demar M, Musset L, Lazrek Y, Cairo H, Bordalo Miller J, Vreden S, Suarez-Mutis M. 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 Sep 4;4:100047. doi: 10.1016/j.lana.2021.100047.
24. Douine M, Lazrek Y, Blanchet D, Pelleau S, Chanlin R, Corlin F, Hureau L, Volney B, Hiwat H, Vreden S, Djossou F, Demar M, Nacher M, Musset L. Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: a pathway towards artemisinin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jan 1;73(1):231-239. doi: 10.1093/jac/dkx343.
25. Douine M, Musset L, Corlin F, Pelleau S, Pasquier J, Mutricy L, Adenis A, Djossou F, Brousse P, Perotti F, Hiwat H, Vreden S, Demar M, Nacher M. Prevalence of *Plasmodium* spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir. *Malar J*. 2016 Jun 9;15:315. doi: 10.1186/s12936-016-1367-6.
26. Douine M, Sanna A, Galindo M, Musset L, Pommier de Santi V, Marchesini P, Magalhaes ED, Suarez-Mutis M, Hiwat H, Nacher M, Vreden S, Garancher L. 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. doi: 10.1186/s12936-018-2306-5.
27. Dusfour I, Carinci R, Issaly J, Gaborit P, Girod R. A survey of adult anophelines in French Guiana: enhanced descriptions of species distribution and biting responses. *J Vector Ecol*. 2013 Dec;38(2):203-9. doi: 10.1111/j.1948-7134.2013.12031.x.
28. Dusfour I, Issaly J, Carinci R, Gaborit P, Girod R. Incrimination of *Anopheles (Anopheles) intermedius* Peryassú, *An. (Nyssorhynchus) nuneztovari* Gabaldón, *An. (Nys.) oswaldoi* Peryassú as natural vectors of *Plasmodium falciparum* in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012 May;107(3):429-32. doi: 10.1590/s0074-02762012000300021.
29. Epelboin L, Abboud P, Abdelmoumen K, About F, Adenis A, Blaise T, Blaizot R, Bonifay T, Bourne-Watrin M, Boutrou M, Carles G, Carlier PY, Carod JF, Carvalho L, Couppié P, De Toffol B, Delon F, Demar M, Destoop J, Douine M, Droz JP, Elenga N, Enfissi A, Franck YK, Fremery A, Gaillet M, Kallel H, Kpangon AA, Lavergne A, Le Turnier P, Maisonobe L, Michaud C, Mutricy R, Nacher M, Naldjinar-Kodbaye R, Oberlis M, Odonne G, Osei L, Pujo J, Rabier S, Roman-Laverdure B, Rousseau C, Rousset D, Sabbah N, Sainte-Rose V, Schaub R, Sylla K, Tareau MA, Tertre V, Thorey C, Viallette V, Walter G, Zappa M, Djossou F, Vignier N. Panorama des pathologies infectieuses et non infectieuses de Guyane en 2022. *Med Trop Sante Int*. 2023 Feb 17;3(1):mtsi.v3i1.2023.308. doi: 10.48327/mtsi.v3i1.2023.308.
30. Epelboin L, Rapp C, Faucher JF, Méchai F, Bottieau E, Matheron S, Malvy D, Caumes E. Management and treatment of uncomplicated imported malaria in adults. Update of the French malaria clinical guidelines. *Med Mal Infect*. 2020 Mar;50(2):194-212. doi: 10.1016/j.medmal.2019.07.011.
31. Epelboin L. Ré-émergence du paludisme à *P. vivax* en Guyane, du jamais vu ? Présentation aux 25es Journées nationales d'infectiologie; 2024 juin 13; Deauville.
32. Florimond C, de Laval F, Early AM, Sauthier S, Lazrek Y, Pelleau S, Monteiro WM, Agranier M, Taudon N, Morin F, Magris M, Lacerda MVG, Viana GMR, Herrera S, Adhin MR, Ferreira MU, Woodrow CJ, Awab GR, Cox H, Ade MP, Mosnier E, Djossou F, Neafsey DE, Ringwald P, Musset L. Impact of piperazine resistance in *Plasmodium falciparum* on malaria treatment effectiveness in The Guianas: a descriptive epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Feb;24(2):161-171. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00502-9 Erratum in: Correction to *Lancet Infect Dis* 2023; published online Oct 16. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00502-9.
33. Gaillet M, Musset L, Cropet C, Djossou F, Mallard A, Odonne G, Davy D, Douine M, Epelboin L, Lazrek Y, Mathieu L, Nacher M, Mosnier E. Determination of different social groups' level of knowledge about malaria in a multicultural Amazonian cross-border context. *BMC Public Health*. 2023 Aug 19;23(1):1585. doi: 10.1186/s12889-023-16507-9.
34. Gaillet M, Oberlis M, Bonot B, Cochet C, Jacoud E, Michaud C, Amato L, Rousseau C, Caspar C, Boussat B, Vignier N, Epelboin L, Daverton B. Nurse-community health mediator pairs: a promising model for promoting health with populations of remote areas of the French Amazon. (In press).

35. Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013. doi: 10.1002/14651858.CD004389.pub3.
36. Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, Müller I. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med*. 2008 Jun 17;5(6):e127. doi: 10.1371/journal.pmed.0050127.
37. Hanf M, Stéphanie A, Basurko C, Nacher M, Carme B. Determination of the *Plasmodium vivax* relapse pattern in Camopi, French Guiana. *Malar J*. 2009 Dec 4;8:278. doi: 10.1186/1475-2875-8-278.
38. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Primaquine à visée « altruiste » et paludisme à *Plasmodium falciparum* en Guyane [Internet]. Rapport sept. 2017.
39. Haut Conseil de la santé publique (HCSP) mai 2018. Avis relatif aux modalités d'utilisation de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* en France.
40. Hsiang MS, Hwang J, Tao AR, Liu Y, Bennett A, Shanks GD, Cao J, Kachur SP, Feachem RG, Gosling RD, Gao Q. Mass drug administration for the control and elimination of *Plasmodium vivax* malaria: an ecological study from Jiangsu province, China. *Malar J*. 2013 Nov 1;12:383. doi: 10.1186/1475-2875-12-383.
41. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Département de la Guyane (973). Dossier complet. Chiffres détaillés. Cité 8 avr 2024.
42. Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). 29% des Guyanais en situation de grande pauvreté en 2018. *Insee Analyses Guyane n°59*. Paru le 11/07/2022. [cité 7 déc 2023].
43. Institut de veille sanitaire (InVS) et direction de la Santé et du développement social de Guyane. Surveillance épidémiologique du paludisme en Guyane. *Cire Antilles-Guyane. Rapport Vie publique* 2006.
44. Kajechechiwa L, Thwin MM, Shee PW, Yee NL, Elvina E, Peapah P, Kyawt K, Oo PT, PoWah W, Min JR, Wiladphaingern J, von Seidlein L, Nosten S, Nosten F. The acceptability of mass administrations of anti-malarial drugs as part of targeted malaria elimination in villages along the Thai-Myanmar border. *Malar J*. 2016 Sep 27;15(1):494. doi: 10.1186/s12936-016-1528-7.
45. Kochar DK, Das A, Kochar SK, Saxena V, Sirohi P, Garg S, Kochar A, Khatri MP, Gupta V. Severe *Plasmodium vivax* malaria: a report on serial cases from Bikaner in northwestern India. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Feb;80(2):194-8. PMID: 19190212.
46. Ladeia-Andrade S, Menezes MJ, de Sousa TN, Silvino ACR, de Carvalho JF Jr, Salla LC, Nery OA, de Melo GNP, Corder RM, Rodrigues PT, Ferreira MU. Monitoring the Efficacy of Chloroquine-Primaquine Therapy for Uncomplicated *Plasmodium vivax* Malaria in the Main Transmission Hot Spot of Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr 25;63(5):e01965-18. doi: 10.1128/AAC.01965-18.
47. Lambert Y, Metras R, Sanna A, Galindo M, Hiwat H, Marchesini P, Vreden S, Suárez-Mutis MC, Mesones-Lapouble O, Adenis A, Nacher M, Boëlle PY, Poletto C, Douine M. Modeling the impact of Malakit intervention: one more step towards malaria elimination in the Guiana Shield? 2023, July. doi: 10.1101/2023.07.11.23292527.
48. Le Monde. (Anne-Dominique Carrea). Au Brésil, les orpailleurs sont de retour dans la réserve indigène des Yanomami. 20 janvier 2024 [cité 4 mars 2024].
49. Le Monde. (Anne Vigna). En Amazonie, face au fléau de l'orpaillage illégal, les Yanomami reçoivent le soutien de l'État brésilien. 2 févr 2023 [cité 4 mars 2024].
50. Le Tourneau FM. Chercheurs d'or - L'orpaillage clandestin en Guyane française - CNRS Éditions [Internet]. [cité 2 avr 2024].
51. Lepère JF, Collet L, Idaroussi AB, Youssouf H, Soler M, Pradines B. A malaria elimination milestone reached on Mayotte Island. *Infect Dis Now*. 2024 Apr;54(3):104868. doi: 10.1016/j.idnow.2024.104868.
52. Ley B, Alam MS, Satyagraha AW, Phru CS, Thriemer K, Tadesse D, Shibiru T, Hailu A, Kibriamg, Hossain MS, Rahmat H, Poesoprodjo JR, Khan WA, Simpson JA, Price RN. Variation in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase activity following acute malaria. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 May 11;16(5):e0010406. doi: 10.1371/journal.pntd.0010406.
53. Longley RJ, White MT, Takashima E, Brewster J, Morita M, Harbers M, Obadia T, Robinson LJ, Matsuura F, Liu ZSJ, Li-Wai-Suen CSN, Tham WH, Healer J, Huon C, Chitnis CE, Nguiragool W, Monteiro W, Proietti C, Doolan DL, Siqueira AM, Ding XC, Gonzalez IJ, Kazura J, Lacerda M, Sattabongkot J, Tsuboi T, Mueller I. Development and validation of serological markers for detecting recent *Plasmodium vivax* infection. *Nat Med*. 2020 May;26(5):741-749. doi: 10.1038/s41591-020-0841-4.
54. Louzada J, de Almeida NCV, de Araujo JLP, Silva J, Carvalho TM, Escalante AA, Oliveira-Ferreira J. The impact of imported malaria by gold miners in Roraima: characterizing the spatial dynamics of autochthonous and imported malaria in an urban region of Boa Vista. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115:e200043. doi: 10.1590/0074-02760200043.
55. Météo-France. Quelles nouvelles d'El Niño en 2024 ? [cité 4 mars 2024].
56. Migliani R, Pradines B, Michel R, Aoun O, Dia A, Deparis X, Rapp C. Malaria control strategies in French armed forces. *Travel Med Infect Dis*. 2014 Jul-Aug;12(4):307-17. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.05.008.
57. Ministère des affaires sociales et de la santé. Direction générale de la santé. Arrêté du 1er décembre 2016 relatif à la formation des infirmiers et du personnel relevant de structures de soins ou de prévention habilités à réaliser les examens de détection antigénique du paludisme en des lieux éloignés de tout laboratoire de biologie médicale de la Guyane. *Légifrance*. [cité 27 févr 2024].
58. Ministério da Saúde. Brasília, Distrito Federal, Brazil. *Malária - Brasil - Perfil*. Tableau Public.
59. Moonen B, Cohen JM, Snow RW, Slutsker L, Drakeley C, Smith DL, Abeyasinghe RR, Rodriguez MH, Maharaj R, Tanner M, Targett G. Operational strategies to achieve and maintain malaria elimination. *Lancet*. 2010 Nov 6;376(9752):1592-603. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61269-X.
60. Mosnier E, Dusfour I, Lacour G, Saldanha R, Guidez A, Gomes MS, Sanna A, Epelboin Y, Restrepo J, Davy D, Demar M, Djossou F, Douine M, Ardillon V, Nacher M, Musset L, Roux E. Resurgence risk for malaria, and the characterization of a recent outbreak in an Amazonian border area between French Guiana and Brazil. *BMC Infect Dis*. 2020 May 26;20(1):373. doi: 10.1186/s12879-020-05086-4.
61. Mosnier E, Garancher L, Galindo M, Djossou F, Moriceau O, Hureau-Mutricy L, Silva-Barbosa R, Lambert Y, Lazrek Y, Musset L, Douine M. Paludisme en Guyane: des projets de recherche opérationnelle originaux s'appuyant sur la santé communautaire. *La Lettre de l'Infectiologue*. 2020;Tome XXXV[2]:Online ahead of print.
62. Mosnier E, Roux E, Cropet C, Lazrek Y, Moriceau O, Gaillet M, Mathieu L, Nacher M, Demar M, Odonne G, Douine M, Michaud C, Pelleau S, Djossou F, Musset L. Prevalence of *Plasmodium* spp. in the Amazonian Border Context (French Guiana-Brazil): Associated Factors and Spatial Distribution. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jan;102(1):130-141. doi: 10.4269/ajtmh.19-0378.
63. Mühlberger N, Jelinek T, Gascon J, Probst M, Zoller T, Schunk M, Beran J, Gjörup I, Behrens RH, Clerinx J, Björkman A, McWhinney P, Matteelli A, Lopez-Velez R, Bisoffi Z, Helligren U, Puentes S, Schmid ML, Myrvang B, Holthoff-Stich ML, Laferl H, Hatz C, Kollaritsch H, Kapaun A, Knobloch J, Iversen J, Kotlowski A, Malvy DJ, Kern P, Fry G, Siikamakia H, Schulze MH, Soula G, Paul M, Gómez i Prat J, Lehmann V, Bouchaud O, da Cunha S, Atougua J, Boecken G. Epidemiology and clinical features of *vivax* malaria imported to Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Malar J*. 2004 Mar 8;3:5. doi: 10.1186/1475-2875-3-5.
64. Musset L, Pelleau S, Girod R, Ardillon V, Carvalho L, Dusfour I, Gomes MS, Djossou F, Legrand E. Malaria on the Guiana Shield: a review of the situation in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014 Aug;109(5):525-33. doi: 10.1590/0074-02761400031.
65. Nacher M, Stefani A, Basurko C, Lemonnier D, Djossou F, Demar M, Elenga N, Brousse P, Ville M, Carme B. The burden of *Plasmodium vivax* relapses in an Amerindian village in French Guiana. *Malar J*. 2013 Oct 24;12:367. doi: 10.1186/1475-2875-12-367.
66. Odonne G, Musset L, Cropet C, Philogene B, Gaillet M, Tareau MA, Douine M, Michaud C, Davy D, Epelboin L, Lazrek Y, Brousse P, Travers P, Djossou F, Mosnier E. When local phytotherapies meet biomedicine. Cross-sectional study of knowledge and intercultural practices against malaria in Eastern French Guiana. *J Ethnopharmacol*. 2021 Oct 28;279:114384. doi: 10.1016/j.jep.2021.114384.

67. Pan American Health Organization (PAHO-WHO). PAHO announces Malaria Champions of the Americas 2023.
68. Pant SD, Chol KY, Tegegn Y, Mandal PP, Chol RK. Mass primaquine preventive treatment for control of *Plasmodium vivax* malaria in the Democratic People's Republic of Korea: a country success story. WHO South East Asia J Public Health. 2014 Jan-Mar;3(1):75-80. doi: 10.4103/2224-3151.206889.
69. Petit-Sinturel M, Carvalho L, Andrieu A, Prince C, Abboud P, Djossou F, Ardillon V. Situation du paludisme en Guyane française en 2015. Bulletin de Veille Sanitaire 2016 Vol. 2 Issue Juin-septembre 2016 Pages 6-10.
70. Picot S, Bienvenu AL. *Plasmodium vivax* sera-t-il un autre tueur en série? Med Sci (Paris). 2009;25:622-6.
71. Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, Nguyen C, Vezzenegho SB, Dusfour I, Girod R, Briolant S. Malaria in French Guiana Linked to Illegal Gold Mining. Emerg Infect Dis. 2016 Feb;22(2):344-6. doi: 10.3201/eid2202.151292.
72. Pommier de Santi V, Dusfour I, de Parseval E, Lespinet B, Nguyen C, Gaborit P, Carinci R, Hyvert G, Girod R, Briolant S. Risk of daytime transmission of malaria in the French Guiana rain forest. Med Sante Trop. 2017 Feb 1;27(1):111-112. English. doi: 10.1684/mst.2017.0659.
73. Pommier de Santi V, Girod R, Mura M, Dia A, Briolant S, Djossou F, Dusfour I, Mendibil A, Simon F, Deparis X, Pagès F. Epidemiological and entomological studies of a malaria outbreak among French armed forces deployed at illegal gold mining sites reveal new aspects of the disease's transmission in French Guiana. Malar J. 2016 Jan 22;15:35. doi: 10.1186/s12936-016-1088-x.
74. Pukrittayakamee S, Tarning J, Jittamala P, Charunwatthana P, Lawpoolsri S, Lee SJ, Hanpithakpong W, Hanboonkunupakarn B, Day NP, Ashley EA, White NJ. Pharmacokinetic interactions between primaquine and chloroquine. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jun;58(6):3354-9. doi: 10.1128/AAC.02794-13.
75. Queyriaux B, Texier G, Ollivier L, Galois-Guibal L, Michel R, Meynard JB, Decam C, Verret C, Pommier de Santi V, Spiegel A, Boutin JP, Migliani R, Deparis X. *Plasmodium vivax* Malaria among military personnel, French Guiana, 1998-2008. Emerg Infect Dis. 2011 Jul;17(7):1280-2. doi: 10.3201/eid1707.100009.
76. Saldanha R, Mosnier É, Barcellos C, Carbnar A, Charron C, Desconnets JC, Guarmit B, Gomes MDSM, Mandon T, Mendes AM, Peiter PC, Musset L, Sanna A, Van Gastel B, Roux E. 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 1;6(3):e15409. doi: 10.2196/15409.
77. Sanna A, Lambert Y, Jimeno Maroto I, Galindo MS, Plessis L, Bardon T, Carboni C, Bordalo J, Hiwat H, Cairo H, Musset L, Lazrek Y, Pelleau S, White M, Suárez Mutis M, Vreden S, Douine M. CUREMA project: a further step towards malaria elimination among hard-to-reach and mobile populations. Malar J. 2024 Sep 10;23(1):271. doi: 10.1186/s12936-024-05040-8.
78. Santé publique France-Guyane. Surveillance sanitaire en Guyane. Point au 26 janvier 2024. Bulletin bimensuel Guyane, 26 janvier 2024. Cité 16 févr 2024.
79. Santé publique France-Guyane. Paludisme en Guyane. Point au 2 mai 2024.
80. Santé publique France-Guyane. Paludisme. Point épidémiologique, Guyane, 2 février 2024. Cité 7 févr 2024.
81. Santé publique France-Guyane. Paludisme. Point épidémiologique, Guyane, 6 avril 2023. Cité 19 févr 2024.
82. Santé publique France-Guyane. Paludisme. Point épidémiologique, Guyane, 6 juillet 2021. Cité 19 févr 2024.
83. Santé publique France-Guyane. Paludisme. Point épidémiologique, Guyane, 20 juin 2024. Cité 26 juin 2024.
84. Santé publique France-Guyane. Paludisme. Point épidémiologique, Guyane, 29 février 2024. Cité 1 mars 2024.
85. Santé publique France. Guyane intérieure: Une équipe mobile de santé publique va vers les habitants des communes isolées. Interview publié le 1er février 2022. Cité 15 févr 2024.
86. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007. Groupe de recommandations de la SPILF.
87. Tadesse E, Workalemahu B, Shimelis T. Diagnostic performance evaluation of the SD bioline malaria antigen Ag PF/PAN test in a malaria endemic area of southern Ethiopia. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 22 sept 2016;58:59. doi: 10.1590/S1678-9946201658059.
88. Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, Warikar N, Kenangalem E, Karyana M, Lampah DA, Price RN. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. PLoS Med. 2008 Jun 17;5(6):e128. doi: 10.1371/journal.pmed.0050128.
89. Tréhard H, Musset L, Lazrek Y, Djossou F, Epelboin L, Roux E, Landier J, Gaudart J, Mosnier E. Understanding the impact of mobility on *Plasmodium* spp. carriage in an Amazon cross-border area with low transmission rate. PLOS Glob Public Health. 2024 Feb 13;4(2):e0002706. doi: 10.1371/journal.pgph.0002706.
90. Tréhard H, Musset L, Lazrek Y, White M, Pelleau S, Mueller I, Djossou F, Sanna A, Landier J, Gaudart J, Mosnier E. Which diagnostic test to use for Testing and Treatment strategies in *Plasmodium vivax* low-transmission settings: a secondary analysis of a longitudinal interventional study. Lancet Reg Health Am. 2024 Sep 15;38:100883. doi: 10.1016/j.lana.2024.100883.
91. Tréhard H, Musset L, Lazrek Y, White M, Pelleau S, Mueller I, Djossou F, Sanna A, Landier J, Gaudart J, Mosnier E. Which diagnostic test to use for Testing and Treatment strategies in *Plasmodium vivax* low-transmission settings: a secondary analysis of a longitudinal interventional study. Lancet Reg Health Am. 2024 Sep 15;38:100883. doi: 10.1016/j.lana.2024.100883.
92. Velut G, de Laval F, Delon F, d'Oléon A, Douine M, Mosnier E, Mmadi Mrenda B, Dia A, Musset L, Briolant S, Pommier de Santi V. Sharp decrease in malaria incidence among the French armed forces in French Guiana. Travel Med Infect Dis. 2023 Mar-Apr;52:102547. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102547.
93. Vezzenegho S, Carinci R, Issaly J, Nguyen C, Gaborit P, Ferraro L, Lacour G, Mosnier E, Pommier de Santi V, Epelboin Y, Girod R, Briolant S, Dusfour I. Variation in Pyrethroid Resistance Phenotypes in *Anopheles darlingi* in an Area with Residual Malaria Transmission: Warning of Suspected Resistance in French Guiana. Am J Trop Med Hyg. 2022 Dec 19;108(2):424-427. doi: 10.4269/ajtmh.20-1611.
94. Volney B, Pouliquen JF, De Thoisy B, Fandeur T. A sero-epidemiological study of malaria in human and monkey populations in French Guiana. Acta Trop. 2002 Apr;82(1):11-23. doi: 10.1016/s0001-706x(02)00036-0.
95. World Health Organization (WHO). Lignes directrices unifiées de l'OMS sur le paludisme. 16 février 2021.
96. World Health Organization (WHO). A framework for malaria elimination. 2017. [cité 2 déc 2024]. 92 p.
97. World Health Organization (WHO). Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8 (2016-2018). 2018 [cité 26 nov 2024]. 157 p.
98. World Health Organization (WHO). Communiqué de presse. 30 novembre 2023. Le rapport annuel de l'OMS sur le paludisme met en évidence la menace croissante que fait peser le changement climatique. [cité 15 févr 2024].
99. World Health Organization (WHO) guidelines for malaria, 16 October 2023.

## Annexe - Figures traduites en anglais

## Appendix - Figures translated in English



Voir la figure en français dans le texte : "Figure 3: Stratégie de dépistage actif mise en œuvre en Guyane", page 14

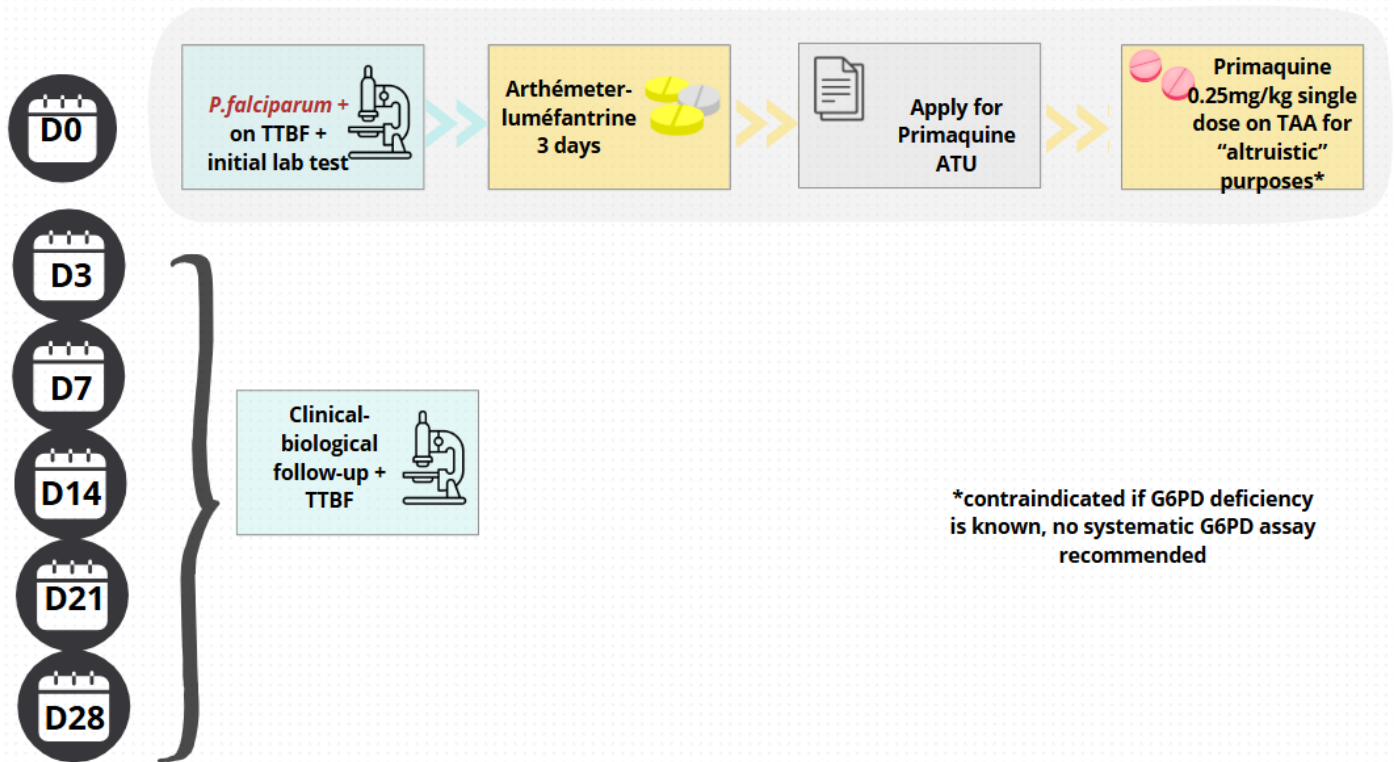
Figure 3: Active screening strategy implemented in French Guiana

TDR: Rapid Detection Test; TTBF: Thin and thick blood films; PCR: Polymerase Chain Reaction; ACT: Artemisinin-based Combination Therapy; CQ: chloroquine; G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase; PMQ: primaquine; D: day

\* in the absence of contraindication

\*\* adapted to context and geographical remoteness

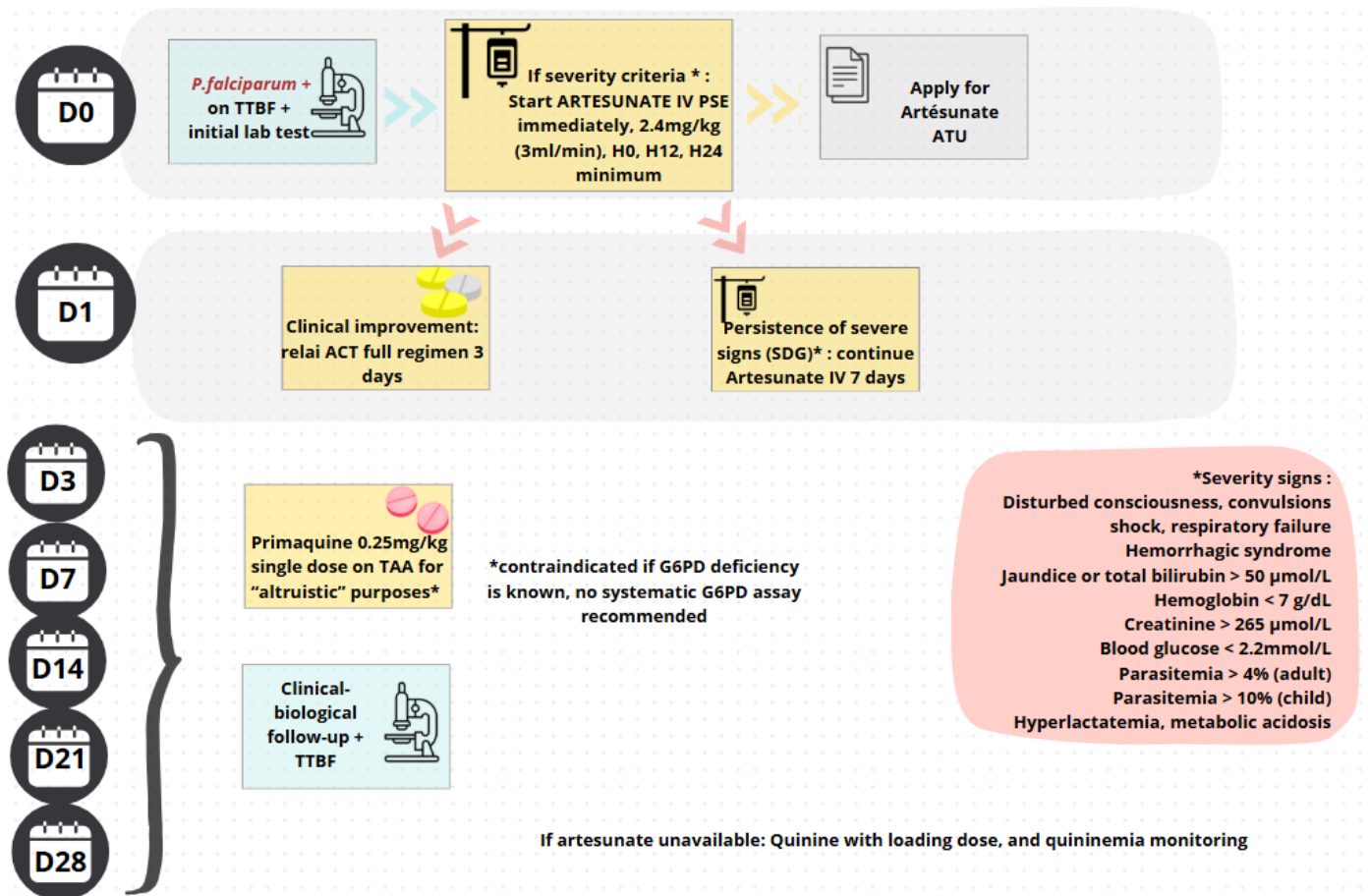
## Management of simple access to *P. falciparum* in endemic areas.



Voir la figure en français dans le texte: "Figure 4: Propositions de prise en charge d'un accès simple à *P. falciparum* en zone d'endémie", page 15

Figure 4: Suggestions for the management of simple access to *P. falciparum* in endemic areas  
TTBF: Thin and thick blood films; PMQ: primaquine; D: day

### Management of severe *P. falciparum* infection.

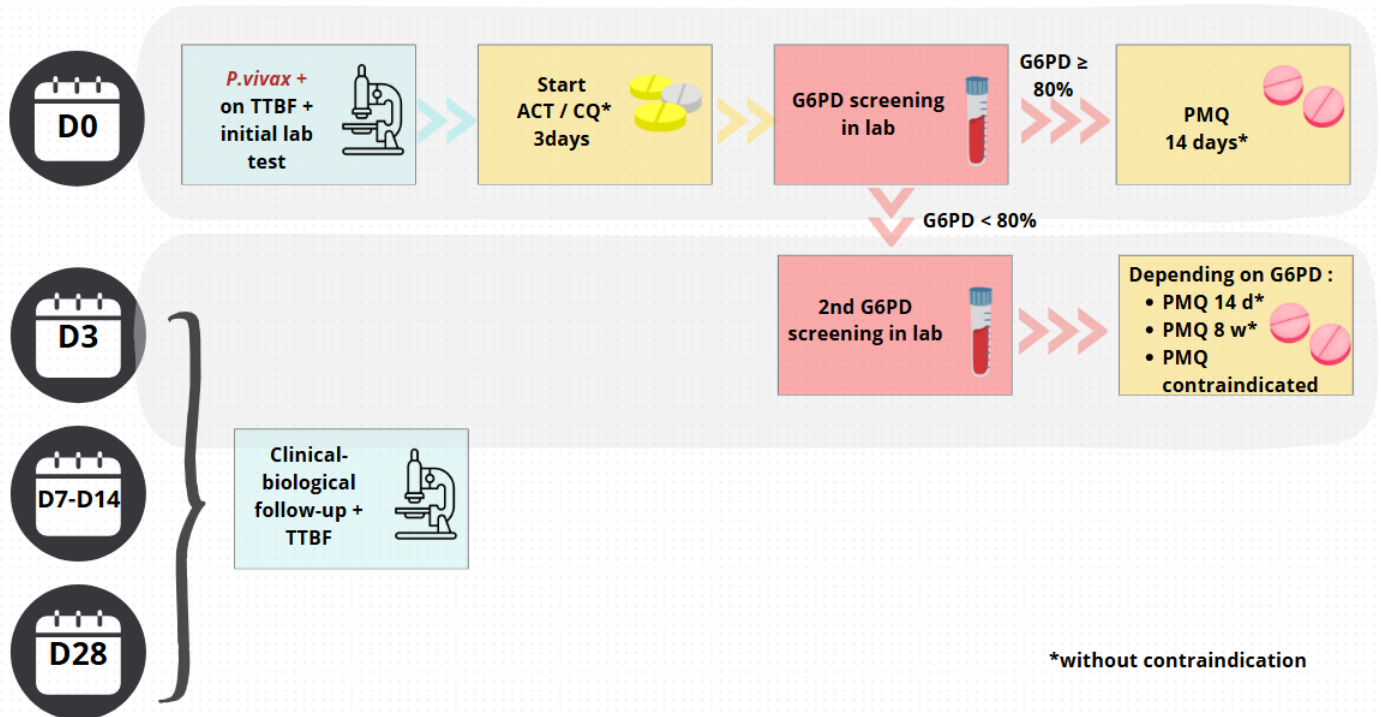


Voir la figure en français dans le texte: "Figure 5: Propositions de prise en charge d'un accès grave à *P. falciparum* en zone d'endémie", page 16

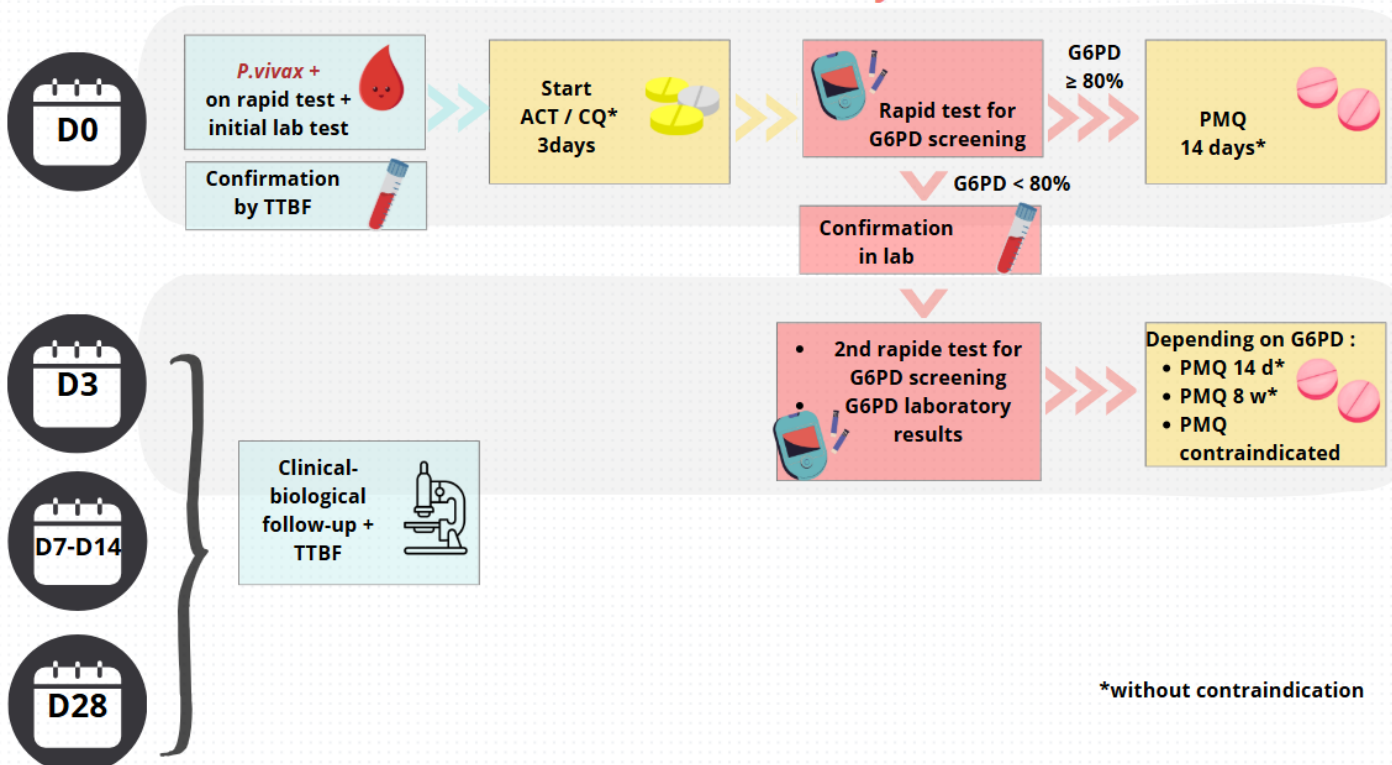
Figure 5: Suggested management of severe *P. falciparum* infection in endemic areas

TTBF: Thin and thick blood films; ACT: Artemisinin-based Combination Therapy; G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase; ATU: Temporary Authorization for Use; PMQ: primaquine; SDG: Signs of seriousness; PSE: electric syringe pump; D: day

### Management of simple access to *P. vivax* within the healthcare system.



### Management of simple access to *P. vivax* in settings far from the healthcare system.

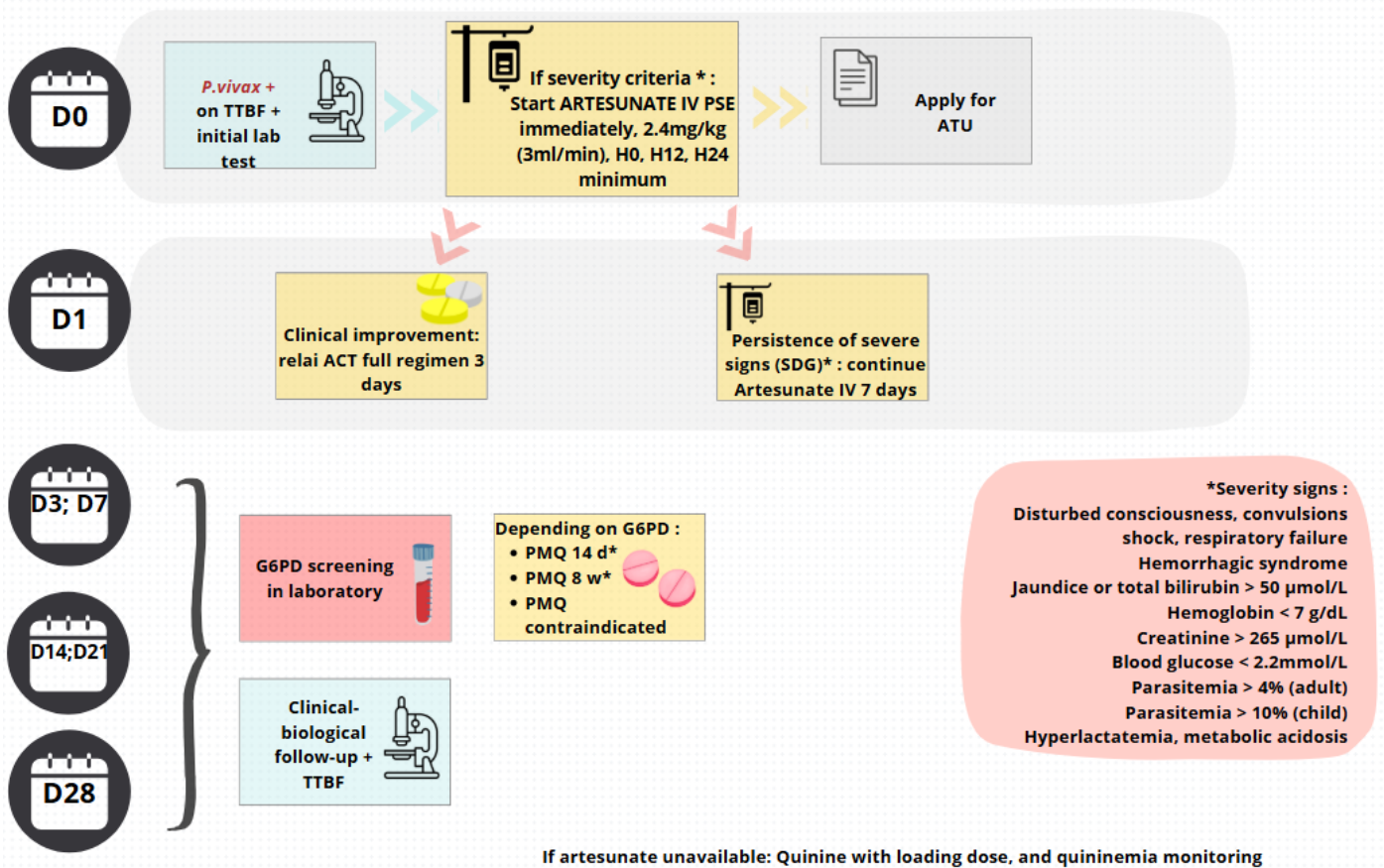


Voir la figure en français dans le texte : "Figure 6 : Propositions de prise en charge d'un accès simple à *P. vivax* en zone d'endémie, en fonction de l'accès au système de soin", page 18

Figure 6: Suggested management of simple access to *P. vivax* in endemic areas, according to access to the healthcare system

TDR: Rapid Detection Test; TTBF: Thin and Thick Blood Films; ACT: Artemisinin-based Combination Therapy; CQ: chloroquine; G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase; PMQ: primaquine; D: day

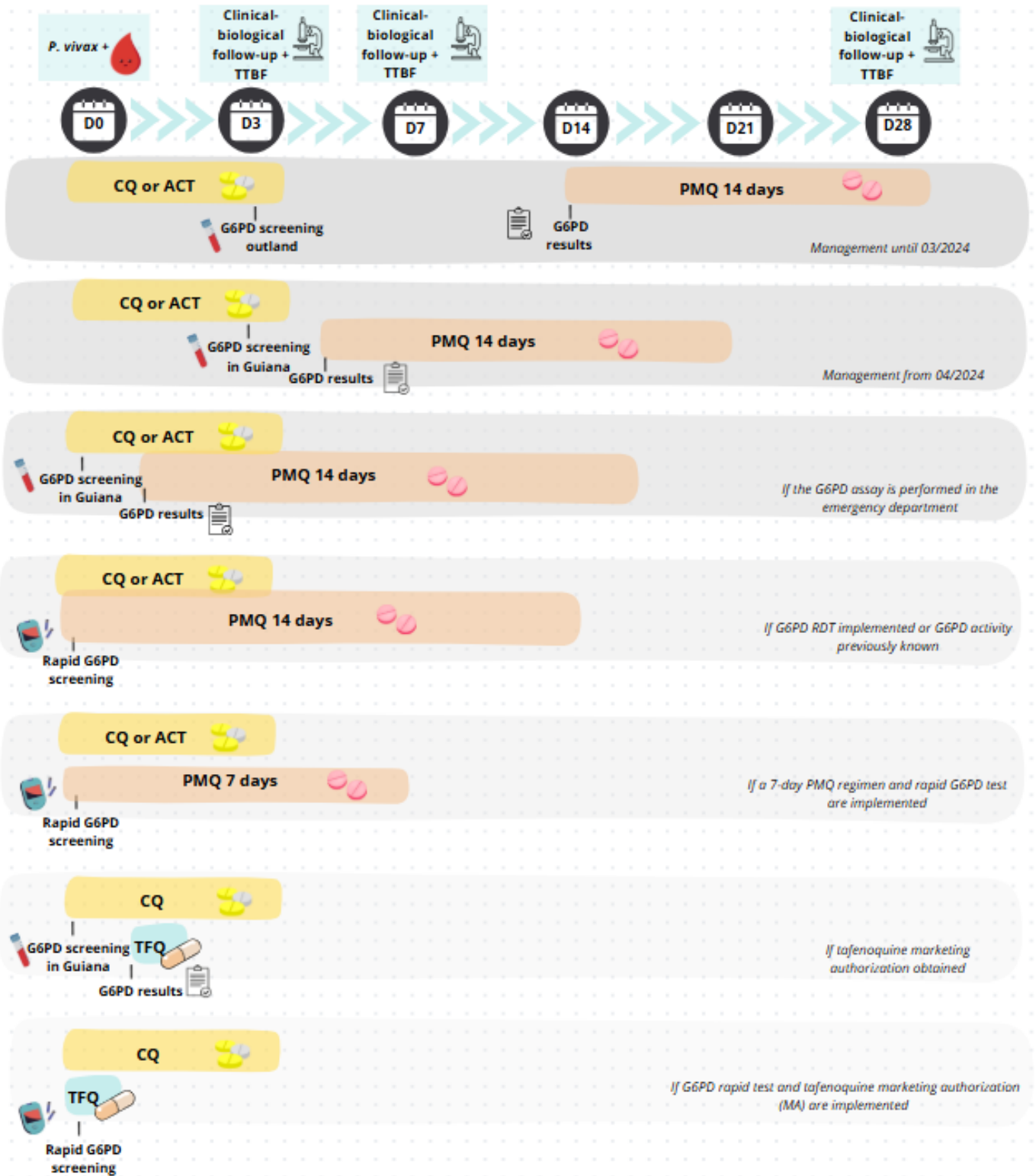
### Management of severe *P. vivax* infection.



Voir la figure en français dans le texte : "Figure 7: Propositions de prise en charge d'un accès grave à *P. vivax* en zone d'endémie", page 19

Figure 7: Suggested management of severe *P. vivax* infection in endemic areas

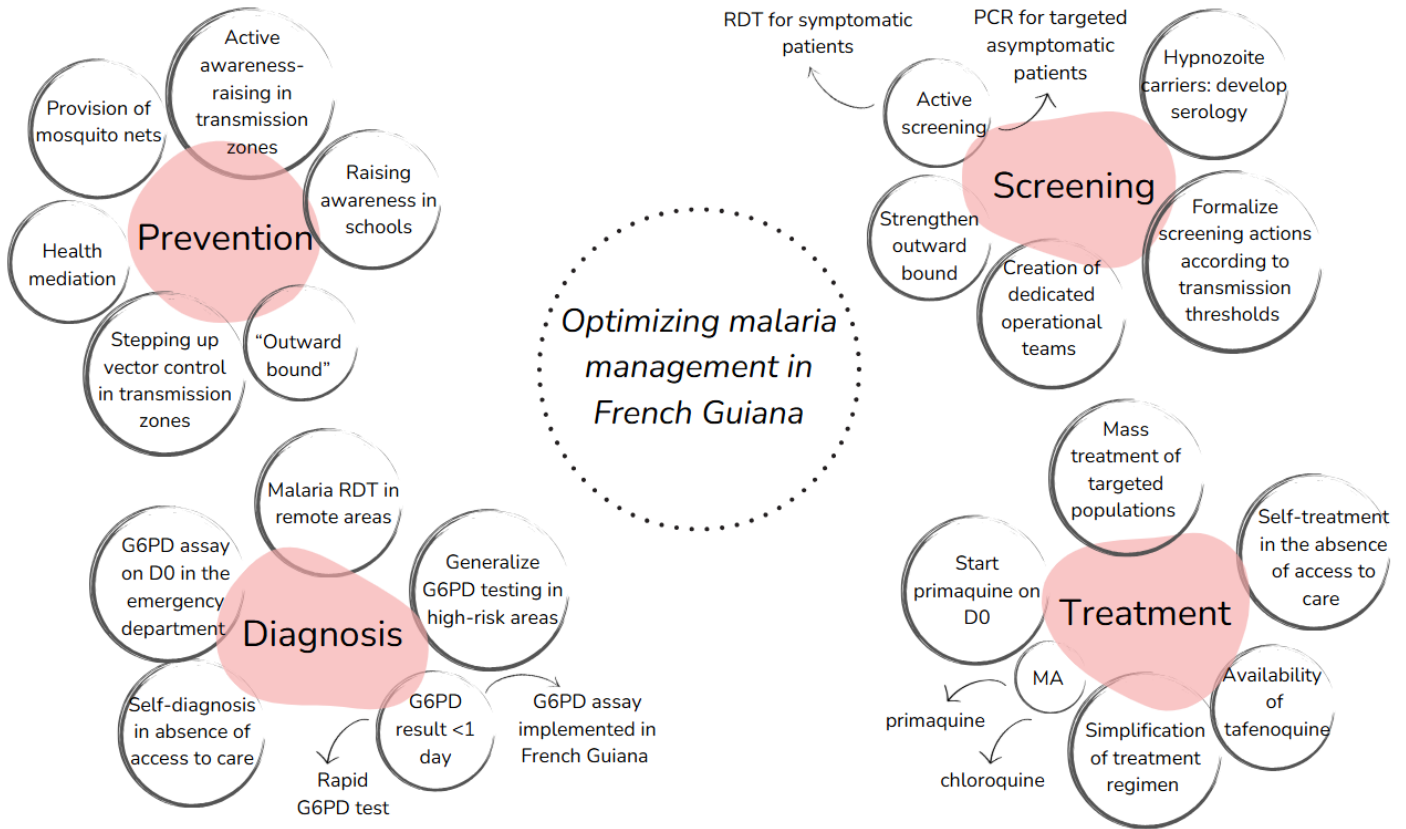
TTBF: thin and thick blood films; ACT: Artemisinin-based Combination Therapy; G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase; ATU: Temporary Authorization for Use; PMQ: primaquine; SDG: Signs of seriousness, PSE: electric syringe pump



Voir la figure en français dans le texte : "Figure 8: Propositions de différents schémas diagnostiques et thérapeutiques de prise en charge des accès à *P. vivax* en Guyane", page 21

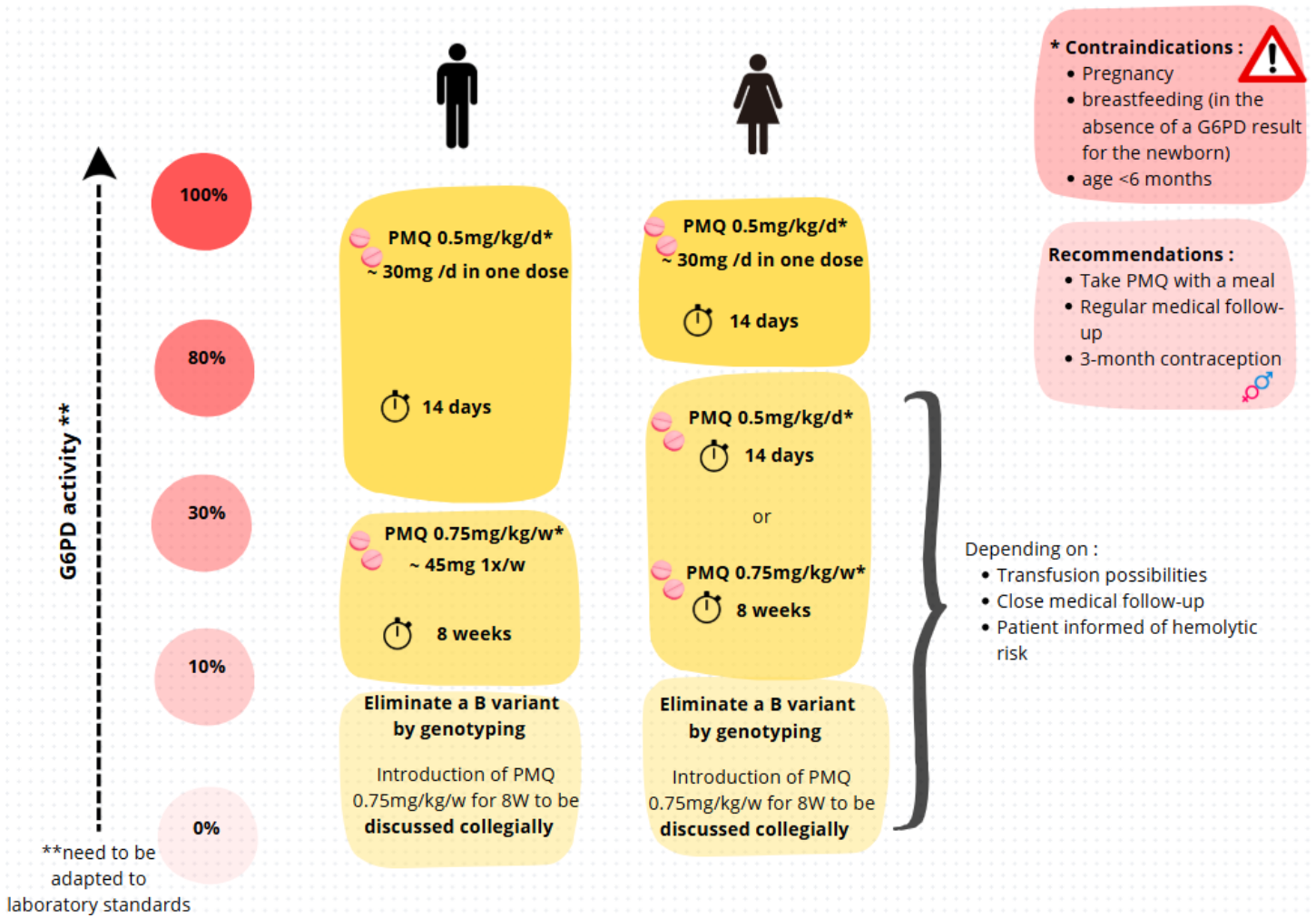
Figure 8: Proposed diagnostic and therapeutic regimens for the management of *P. vivax* infections in French Guiana

TTBF: Thin and Thick Blood Films; ACT: artemisinin-based Combination Therapy; CQ: chloroquine; G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase; PMQ: primaquine; TFN: tafenoquine; TDR: Rapid Detection Test



Voir la figure en français dans le texte : "Figure 9 : Leviers d'optimisation de la prise en charge du paludisme pour atteindre l'élimination, face aux enjeux du territoire", page 22

Figure 9: Levers for optimizing malaria management to achieve elimination, considering the challenges in the region



Voir la figure en français dans le texte : "Figure 10: Traitement radical d'un accès simple à *P. vivax* chez l'adulte en fonction de l'activité G6PD selon les recommandations du HCSP 2018 [4,39,99]", page 23

Figure 10: Radical treatment of a single *P. vivax* episode in adults based on G6PD activity according to HCSP 2018 recommendations [4,39,99]

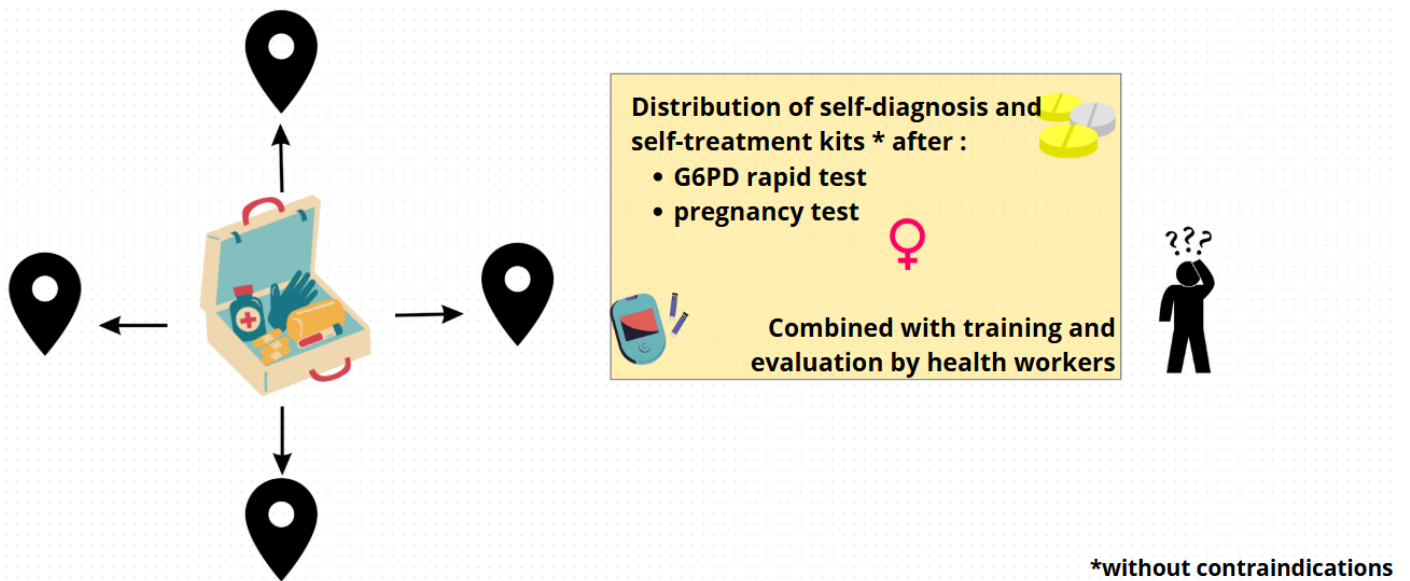
G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase; PMQ: primaquine; U: unit; Hb: hemoglobin

\*\* Example: if laboratory G6PD standard = 10 U/g Hb: G6PD 10 U/g Hb = 100% G6PD activity;

G6PD 8 U/g Hb = 80% G6PD activity; G6PD 3 U/g Hb = 30% G6PD activity;

G6PD 1 U/g Hb = 10% G6PD activity

## Management of simple access to *P. vivax* for hard-to-reach patients.



Voir la figure en français dans le texte : "Figure 11 : Propositions de prise en charge d'un accès simple à *P. vivax* en zone d'endémie, pour les patients difficiles à atteindre", page 29

Figure 11: Suggested management of simple access to *P. vivax* in endemic areas, for hard-to-reach patients

G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase