



HAL
open science

Modélisation de la transmission du virus de l'Hépatite C en milieu hospitalier : De l'évaluation au contrôle, application au contexte égyptien

Paul Henriot

► To cite this version:

Paul Henriot. Modélisation de la transmission du virus de l'Hépatite C en milieu hospitalier : De l'évaluation au contrôle, application au contexte égyptien. Sciences agricoles. HESAM Université, 2023. Français. NNT : 2023HESAC029 . tel-04351581

HAL Id: tel-04351581

<https://theses.hal.science/tel-04351581>

Submitted on 18 Dec 2023

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

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

THÈSE

présentée par : **Paul HENRIOT**

soutenue le : **17 novembre 2023**

pour obtenir le grade de : **Docteur d'HESAM Université**

préparée au : **Conservatoire national des arts et métiers**

Discipline : **64 – Biologie des populations et écologie**

Spécialité : **Sécurité sanitaire**

Modélisation de la transmission du virus de l'Hépatite C en milieu hospitalier : De l'évaluation au contrôle, application au contexte égyptien

THÈSE dirigée par :

Mme. Laura Temime, Professeure, Le Cnam

et co-dirigée par :

M. Kévin Jean, Maître de conférences HDR, Le Cnam

Jury

M. Fabrice CARRAT, PU-PH, Sorbonne Université

Mme Sylvie DEUFFIC-BURBAN, Chargée de recherche HDR, INSERM

M. Jean-Ralph ZAHAR, PU-PH, Université Paris 13

Mme Marie-Claude BOILY, Professeure, Imperial College, Londres

Mme Margarita PONS-SALORT, Docteure, Imperial College, Londres

Président

Rapporteure

Rapporteur

Examinatrice

Examinatrice

Financement

Cette thèse a été financée par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS-INSERM). Numéro de subvention : *12320 B115*



A ma famille

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagné et soutenu durant ma thèse, et qui ont contribué à en faire une aventure immensément enrichissante.

Mes premiers remerciements vont évidemment à mes deux directeurs de thèse : Laura Temime et Kévin Jean. Il y a trois ans je ne savais pas dans quoi je m'embarquais, mais j'ai su, après avoir passé quelques temps au labo auparavant que j'allais être bien accompagné. Mille mercis à tous les deux de m'avoir guidé et conseillé durant ces trois années de thèse. Merci pour nos discussions scientifiques toujours intéressantes (pour nos digressions aussi parfois ...), pour vos enseignements toujours pertinents. Merci pour votre gentillesse et votre compréhension, et merci d'avoir su me consacrer tant de temps malgré vos emplois du temps (très) chargés.

Un immense merci aux membres de mon jury de thèse d'avoir accepté d'évaluer mes travaux. Merci à Sylvie Deuffic-Burban et Jean-Ralph Zahar d'avoir accepté d'être rapporteurs ; merci également aux examinateurs Fabrice Carrat, Marie-Claude Boily et Margarita Pons-Salort.

Je voudrais aussi remercier les membres de mon comité de suivi de thèse, Sylvie Deuffic-Burban et Stéphane Le Vu. Merci pour nos discussions annuelles et pour vos retours sur ma thèse qui m'ont permis de prendre du recul sur mes travaux.

Je suis infiniment reconnaissant envers toutes les personnes qui m'ont apporté leur expertise et m'ont aidé à produire un travail scientifique sérieux. Merci en particulier à Mathieu Castry, Liem Binh Luong Nguyen et Yusuke Shimakawa, mais également à nos collaborateurs égyptiens : Wagida Anwar, Samia Abdou et Mohammed El Kassas. Un remerciement spécial à Alexandra Elbakyan qui s'efforce chaque jour de rendre la science accessible à tous.

Merci à toutes les personnes que j'ai pu croiser au laboratoire MESuRS depuis 2018. Merci pour votre accueil, pour votre soutien et votre générosité, pour nos discussions scientifiques (et celles qui l'étaient moins...), mais aussi d'avoir rendu toutes ces années agréables ; l'équipe MESuRS, une grande famille qu'il va être difficile de quitter. Merci à William, Sylvie, Mohammed, Kamel, Armiya, Frédérique et merci à Hélène pour ses gâteaux du tea-

time toujours réconfortants. Merci à Karim pour son aide, sa gentillesse et sa bonne humeur constante.

Merci aux collègues et amis passés par le bureau du premier pour leur sympathie, leur aide, nos discussions et nos débats. Merci en particulier à Hanifa, Jonathan, David, Pearl et Oumou. Merci également à Audrey, Tom, Sofia, Ajmal, Cynthia, Rolly, Ismaël, Théo, Aurélie, et Poppée.

Merci à la team escalade, Leo, Maylis, Quentin et Emilie pour nos discussions, nos sorties et nos sessions grimpe qui m'ont aidé à affronter le stress de la fin de thèse.

Merci également aux personnes que j'ai rencontrées pendant mon intermède pasteurien : Lulla, Eve, Aleksandra, Sophie, Lison, George, Salam, Félix, Wilfried et les autres.

Merci à tous les copains présents depuis si longtemps. Merci en particulier à Pierre-Alexandre, Nicolas, Martin, Bastien, Lucas, Paul. Merci également à, Marion, Amélie, Laura, Amandine, Marie, Amencia et à tous les autres. Merci pour votre gentillesse infinie, votre écoute ; merci pour nos fous rires, pour tous nos moments partagés ; merci d'être présents quoiqu'il arrive.

Merci à ma famille, mes parents et mes sœurs. Merci pour toutes les choses que vous m'avez apportées, votre amour et votre soutien inconditionnel.

Merci évidemment à Marion. Merci d'être à mes côtés depuis tant d'années, merci pour ta patience, ton amour, merci pour tout.

Résumé en français

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un pathogène transmis par le sang. La majorité des infections qu'il cause (50 à 80%) devient chronique et est à l'origine de multiples complications comme les cirrhoses ou les cancers hépatiques. L'Égypte est pays historiquement associé à la plus importante prévalence d'infections chroniques au VHC dans le monde. Afin de réduire ce fardeau, le gouvernement égyptien a mis en place dès 2018 une campagne de test et de traitement de masse à l'échelle nationale. Les hôpitaux sont susceptibles de jouer un rôle dans la transmission du virus, notamment si les mesures de contrôle infectieux ne sont pas optimales. Dans ce contexte, l'objectif principal de cette thèse était d'étudier la transmission intra-hospitalière du VHC et de proposer des outils afin de réduire sa propagation.

Dans un premier temps, nous avons exploré les mesures d'associations existantes entre les infections au VHC et un certain nombre de procédures hospitalières afin d'obtenir des résultats agrégés, au travers d'une méta-analyse, du risque d'infection par procédure. Nous avons pu montrer que la majorité des procédures invasives étaient associées à un risque accru d'infection au VHC. En particulier celui-ci était plus important pour les transplantations et le soin aux plaies et moindre pour les endoscopies et les procédures dentaires.

Par la suite, nous avons étudié le risque iatrogène d'infection à partir de données récoltées en 2017 dans l'hôpital Ain Shams du Caire. Un modèle statique de mesure risque pour les patients a été proposé et des profils de patients à risque ainsi que des services à risque ont pu être déterminés au sein de l'hôpital. En particulier, nous avons pu distinguer 4 trajectoires types de patients au sein de l'hôpital et le risque d'infection semblait plus important pour les patients hospitalisés dans le département de médecine interne que pour ceux hospitalisés dans le département de chirurgie. Un score de risque basé sur les données récoltées à l'admission a ensuite pu être proposé et la simulation numérique d'interventions simples a permis de déterminer l'efficacité relative de leur mise en place auprès de tous les patients par rapport à une mise en place dans les services les plus à risque.

Pour finir, nous avons proposé un modèle individu-centré de la transmission de pathogènes transmissibles par le sang au sein d'un hôpital et l'avons en particulier alimenté avec les données récoltées précédemment dans l'Hôpital Ain Shams. Ainsi, nous avons pu simuler sur une année le nombre de nouvelles infections liées à la réutilisation de matériel contaminé au sein d'un hôpital dans le contexte du VHC en Egypte, mais avons aussi pu l'étendre avec l'étude de la propagation hospitalière du virus de l'hépatite B (VHB) en Ethiopie. Ces analyses ont été complétée par la simulation d'interventions visant à réduire le nombre de nouvelles infections aux sein de ces hôpitaux.

Ce travail a mis en avant le fait qu'il semble toujours exister un risque accru de transmission du VHC par différentes procédures invasives. D'autre part, il a permis d'améliorer la compréhension de la transmission du VHC en milieu hospitalier, en particulier dans le contexte Egyptien. Finalement, les outils mathématiques qui y sont proposés permettent une multiplicité d'applications. Ceux-ci pourraient servir dans le cadre du contrôle de la diffusion de pathogènes transmissibles par le sang dans de nombreux contextes.

Mots-clés : VHC, Transmission, Hopital, Egypte, Modélisation mathématique

Résumé en anglais

The hepatitis C virus (HCV) is a blood-borne pathogen. The majority of infections caused by this virus (50-80%) becomes chronic, and are at the origin of multiple complications such as cirrhosis and liver cancer. Egypt is historically associated with the highest prevalence of chronic HCV infection worldwide. In order to reduce this burden, the Egyptian government implemented a nationwide mass testing and treatment campaign in 2018. Hospitals might play a role in the transmission of the virus, particularly if infectious control measures are sub-optimal. In this context, the main objective of this thesis was to study the intra-hospital transmission of HCV and to propose tools to reduce its spread.

First, we explored existing measures of association between HCV infections and a number of hospital procedures in order to obtain aggregated results, through a meta-analysis, of the risk of infection by procedure. We were able to show that the majority of invasive procedures were associated with an increased risk of HCV infection. In particular, the risk was higher for transplantation and wound care, and lower for endoscopy and dental procedures.

We then studied the iatrogenic risk of infection using data collected in 2017 in the Ain Shams Hospital in Cairo. A static model of patient risk measurement was proposed, and profiles of at-risk patients and at-risk departments within the hospital were determined. In particular, we were able to differentiate 4 patient trajectories within the hospital, and the risk of infection appeared to be greater for patients hospitalized in the internal medicine department than for those hospitalized in the surgery department. A risk score based on the data collected upon admission was then proposed, and numerical simulation of simple interventions was used to determine the relative effectiveness of implementing them for all patients versus those in the highest-risk departments.

Finally, we proposed an individual-based model of the transmission of blood-borne pathogens within a hospital, and fed it with data collected previously in the Ain Shams Hospital. We were then able to simulate the number of new infections linked to the reuse of contaminated equipment within a hospital over the course of a year in the context of HCV in Egypt, but

were also able to extend this work with the study of the hospital spread of hepatitis B virus (HBV) in Ethiopia. These analyses were complemented by the simulation of interventions with the aim to reduce the number of new infections in these hospitals.

This work highlighted that there still seems to be an increased risk of HCV transmission through various invasive procedures. On the other hand, it improved our understanding of HCV transmission in hospitals, particularly in the Egyptian context. Finally, the mathematical tools proposed in this project have a wide range of applications and could be used to control the spread of blood-borne pathogens in a wide variety of contexts.

Keywords: HCV, Blood-borne pathogen, Transmission, Hospital, Egypt, Mathematical modelling

Table des matières

Financement	1
Remerciements	3
Résumé en français	5
Résumé en anglais	7
Table des matières	9
Liste des tableaux	11
Liste des figures	12
Liste des abréviations	13
Valorisation des travaux scientifiques	14
Introduction	17
Première partie : Contexte et données	21
1. Historique et histoire naturelle du VHC	22
1.1. Origine et découverte du VHC	22
1.2. Implications cliniques	22
1.2.1. Symptomatologie de l'infection et évolution de la maladie	22
1.2.2. Evolution de la virémie.....	23
1.2.3. Dépistage et traitement	24
1.3. Epidémiologie du VHC	27
1.4. Facteurs de risque de l'infection à VHC	28
1.4.1. En communauté.....	28
1.4.2. A l'hôpital.....	29
1.5 Le VHC dans les hôpitaux : encore une préoccupation ?	31
2. Le contexte Egyptien	32
2.1. Une histoire de parasites	32
2.2. Facteurs de risque en Egypte.....	33
2.3. Epidémiologie.....	34
2.3.1. Prévalence.....	35
2.3.2. Incidence et mortalité	37
2.4. Gestion : campagnes de dépistage et de traitement	38
2.4.1. 2006 : Un premier pas vers le contrôle	38
2.4.2. 2014 : Une avancée considérable.....	38
2.4.3. 2018 : Un dernier effort ?	40

3. Approches de modélisation autour du VHC	42
3.1. Modélisation en épidémiologie	42
3.1.1 Modèles statiques.....	43
3.1.2 Modèles dynamiques.....	43
3.2. Revue des modèles épidémiologiques existants pour étudier la transmission du VHC	44
3.2.1. Transmission en communauté	44
3.2.2. Transmission dans les hôpitaux	46
3.3. Analyses coûts-efficacité.....	49
3.2.1. Généralités	49
3.2.2. Analyses couts-efficacité appliquées au contexte Egyptien.....	50
4. Présentation succincte des données utilisées	52
Deuxième partie : Travaux et résultats	54
5. 1^{er} article - Risque d'infection au VHC associé aux procédures hospitalières	55
5.1. Résumé de l'article	55
5.2. Article 1 (paru)	57
6. 2^{ème} article – Analyse quantitative du risque d'infection pour les patients d'un hôpital égyptien	98
6.1. Point méthodologique sur l'analyse de séquences.....	98
6.2. Résumé de l'article	99
6.3. Article 2 (en révision)	101
7. 3^{ème} article – Modélisation individu-centré de la transmission de pathogènes transmis par le sang dans un hôpital	128
7.1 Résumé de l'article	128
7.2 Article 3 (en finalisation)	130
Troisième partie : Discussion et conclusion	165
8. Discussion	166
8.1. Synthèse des résultats obtenus.....	166
8.2. Limites et propositions d'amélioration	168
8.3. L'apport de la modélisation.....	171
8.3. Implications de santé publique	173
9. Conclusion générale	177
Bibliographie	179

Liste des tableaux

Tableau 1 : Normes de soins selon l'EASL (European Association for the Study of the Liver). Tableau tiré de Di Marco et al., 2022.....	25
Tableau 2 : Résumé des objectifs et résultats des articles extraits après recherche sur la base PubMed.....	45
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des articles extraits après recherche sur la base PubMed. EQR : Evaluation quantitative des risques.....	47
Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude IMMHoTHep (Anwar <i>et al.</i> , 2021).....	53

Liste des figures

Figure 1 : Evolution de la charge virale dans le temps selon les 3 phases : (1) Pre-ramp-up : durée 2-14 jours, (2) Ramp-up : durée 8-10 jours et (3) Plateau 48-68 jours, cette phase est valable pour les individus allant vers une infection chronique (en bleu). Chez les individus présentant une clairance virale spontanée, la charge virale redescend progressivement (en vert).....	24
Figure 2 : Carte de la séroprévalence VHC à travers le monde (données issues de la base MapCrowd, 2023).....	28
Figure 3 : Séroprévalence VHC en Egypte en 2008, 2015 et 2019, par classe d'âges. Les données de classes d'âges pour 2008 et 2015 (Kandeel <i>et al.</i> , 2017) ont été agrégées pour être comparables aux dernières données de 2019 (Waked <i>et al.</i> , 2020).....	36
Figure 4 : Séroprévalence dans les différents gouvernorats égyptiens en 2019 (Waked <i>et al.</i> , 2020).	37
Figure 5 : Déroulement de la campagne de dépistage et de traitement pour la population adulte entre 2018 et 2019 (Hassanin <i>et al.</i> , 2021).	40
Figure 6 : Etapes d'une analyse de séquences	99

Liste des abréviations

AAD : Antiviraux à action directe

ARN : Acide ribonucléique

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHC : Carcinome hépatocellulaire

DALYs: Disability-adjusted life years

EASL: European Association for the Study of the Liver

EQR: Evaluation quantitative des risques

FDA: Food and drug administration

HNANB : Hépatite non-A non-B

HSH : Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes

ICER : Incremental Cost-Effectiveness ratio

IEA : Immuno-enzymatiques

IFN : Interférons

NCCVH : Comité national égyptien pour le contrôle des hépatites virales

OMS : Organisation mondiale de la santé

PEG-IFN : Interférons pégylés

RBV: Ribavirine

RVS : Réponse virologique soutenue

UDI : Utilisateurs de drogues injectables

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Valorisation des travaux scientifiques

1. Dans la thématique de la thèse

Publications

- **Henriot, P**, Castry, M, Luong Nguyen, LB, Shimakawa, Y, Jean, K, Temime, L. Meta-analysis: risk of hepatitis C virus infection associated with hospital-based invasive procedures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56: 558–569. <https://doi.org/10.1111/apt.17106>
- **Henriot P**, Anwar W. A., El Gaafary M., Abdo S., Rafik M., Hussein W. M., Sos D., Magdy I., Jean K., Temime L. Preventing iatrogenic HCV infection: A quantitative risk assessment based on observational data in an Egyptian hospital. medRxiv 2022.07.22.22277938 (*preprint en relecture*). [10.1101/2022.07.22.22277938](https://doi.org/10.1101/2022.07.22.22277938).
- **Henriot P**, El Kassas M., Anwar W., Abdo S., Jean K., Temime L. An agent-based model to simulate the transmission dynamics of bloodborne pathogens within hospitals medRxiv (*preprint*). <https://doi.org/10.1101/2023.11.14.23298506>

Exposés des travaux

Posters

- **International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC), 2021.** P. Henriot, M. Castry, L. B. Luong Nguyen, Y. Shimakawa, K. Jean, L. Temime. Risk of HCV infection associated with hospital-based invasive procedures : a systematic review and meta-analysis. ICPIC 2021. (Sept. 2021)
- **Journées scientifiques de l'ANRS, 2022.** P. Henriot, W. A. Anwar, W. M. Hussein, I. M Mossad, K. Jean, L. Temime. Risk assessment of iatrogenic HCV infection in patients of an Egyptian hospital. (Mars 2022)

- **European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), 2023.** P. Henriot, W. A. Anwar, W. M. Hussein, I. M Mossad, K. Jean , L. Temime. Preventing iatrogenic HCV infection: A quantitative risk assessment based on observational data in an Egyptian hospital.

-**International Conference on Infectious Disease Dynamics (EPIDEMICS), 2023.** Henriot P , Anwar W, El Gaafary M, Abdo S, Rafik M, Hussein W, Sos D, Magdy I, Jean K, Temime L. An agent-based model to simulate the transmission dynamics of bloodborne pathogens within hospitals

Présentations orales

- **Réunion annuelle AC42 ANRS – Réseau national hépatites virales, 2023.** Henriot P , Anwar W, El Gaafary M, Abdo S, Rafik M, Hussein W, Sos D, Magdy I, Jean K, Temime L. An agent-based model to simulate the transmission dynamics of bloodborne pathogens within hospitals with an application to HCV.

- **Journées de l'Action Coordonnée "Modélisation des maladies infectieuses", 2023.** Henriot P , Anwar W, El Gaafary M, Abdo S, Rafik M, Hussein W, Sos D, Magdy I, Jean K, Temime L. An agent-based model to simulate the transmission dynamics of bloodborne pathogens within hospitals.

2. En dehors de la thématique de la thèse

Publications

- **Henriot P**, Buelow E, Petit F, Ploy MC, Dagot C, Opatowski L. Modelling the impact of urban and hospital wastewaters eco-exposomes on the antibiotic-resistance dynamics. (*Pre-print en relecture*)

-Kovacevic A, Smith DRM, Rahbé E, Novelli S, **Henriot P**, Temime L, Opatowski L. COVID-19 pandemic responses impact the spread of antibiotic-resistant bacteria: a modelling study. (*Pre-print*)

-Smith DRM, Jijón S, Oodally A, Shirreff G, Aït Bouziad K, Ante-Testard PA, Bastard J, Bouziri H, Daouda OS, Duchemin T, Godon-Rensonnet AS, **Henriot P**,

Houri Y, Neynaud H, Perozziello A, Thonon F, Crépey P, Dab W, Jean K, Temime L. Sick-leave due to COVID-19 during the first pandemic wave in France, 2020. Occupational and Environmental Medicine.

Exposés des travaux

Posters

-International Conference on Infectious Disease Dynamics (EPIDEMICS), 2021.
Henriot P, Buelow E, Petit F, Ploy MC, Dagot C, Opatowski L. Modelling the impact of the urban and hospital eco-exposome on the dynamics of antibiotic resistance in effluents.

Introduction

Le virus de l'Hépatite C (VHC) est un virus à ARN à transmission hématogène (Li et Lo, 2015). Il est à l'origine d'épidémies, le plus souvent silencieuses, dû à la période d'incubation importante après une première exposition au virus (2 semaines à 6 mois) mais aussi au manque de symptômes spécifiques (Iwasaki *et al.*, 2002). Ces infections, devenant chroniques dans 55% à 85% des cas, sont la cause de complications importantes, notamment, à moyen terme, de cirrhoses pouvant conduire à l'apparition de carcinomes hépatocellulaires (CHC) (OMS, 2022). Depuis 2014, le traitement des infections chroniques repose sur l'utilisation d'antiviraux à action directe (AAD) qui permettent une guérison totale dans plus de 95% des cas (Hashim *et al.*, 2020). De nos jours, les facteurs de risques les plus importants de transmission de ce virus sont l'utilisation de drogue injectable, et les transmissions iatrogènes liées à la réutilisation de matériel contaminé (Mohd-Suan *et al.*, 2019 ; Anwar *et al.*, 2021). Même si cette voie de transmission tend à se raréfier, notamment grâce aux recommandations de contrôle infectieux imposées par l'OMS, des cas de contaminations après exposition à des procédures invasives sont rapportés, avec néanmoins une hétérogénéité géographique assez importante à l'échelle mondiale (Wu *et al.*, 2020 ; Singh *et al.*, 2022 ; Huang *et al.*, 2023 ; Caminada *et al.*, 2023).

L'Égypte est historiquement le pays associé à la plus importante prévalence d'infections chroniques au VHC dans le monde, estimée à 9.5% en 2017 (El-Ghitany et Farghaly, 2019). L'administration de masse de tartrate d'antimoine en intraveineuse comme traitement préventif contre la bilharziose entre 1950 et 1980 a conduit à la propagation du virus à l'échelle nationale (Frank *et al.*, 2000). Celle-ci, entretenue en grande partie par des mesures de contrôle infectieux non-optimales, a amené le gouvernement Égyptien à adopter des politiques de santé publique fortes. Ainsi, depuis 2006, il a mis en place des campagnes de dépistage et de traitement du VHC ayant conduit à une réduction significative du nombre de personnes infectées, grandement facilitées par un accès au traitement à moindre coût (Waked *et al.*, 2020). Cependant, plusieurs millions d'adultes n'auront pas été dépistés d'ici 2030, notamment ceux vivant ou travaillant à l'étranger. De plus, le traitement ne protège pas des réinfections, en particulier s'il n'est pas associé à de solides mesures de préventions. Ainsi, l'éradication complète à grande échelle du VHC doit se faire d'une part par le traitement mais doit aussi être appuyée par la mise en place de mesures de prévention efficaces.

Les modèles mathématiques sont depuis longtemps utilisés pour décrire de manière simplifiée la propagation de pathogènes entre les individus. Ils ont contribué à la compréhension de leurs dynamiques de diffusion au sein de communautés ou à l'hôpital, et ont permis d'évaluer l'efficacité de mesures de prévention de cette propagation (Kreztzschmar et Wallinga, 2010). Les développements technologiques et informatiques récents ont permis de mettre en place des modèles de plus en plus complexes et d'en étudier le comportement au travers de simulations numériques (De Villiers, 1994 ; Grassly et Fraser, 2008). Néanmoins, jusqu'à présent très peu de travaux ont modélisé la transmission hospitalière de pathogènes transmissibles par le sang et à notre connaissance aucun modèle mathématique dynamique n'a été proposé à cette fin dans la littérature scientifique.

Dans ce contexte, l'objectif général de cette thèse est de mieux comprendre la diffusion du VHC en milieu hospitalier et de proposer des outils afin d'aider à la mise en place de mesures de prévention dans le contexte égyptien ou dans d'autres contextes similaires. Celui-ci sera divisé en différents sous-objectifs : (1) comprendre les déterminants de la transmission hospitalière du VCH au cours de procédures invasives réalisées à l'hôpital, (2) quantifier le risque d'infection iatrogène au VHC dans un hôpital égyptien et identifier des profils de patients et de services à risque en se basant sur des données longitudinales et (3) proposer un modèle de transmission hospitalier de virus hématogènes et utiliser ce modèle pour évaluer des mesures de contrôle. Ce dernier modèle, appliqué dans un premier temps au contexte du VHC en Egypte, pourra servir plus généralement à éclairer des stratégies de contrôle de pathogènes transmis par le sang en milieu hospitalier dans d'autres pays en développement.

Ainsi, dans un premier temps, nous nous consacrerons à contextualiser le sujet en présentant le virus de l'hépatite C, son histoire naturelle, les facteurs de risque de sa transmission et à montrer l'intérêt de la prévention dans le cadre hospitalier. Nous aborderons ensuite la problématique du VHC en Egypte, nous pencherons sur les facteurs particuliers qui en ont fait un des pays les plus touchés par ce virus et sur la réponse inédite du gouvernement égyptien qui, au travers de politiques de santé publique fortes, a permis de réduire de manière significative son fardeau au niveau national. Après cela, nous présenterons les outils de modélisation disponibles pour mieux comprendre la propagation du VHC, en faisant notamment un état de l'art des travaux réalisés jusqu'à aujourd'hui autour de cette thématique. Nous clôturerons cette première partie par la présentation des données hospitalières longitudinales utilisées dans ces travaux.

Dans un second temps, nous aborderons les travaux originaux réalisés dans le cadre de cette thèse. Nous commencerons par présenter une méta-analyse du risque d'infection au VHC associé à de multiples procédures invasives réalisées au sein des hôpitaux. Par la suite, nous présenterons une analyse quantitative du risque d'infection pour les patients de l'Hôpital Ain Shams du Caire, en nous basant sur les données précédemment évoquées et sur les résultats de la méta-analyse. Nous terminerons par la proposition d'un modèle individu-centré de la transmission du pathogène hématogène au sein d'un hôpital. Celui-ci, informé par les données et les résultats obtenus dans les travaux précédents, sera utilisé afin d'étudier différents scénarios de propagation et de simuler des mesures de contrôle.

Pour finir, nous synthétiserons et discuterons les résultats obtenus au regard du contexte égyptien, en montrant notamment l'apport de ces travaux pour la compréhension de la transmission du VHC en milieu hospitalier et terminerons en présentant des perspectives de travaux futurs autour de cette problématique.

Première partie :
Contexte et données

1. Historique et histoire naturelle du VHC

1.1. Origine et découverte du VHC

Le VHC est un virus à ARN à transmission hématogène long de 9 600 nucléotides, du genre *Hepacivirus* et appartenant à la famille des *Flaviviridae* (Kato, 2000). On sait que la diffusion des souches épidémiques du virus a débuté dans les années 1930-1940 mais son origine est incertaine, et on estime que l'ancêtre commun le plus récent des différents génotypes du VHC est apparu il y a au moins 3000 ans (Forni *et al.*, 2018). Les premières infections étaient probablement liées à une transmission inter-espèces depuis un réservoir animal encore non identifié (Pfaender *et al.*, 2014). En effet, on retrouve chez plusieurs espèces animales, notamment le cheval, des virus homologues au VHC et plusieurs études ont mis en avant la capacité d'autres *Hepacivirus* à franchir la barrière inter-espèces (Simmonds, 2013). Néanmoins, son existence n'a été établie que dans les années 1970 après l'observation, à la suite de transfusions sanguines, d'hépatites de type non-A et non-B (HNANB) (Alter, 1999). En 1978, des études menées sur des chimpanzés confirment la présence d'un agent infectieux après inoculation de sang provenant d'individus atteints d'hépatites NANB et montrant une réponse clinique similaire à celle observée chez les individus infectés, avec notamment une durée d'incubation proche de celle qui était constatée pour les cas humains (2 à 10 semaines après injection de sérum contaminé) (Alter *et al.*, 1978). Le VHC a été isolé pour la première fois en 1989 par Choo *et al.* après 6 années de recherche (Houghton, 2009).

1.2. Implications cliniques

1.2.1. Symptomatologie de l'infection et évolution de la maladie

L'infection au VHC intervient après contact des muqueuses ou de plaies avec du sang contaminé, mais aussi après inoculation percutanée de celui-ci. Après exposition au virus, qui va cibler les hépatocytes, on distingue deux phases d'infection. La phase aigüe, pouvant durer jusqu'à 6 mois, pendant laquelle l'infection est quasiment toujours asymptomatique, est suivie dans 55% à 85% des cas d'une infection hépatique chronique (OMS, 2023). Même lorsqu'elle atteint le stade chronique, cette pathologie est souvent asymptomatique ou se manifeste au

travers de symptômes non spécifiques, comme une forte fatigue ou une dépression (Poynard *et al.*, 2002). Cependant, dans la phase chronique, l'inflammation hépatique va entraîner une fibrose classifiée selon sa gravité (de F1 à F4) qui évoluera, à plus ou moins long terme vers la cirrhose (stade F4), quasiment toujours irréversible. La rapidité de la progression de cette fibrose (de quelques années à plusieurs dizaines d'années) a notamment été associée à plusieurs facteurs comme des co-infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite B (VHB), ou encore une consommation importante d'alcool (Torres et Poynard, 2003 ; McCaughan et George, 2004). Les conséquences de cette affection sont multiples, et comptent notamment les insuffisances hépatiques et l'apparition de carcinomes hépatocellulaires, dont on estime qu'environ 20% à travers le monde seraient liés à une infection au VHC (Maucort-Boulch *et al.*, 2018).

1.2.2. Evolution de la virémie

Parallèlement, on discerne généralement 3 phases d'évolution de la virémie entre l'exposition et la séroconversion (Figure 1) : (1) une phase de « pre-ramp-up » (ou phase éclipse) d'une durée de 2 à 14 jours durant laquelle la charge virale est quasi-indétectable ; (2) une phase de « ramp-up » pendant laquelle la charge virale double environ toutes les 10 heures (Himmelsbach *et al.*, 2022), d'une durée de 8 à 10 jours, et qui marque le début de la période d'infectiosité (Martinello *et al.*, 2018) ; et (3) une phase « plateau », pour les individus qui développeront une forme chronique de la maladie, d'une durée de 48 à 68 jours lors de laquelle la charge virale se stabilise avant la séroconversion (Martinello *et al.*, 2018).

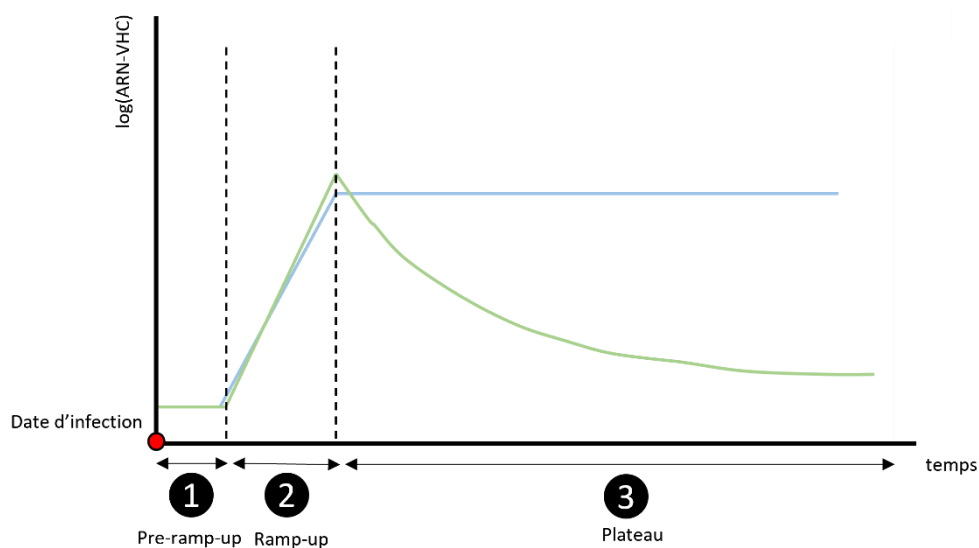


Figure 1 : Evolution de la charge virale dans le temps selon les 3 phases : (1) Pre-ramp-up : durée 2-14 jours, (2) Ramp-up : durée 8-10 jours et (3) Plateau 48-68 jours, cette phase est valable pour les individus allant vers une infection chronique (en bleu). Chez les individus présentant une clairance virale spontanée, la charge virale redescend progressivement (en vert).

Certains facteurs ont été rapportés comme favorisant l'élimination naturelle du virus, notamment : un jeune âge, le fait d'être une femme, être co-infecté par le VHB, ou encore ne pas présenter d'infection au VIH (Aisyah *et al.*, 2018).

1.2.3. Dépistage et traitement

1.2.2.1. Historique et recommandations

De manière générale, les infections à VHC récentes sont rarement décelées sur une base symptomatique puisque les signes de la maladie apparaissent assez tardivement dans son évolution.

La première génération de tests immuno-enzymatiques de détections d'anticorps (EIA-1) sont disponibles à partir du début des années 1990 et présentent une sensibilité de 70 à 80%. Ils seront suivis par les tests de 2^{ème} (EIA-2, 1992) et 3^{ème} génération (EIA-3, 1997), qui présentent des sensibilités plus intéressantes, de 92-95% et 97%, respectivement (Gretch, 1997). La présence d'une infection à VHC est généralement suspectée après un test sérologique positif avec dosage des anticorps anti-VHC. Pour confirmer le diagnostic et distinguer une infection ancienne d'une infection en cours, on recherche généralement la présence d'ARN viral dans le plasma récolté (Joshi, 2014). Ces tests ont une sensibilité de 98% pour une spécificité de plus de 99% (Vazquez-Moron *et al.*, 2019). Dans la suite de ce manuscrit nous utiliserons le terme « séroprévalence » pour désigner la prévalence associée aux cas positifs aux tests de détection d'anticorps.

Les recommandations de dépistage diffèrent selon les pays, et dépendent de leurs situations épidémiologiques respectives ; certains ont privilégié la mise en place de stratégies de dépistage chez les populations à risque, comme les utilisateurs de drogues injectables (UDI), comme en Angleterre ou ces derniers représentent 80% des personnes infectées ; d'autres ont

plutôt des recommandations basées sur l'âge, comme la France qui recommande un dépistage chez les 18-59 ans (Di Marco *et al.*, 2022).

A partir de 1986, plusieurs traitements à visée antivirale ont été proposés, le premier traitement consistait en l'administration d'interféron-alpha (IFN- α); celui-ci s'est avéré d'une efficacité limitée, le plus souvent transitoire, notamment lors d'infections chroniques (Manns et Maasoumy, 2022). Néanmoins, l'efficacité du traitement s'est améliorée lorsque la ribavirine (RBV) a été introduite en bithérapie en 1998 (Zeng *et al.*, 2020). A partir de 2001, les IFN- α sont remplacés par des interférons-pégylés (PEG-IFN), toujours en association avec la RBV ; celle-ci restera le traitement de référence pendant 10 ans malgré un certain nombre d'effets indésirables sévères (Sulkowski *et al.*, 2011). A partir de 2011, les premiers antiviraux à action directe (AAD), notamment le sofosbuvir, sont approuvés dans le traitement de l'hépatite C chronique, marquant un tournant important dans la lutte contre ces infections puisqu'ils permettent aujourd'hui d'obtenir une guérison complète dans plus de 95% des cas avec quelques variations selon le génotype mis en cause (Yang *et al.*, 2019 ; Hawsawi *et al.*, 2023).

Le traitement proposé aux personnes infectées va varier notamment selon le stade de fibrose et le génotype mis en cause mais la durée du traitement est en moyenne de douze semaines (Tableau 1, Di Marco *et al.*, 2022).

Tableau 1 : Normes de soins selon l'EASL (European Association for the Study of the Liver). Tableau tiré de Di Marco *et al.*, 2022.

Genotypes	Stage of Liver Disease	Prior Treatment Experience	Sofosbuvir/Velpatasvir	Glecaprevir/Pibrentasvir	Grazoprevir/Elbasvir
Genotypes 1a, 1b, 2, 4, 5 and 6	Chronic hepatitis	Treatment-naive	12 weeks	8 weeks	12 weeks (GT 1b only)
		Treatment-experienced			
	Compensated cirrhosis	Treatment-naive		12 weeks	
		Treatment-experienced			
Genotype 3	Chronic hepatitis	Treatment-naive	12 weeks	8 weeks	NO
		Treatment-experienced		12 weeks	NO
	Compensated cirrhosis	Treatment-naive	12 weeks with Ribavirin	8 weeks	NO
		Treatment-experienced		16 weeks	NO

1.2.2.2. Barrières à l'accès au traitement

Même si l'on dispose aujourd'hui d'un traitement efficace pour guérir de l'hépatite C il existe un certain nombre de barrières à l'accès au traitement. Celles-ci peuvent différer selon les pays et être de natures différentes.

Le dépistage est la voie d'accès au traitement mais celui-ci n'est pas forcément réalisé de manière optimale pour plusieurs raisons. Premièrement, un des facteurs les plus importants permettant une détection efficace des personnes infectées est la connaissance des conditions d'accès aux tests de dépistage. Dans certaines populations à risque, notamment les UDI, on recense des individus non dépistés par manque d'informations sur la possibilité de se faire tester. Une étude réalisée chez des UDI aux Etats-Unis a montré que seulement 15% d'entre eux avait déjà été dépistés pour une infection au VHC, contre 84% pour une infection à VIH (Feldman *et al.*, 2017). Outre ce manque de connaissance, un autre facteur constitue une barrière à l'accès au dépistage et au traitement : la peur d'être stigmatisé. Une étude évaluant le rôle des facteurs sociaux sur l'accès au traitement a montré que cette stigmatisation constituait une des barrières les plus importantes chez des UDI (Harris et Rhodes, 2013). D'autres raisons, plus systémiques, peuvent apparaître, notamment chez les personnes emprisonnées, pour lesquelles l'accès au dépistage est rendu difficile (Crowley *et al.*, 2018).

D'autre part, le prix est l'un des freins les plus importants à l'accès au traitement. Dans les pays où celui-ci n'est pas pris en charge par un système universel d'assurance maladie, son financement peut ne pas être pris en charge ou trop peu pour permettre un accès aux personnes malades. Aux Etats-Unis, une étude réalisée chez 2 300 patients a montré que 10% des personnes ayant souscrit à une assurance privée ne pouvaient pas prétendre à un remboursement et ce taux montait à 46% chez les personnes les plus défavorisées bénéficiant du programme national Medicaid (Millman *et al.*, 2017).

1.2.2.3. Traitement et risque de carcinome hépatocellulaire

Même après guérison, les personnes traitées présentent un risque résiduel de développer un CHC. Celui-ci est néanmoins fortement diminué par rapport aux personnes non-traités ou n'ayant pas atteint une réponse virologique soutenue (RVS) satisfaisante et peut varier selon

plusieurs facteurs comme le génotype d'infection, type de traitement, ou l'état de fibrose. El-Serag et al., (2016) ont observé chez des personnes traitées par IFN et RBV et présentant une RVS, une incidence globale réduite de 75% par rapport aux personnes ne présentant pas de RVS ; l'incidence était plus faible chez les patients présentant une RVS sans cirrhose comparé à celle rapporté chez les personnes cirrhotiques et chez les personnes infectées par le génotype 3. D'autres facteurs ont pu être associés à un risque accru de développer un CHC après RVS chez les patients soignés par AAD et RBV, en particulier, le diabète, le fait d'être un homme ou encore le fait d'être traité par Sofosbuvir sans association à la RBV (Rinaldi *et al.*, 2019).

D'autre part, il existerait un lien flou entre traitement aux AAD et récurrence de CHC. En effet, certains auteurs montrent l'existence d'un risque accru de récurrence de CHC après traitement (El Kassas *et al.*, 2018). Cependant, une méta analyse évaluant le risque de récurrence après traitement par AAD a montré que ce dernier n'influençait pas la récurrence de CHC bien que la relation soit à la limite de la significativité statistique (Sapena et al., 2022).

1.3. Epidémiologie du VHC

A l'échelle mondiale on estime qu'environ 58 millions de personnes présentent une infection chronique au VHC avec une incidence annuelle de 1.5 millions de nouveaux cas (OMS, 2022). La prévalence mondiale des infections au VHC est estimée à 0.7% (Salari *et al.*, 2022 ; Blach *et al.*, 2022). On observe une différence importante de prévalence entre les pays à hauts-revenus, où celle-ci est généralement inférieure à 2%, et les pays à plus faible revenu dans lesquelles elle dépasse parfois les 10% (Parsons, 2022, Figure 2.). L'Egypte est le pays avec la prévalence recensée la plus importante mais son niveau est probablement bien inférieur aujourd'hui puisqu'un dépistage massif de 80% de la population adulte a révélé une séroprévalence de 4.61% en 2019 avant la mise en place d'un traitement (Waked *et al.*, 2020). En 2019, on estime que 290 000 personnes sont décédées de l'hépatite C dans le monde, majoritairement de cirrhoses et d'hépatocarcinomes (OMS, 2023).

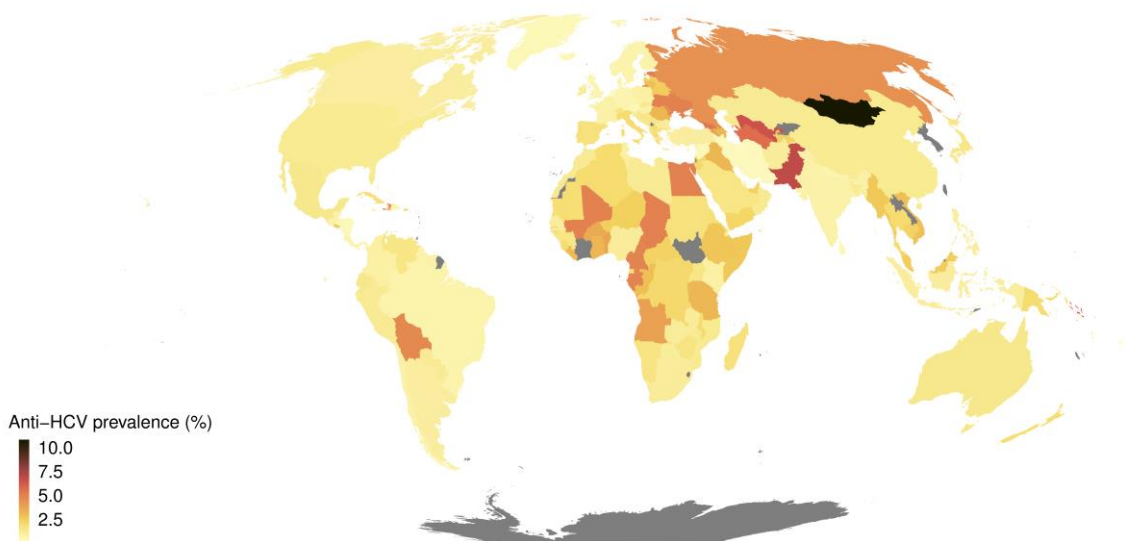


Figure 2 : Carte de la séroprévalence VHC à travers le monde (données issues de la base MapCrowd, 2023)

On distingue 7 génotypes du VHC. Le plus prévalent est le génotype 1, qui est retrouvé dans 46% des cas d'infection à l'échelle mondiale, suivi du génotype 3 (dans 22% des cas) et des génotypes 2 et 4 (13% chacun) (Gower *et al.*, 2014). Il existe une hétérogénéité géographique assez importante dans la distribution de ces génotypes. En effet, le génotype 1 est dominant en Europe, Amérique du Nord et Amérique du Sud, le 3 en Asie et le 4 en Afrique du Nord et au Moyen-Orient.

1.4. Facteurs de risque de l'infection à VHC

Dans cette partie, nous aborderons dans un premier temps les facteurs de risque en communauté puis dans un second temps ceux intervenant au sein des hôpitaux.

1.4.1. En communauté

Plusieurs facteurs de risque d'acquisition du VHC en communauté ont été documentés. Le plus important est l'utilisation de drogues injectables (Trickey *et al.*, 2019 ; Mohd Suan *et al.*, 2019). La prévalence d'infection à VHC chez les utilisateurs de drogue injectable (UDI) est

très élevée en comparaison à la population générale à l'échelle mondiale. On estime qu'en moyenne 52% des UDI dans le monde présentent une infection au VHC contre 0.7% en population générale (Degenhardt *et al.*, 2017 ; Salari *et al.*, 2022). La contribution de l'utilisation de drogues injectables comme facteur de risque a été estimée, au niveau mondial, à 40% de tous les cas d'infection à hépatite C (Trickey *et al.*, 2019). Néanmoins, on observe d'importantes variations géographiques, avec notamment une fraction attribuable à cette pratique de l'ordre de 80% dans les pays à forts revenus, contre 40% dans les pays à revenus faibles ou moyens.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés, mais sont associés à un risque plus modéré de transmission. On peut citer notamment le tatouage, avec un risque d'infection estimé comme étant 2.5 fois plus important chez les personnes tatouées que chez celles qui ne le sont pas (Lim *et al.*, 2022). La transmission par voie sexuelle est rare mais des événements d'infection ont été rapportés, plus fréquemment chez les personnes porteuses du VIH, notamment les HSH (Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes ; Mata-Marin *et al.*, 2022).

Ces infections interviennent quasi exclusivement dans les populations adultes mais la transmission verticale du virus, de la mère à l'enfant, constitue la voie principale de contamination au VHC chez ces derniers. En effet, on estime qu'environ 5% des enfants nés de mères chroniquement infectées sont eux-mêmes infectés (Benova *et al.*, 2014).

1.4.2. A l'hôpital

Le risque iatrogène de transmission du VHC à l'hôpital est lié au caractère invasif des procédures qui y sont réalisées et intervient après contact avec du matériel médical contaminé. Celui-ci tend globalement à décroître depuis la mise en place des recommandations de contrôle infectieux proposées par l'OMS, néanmoins, cette route de transmission reste non négligeable et on observe, à l'échelle mondiale, une hétérogénéité géographique assez importante.

Nous devons distinguer ici le risque pour les soignants du risque pour les patients.

La transmission du patient vers le soignant se produit quasi exclusivement lors de blessures accidentelles avec des aiguilles contaminées lors d'injections (Henderson, 2003). Des cas de

transmission après éclaboussures de sang contaminé sur les muqueuses (yeux) ont été rapportés mais leur occurrence reste extrêmement faible (Rosen, 1997).

Dans le second cas, la transmission est susceptible de se produire entre patients mais aussi du soignant vers le patient.

De manière générale, l'hospitalisation a de nombreuses fois été associée à un risque d'infection par le VHC pour les patients (El-Ghitany *et al.*, 2015 ; Anwar *et al.*, 2021). Le facteur historiquement associé à la transmission du VHC est la transfusion sanguine (Van der Poel, 1999). On estime qu'aux Etats-Unis, entre 1960 et 1970, 25% des receveurs ont été infectés par le VHC (Selvarajah et Busch, 2014). Dans les années 1970 et 1980, 80 à 90% des cas d'hépatites post-transfusionnelles étaient liés au VHC, et la part des receveurs infectés allait de 2-4% dans le nord de l'Europe à 6-18% dans le Sud et était de 10-12% aux Etats-Unis (van der Poel, 1999). Néanmoins, le risque lié à cette pratique a évolué à la baisse, en particulier depuis la mise en place du dépistage systématique du sang récolté chez les donneurs (Donahue *et al.*, 1992). Cependant, des travaux récents ont montré que les personnes ayant subi une transfusion étaient toujours à risque accru d'infection (Caminada *et al.*, 2023). D'autres procédures invasives ont été historiquement associées à un risque augmenté d'être infecté par le VHC. C'est le cas de l'hémodialyse, pour laquelle on observe un nombre important d'études montrant une prévalence élevée chez les patients hémodialysés (Jakupi *et al.*, 2018 ; Madhavan *et al.*, 2020). La prévalence moyenne dans cette population en Europe était de presque 18% dans les années 1990 (Chauveau, 1996). Un certain nombre d'autres actes invasifs présentent encore aujourd'hui un sur-risque de contamination mais on observe d'importantes hétérogénéités géographiques (Caminada *et al.*, 2023 ; Sosa-Jurado *et al.*, 2023).

Enfin, des cas de transmission entre soignants positifs et patients ont été rapportés, notamment lors d'actes de chirurgie, mais ceux-ci restent aujourd'hui assez anecdotiques (Lot *et al.*, 2007).

1.5 Le VHC dans les hôpitaux : encore une préoccupation ?

Malgré les connaissances acquises sur le VHC ces 30 dernières années et la mise en place de mesures de préventions importantes il est encore important de s'intéresser à sa transmission intra-hospitalière. Plusieurs de pays restent encore fortement touchés par la problématique du VHC, avec une prévalence élevée à l'échelle nationale, et les hôpitaux peuvent, dans certains cas, constituer un lieu d'entretien de sa transmission. Plusieurs études récentes ont montré que l'adhérence aux mesures de prévention au sein des hôpitaux étaient imparfaites, notamment dans les pays à faible revenu. Une étude menée en 2018 dans un hôpital éthiopien a montré que seulement 56.3% des soignants répondants avaient de bonnes pratiques de contrôle infectieux (Desta *et al.*, 2018). Une autre étude, publiée en 2022, a mis en avant une forte hétérogénéité d'adhérence aux mesures de contrôle infectieux dans des hôpitaux brésiliens ; en particulier, seuls 69% des soignants avaient une gestion satisfaisante du matériel contaminé par le sang ou les fluides des patients et 59% rapportaient mettre en place une décontamination parfaite des surfaces et des équipements (Brandao *et al.*, 2022).

Même dans les pays développés le risque de contamination au VHC dans les hôpitaux n'a pas totalement disparu puisqu'on compte encore des événements de contaminations ces dernières années. En Europe, 91 événements de transmission de virus hématogènes ont été rapportés dans la littérature scientifique entre 2006 et 2021, dont 43 concernaient le VHC et 48 le VHB. Ces événements ont conduit à l'infection de 442 patients. Les pays les plus touchés étaient l'Italie, l'Allemagne et le Royaume-Uni (Singh *et al.*, 2022). Aux Etats-Unis, le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a rapporté 66 événements de transmission de virus hématogènes entre 2008 et 2019 dans des hôpitaux américains, pour un total de plus de 500 nouvelles infections (328 pour le VHC et 183 pour le VHB). Notons qu'il ne s'agit ici que des événements rapportés, de nombreux événements de contamination ont pu ne pas être rapportés étant donné l'évolution silencieuse de l'infection au VHC.

D'autre part, la prévention reste un outil indispensable afin de réduire la transmission du VHC. Même si les traitements proposés sont extrêmement efficaces, des études soulèvent le fait que les patients anciennement infectés pourraient toujours présenter un sur risque de récurrence de CHC, même après guérison (voir section 1.2.2.3. ; El Kassas *et al.*, 2018 ; Jean *et al.*, 2023). De plus, le cout des traitements étant non négligeable dans la plupart des pays, il est important de mettre en place des mesures préventives efficaces afin de réduire ce fardeau (Henry, 2018).

2. Le contexte Egyptien

2.1. Une histoire de parasites

La schistosomiase (ou bilharziose) est une maladie parasitaire restée pendant longtemps un problème de santé publique majeur en Egypte, notamment autour du delta du Nil. Cette parasitose survient à la suite d'une infection par des trématodes du genre *Schistosoma* (Di Bella *et al.*, 2018). Avant l'épidémie d'hépatite C, les infections à *S. mansoni* constituaient la cause la plus importante de maladies hépatiques sur le territoire égyptien (Strickland, 2006). A partir des années 1950 et jusque dans les années 1980, le ministère de la santé égyptien a mené une campagne de traitement massive afin de lutter contre ces parasitoses. Le traitement de référence, proposé par JB Christopherson dès 1918, consistait en des injections intramusculaires répétées de tartrate d'antimoine. Entre 1964 et 1982, 250 000 patients ont été traités annuellement de manière préventive par tartrate d'antimoine, pour un total de 36 millions d'injections (Struthers, 2007). Le matériel d'injection était fréquemment réutilisé entre les individus et très insuffisamment désinfecté. D'après un rapport de l'OMS, on comptait parfois seulement 20 à 30 seringues, ébouillantées de manière hasardeuse pendant une à deux minutes après chaque utilisation, pour plusieurs centaines de patients (Maegraith, 1964 ; Frank *et al.*, 2000). A partir des années 1970, ce traitement invasif à progressivement été remplacé par un traitement oral, le praziquantel (Elgharably *et al.*, 2017).

Cette campagne de traitement contre la bilharziose a été le déclencheur d'une des plus importantes épidémies d'hépatite C dans le monde. Celle-ci a pu se développer pour différentes raisons. Premièrement, le facteur clé de la transmission du virus était la réutilisation importante du matériel entre les individus et le manque de désinfection efficace des seringues. Deuxièmement, la multiplicité des injections chez un même patient a accru le risque d'infection et la propagation de la maladie. Enfin, le caractère insidieux de la phase aiguë de cette dernière a rendu cette épidémie silencieuse, favorisant sa diffusion.

L'ampleur du problème de l'hépatite C en Egypte n'est reconnue qu'en 1994 lorsque l'Arabie Saoudite exige des tests systématiques de recherche d'anticorps anti-VHC chez les

travailleurs étrangers. On découvre alors que 10% des Égyptiens candidats à l'immigration sont positifs (Radi, 2006).

2.2. Facteurs de risque en Egypte

La campagne de traitement mentionnée dans la section précédente reste encore aujourd'hui un facteur de risque clé d'infection au VHC en Egypte ; ainsi, une étude menée chez des donneurs de sang égyptiens en 1993 a révélé que les personnes ayant subi un traitement contre la bilharziose avaient un risque en moyenne 9 fois supérieur d'être infecté par le VHC comparé à celles n'ayant pas subi de traitement (Darwish *et al.*, 1993) ; des études plus récentes ont aussi montré le rôle important de cette vaccination dans la diffusion du VHC (Frank *et al.*, 2000 ; Guerra *et al.*, 2012). Cependant, la dynamique épidémique ne s'est pas éteinte après l'arrivée des nouveaux traitements oraux contre la bilharziose. Certains comportements à risque, iatrogènes et communautaires ont joué un rôle important en Egypte puisqu'ils ont permis d'entretenir la dynamique de transmission à l'échelle nationale.

La transfusion sanguine a joué un rôle majeur dans l'évolution de cette épidémie (Radi, 2007). En effet, les tests de dépistages systématiques étaient effectués de manière imparfaite jusqu'en 2007 en Egypte chez les donneurs de sang (Moftah, 2009). D'autre part, le manque de sang destiné aux transfusions dans les années 1990 en Egypte amenait les banques de sang à se fournir dans d'autres pays limitrophes sans contrôle rigoureux de la qualité du sang (Radi, 2007). Plusieurs études ont montré que la prévalence était extrêmement élevée chez les donneurs de sang. En 1991 une étude révèle une prévalence de 19.2% chez des donneurs de sang volontaire égyptiens dans la ville de Riyad en Arabie-Saoudite (Saeed *et al.*, 1991). Une année plus tard, Kamel *et al.* analysent la positivité au VHC chez plus de 2 000 donneurs de sang égyptiens et trouvent que 11% d'entre eux présentent des anticorps anti-VHC. La même année, Darwish *et al.* montrent que presque 15% des donneurs de sang recrutés présentent des anticorps anti-VHC, et notent une disparité importante selon les classes d'âge, 6% pour les donneurs âgés de moins de 30 ans et 37.5% pour ceux âgés de plus de 30 ans. Les auteurs de ces différentes études s'accordent sur l'urgence à mettre en place un dépistage systématique des donneurs de sang pour le VHC, comme cela était déjà le cas pour le VIH. Les prévalences extrêmement importantes révélées chez les donneurs de sang dans les années 1990 suggèrent que la transmission sanguine, en l'absence de détection du virus dans cette population, a pu être entretenue par cette procédure, alors même que l'on comptait 400 000

poches de sang transfusées par an en Egypte (Kamel *et al.*, 1992). Les transfusions sanguines jouent certainement encore aujourd'hui un rôle dans la transmission du VHC en Egypte (Boraik *et al.*, 2019) mais le risque lié à cette procédure s'est atténué depuis la mise en place de recommandations de dépistage chez les donneurs de sang.

Plusieurs autres facteurs de risque liés à des procédures hospitalières ont pu être identifiés et semblaient jouer un rôle dans la transmission du VHC en Egypte encore très récemment. Une méta-analyse des facteurs de risques d'infection publiée en 2015 a mis en avant des risques importants de contamination liés à différentes procédures invasives comme les césariennes, les endoscopies ou les chirurgies ; ceux-ci étaient plus importants que dans le reste du monde (El-Ghitany *et al.* 2015). Plus récemment, une étude transversale réalisée chez des patients hospitalisés entre 2017 et 2018 (avant l'implémentation de la campagne massive de dépistage et de traitement) a montré un taux important de séroconversion de 13.2% au VHC chez les patients hémodialysés (Kerollos *et al.* 2020).

Au niveau communautaire, le facteur le plus important lié au risque d'infection par la VHC est, comme au niveau mondial, l'utilisation de drogue injectable. Une étude de 2009 menée au Caire à déterminer que les UDI avaient un risque moyen 8.5 fois plus important d'être infectés par le VHC que les non-UDI (Paez Jimenez *et al.*, 2009). D'autres facteurs ont été identifiés, notamment le rasage chez un barbier (qui suppose une réutilisation des lames) pour lequel le risque d'être infecté a parfois été estimé similaire à celui d'utiliser des drogues injectables, ou dans une moindre mesure le tatouage et l'acupuncture (Mohsen *et al.*, 2015 ; Heiza *et al.*, 2021).

2.3. Epidémiologie

L'Egypte est le pays pour lequel on a observé la plus forte prévalence d'infection chronique au VHC jamais enregistrée. L'épidémiologie du VHC dans ce pays dépend du mode particulier de diffusion du virus à l'échelle nationale comme évoqué dans la partie précédente, mais elle a aussi considérablement évolué ces 15 dernières années du fait de la mise en place de plusieurs campagnes visant à éradiquer le virus du territoire égyptien.

2.3.1. Prévalence

En population générale la prévalence observée dépassait largement la prévalence mondiale jusqu'à la dernière étude massive réalisée en population en 2019, lors d'une nouvelle campagne visant à éradiquer l'hépatite C du pays. Depuis celle-ci, et à ce jour, aucune étude de prévalence à l'échelle de la population n'a été réalisée mais Waked *et al.*, (2020) s'attendent à observer une prévalence d'infections chroniques très faible, de l'ordre de 0.5%, bien que la méthode utilisée pour obtenir cette estimation reste assez floue. Une diminution de 86% du nombre de cas virémiques liée aux campagnes de traitement engagées par le gouvernement en 2018 a été estimée d'ici 2030 (Ezzat *et al.*, 2023).

Historiquement, on observe une plus forte séroprévalence dans les zones où le traitement contre la bilharziose a été le plus administré (Figure 4). On estime en 1996 que celle-ci est de 21.9% et est la plus importante autour du Delta du Nil (28.4%) (Franck *et al.*, 2000).

En lien direct avec l'effet de la campagne de traitement contre la bilharziose, la prévalence d'infection à VHC dépend fortement de l'âge, avec un effet cohorte reflétant la contamination de la génération qui a été exposée à ce traitement (Figure 3). Le vieillissement et les décès de cette génération se traduisent par une diminution progressive de la prévalence.

Ainsi, en 2008 on observait une prévalence d'infection chronique à VHC de 10% avec une hétérogénéité au niveau géographique, de >15% en Basse-Egypte à 3-5% dans les gouvernorats frontaliers. Cette prévalence était de 2.8% en moyenne pour la classe d'âge 15-19 ans contre 27.4% pour la classe 55-59 ans, la plus exposée à la campagne de vaccination contre la bilharziose (Kandeel *et al.*, 2017). En 2015, cette prévalence était descendue à 7 % au niveau national, avec une diminution assez uniforme dans toutes les classes d'âges (Kandeel *et al.*, 2017). En 2019, à l'initiation de la campagne de dépistage massif mise en place, 4.6% des adultes de 18 à 59 ans présentaient encore des anticorps anti-VHC (Waked *et al.*, 2020).

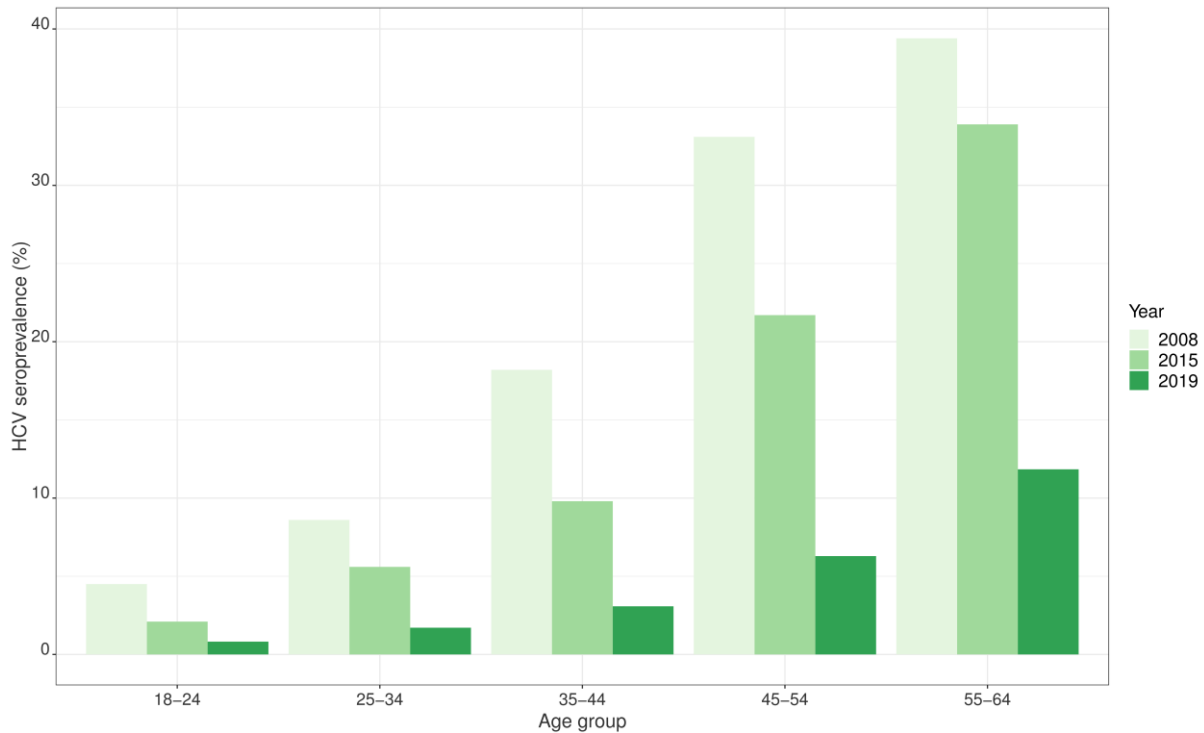


Figure 3 : Séroprévalence VHC en Egypte en 2008, 2015 et 2019, par classe d’âges. Les données de classes d’âges pour 2008 et 2015 (Kandeel *et al.*, 2017) ont été agrégées pour être comparables aux dernières données de 2019 (Waked *et al.*, 2020).

Historiquement, certaines populations spécifiques sont plus susceptibles d’être contaminées par le VHC. Une méta-analyse caractérisant l’épidémiologie du VHC en Egypte publiée en 2018 a montré des séroprévalences moyennes très élevées chez les patients hémodialysés (65.5%), les patients présentant une maladie hépatique (65.6%), les patients multi-transfusés (42.9%) ou encore les donneurs de sang (10.4%) (Kouyoumjian *et al.*, 2018). En communauté, les UDI représentent certainement un des populations avec la plus forte prévalence, peu de données récentes existent mais on l’estimait à 63% en 1995 (el-Ghazzawi *et al.*, 1995). Néanmoins, il est important de rappeler que celles-ci sont certainement beaucoup plus faibles aujourd’hui.

Le génotype 4 (G4) du VHC est le plus répandu en Egypte puisqu’on le retrouve dans 92.5% des cas d’infections, suivi par le génotype 1 (3.6% des cas). Les infections restantes (moins de 4% des cas) sont attribuées aux autres génotypes (Kouyoumjian *et al.*, 2018). La plus grande partie des infections à G4 sont causées par des sous-types inconnus (82.3% des cas d’infections à G4), suivi du sous-type G4a (12% des cas) (Kouyoumjian *et al.*, 2018).

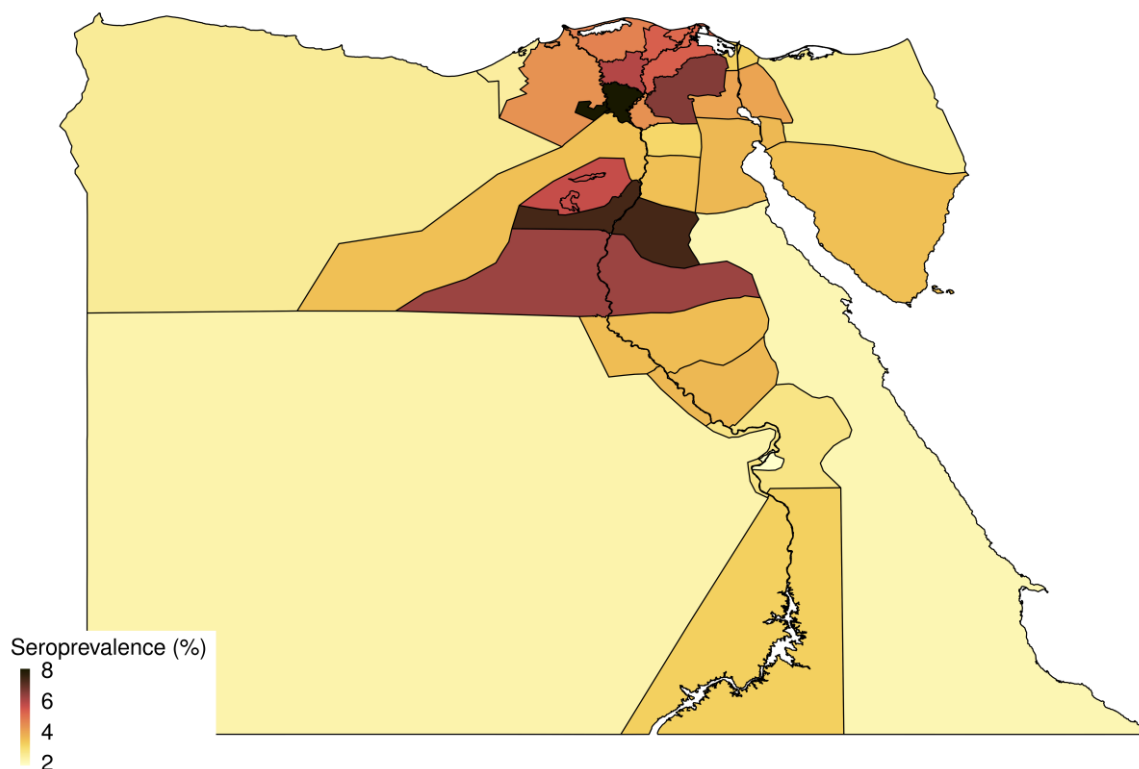


Figure 4 : Séroprévalence dans les différents gouvernorats égyptiens en 2019 (Waked *et al.*, 2020).

2.3.2. Incidence et mortalité

Au début des années 2000, on estimait l'incidence annuelle des infections au VHC à 0.8/1000 dans la haute Egypte contre 6.8/1000 dans le Delta du Nile (Abdel-Aziz *et al.*, 2000 ; Mohamed *et al.*, 2005). En 2009, l'incidence avait été estimée à 6.6/1000 au niveau national (Miller et Abu-Raddad, 2010). Une étude menée dans 9 villages dans l'Egypte rurale (environ 20 000 individus) après la mise en place de la campagne de dépistage et de traitement en 2018 a révélé une incidence faible de 0.37/1000 (Shiha *et al.*, 2020).

La mortalité toutes causes entre 1997 et 2003 attribuable au VHC était estimée à 5.7% (Mostafa *et al.*, 2016). En 2013 on estimait à 33 000 le nombre de décès liés au virus. La même année, on comptait environ 630 000 cas de cirrhoses compensées, plus de 130 000 cas de cirrhoses décompensées, et 16 000 cas de CHC (Waked *et al.*, 2014).

2.4. Gestion : campagnes de dépistage et de traitement

2.4.1. 2006 : Un premier pas vers le contrôle

Afin de lutter contre l'hépatite C au niveau national, le comité national égyptien pour le contrôle des hépatites virales (NCCVH) imagine dès 2006 un plan de traitement de l'hépatite C à grande échelle et met en place un réseau national de centres de traitement destinés aux soins de l'hépatite C. En 2008, le NCCVH publie un premier plan stratégique de lutte contre les hépatites virales et plusieurs objectifs sont proposés à horizon 2012. Parmi ceux-là on retrouve notamment trois objectifs importants : (1) déterminer les niveaux nationaux de prévalence et d'incidence des infections aux VHC et VHB, (2) réduire la prévalence de ces infections d'au moins 20% chez les personnes âgées de 15 à 30 ans, et (3) rendre plus accessible les soins et traiter 50% des individus les nécessitant. Une enquête nationale a permis de déterminer qu'environ 10% de la population âgée de 15 à 59 ans étaient infectés chroniquement par le VHC. Dans sa globalité, le succès de cette campagne reste modéré puisque moins de 200 000 égyptiens ont été traités (par PEG-IFN + RBV) sur la période 2008-2012, avec une efficacité limitée du traitement (taux de guérison d'environ 60%) (Hassanin *et al.*, 2021).

2.4.2. 2014 : Une avancée considérable

En décembre 2013, la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis approuve pour la première fois une nouvelle classe d'AAD, le sofosbuvir (Lin et Chung, 2014). L'arrivée sur le marché de ce médicament, produit par l'entreprise Gilead, va changer la donne : de nouveaux traitements d'une durée de 12 semaines en moyenne, permettent d'atteindre des taux de réponse virologique soutenue (RVS) de l'ordre de 90% à 95%, et sont beaucoup mieux tolérés par les patients que le traitement précédent (RBV + PEG-IFN). Néanmoins, leurs coûts sont prohibitifs puisqu'il faut compter en moyenne 84 000\$ par personne traitée. Après d'intenses négociations avec l'entreprise pharmaceutique, le gouvernement égyptien parvient en mars 2014 à trouver un accord et obtient un rabais exceptionnel de 99% sur le prix des traitements, diminuant celui-ci à moins de 900\$ par personne traitée (Hassanin *et al.*, 2021).

Le gouvernement égyptien devient signataire (avec 194 autres pays) d'un plan stratégique pour s'attaquer à la problématique du VHC au niveau mondial, proposé par l'OMS. Celui-ci vise à éliminer le VHC en tant que menace pour la santé d'ici 2030 et prévoit notamment une réduction de la mortalité de 65% et une baisse de 90% du taux d'incidence par rapport à 2015 (Dhiman et Premkumar, 2020). En parallèle, le gouvernement égyptien propose un second plan d'action pour lutter contre les hépatites virales entre 2014 et 2018 (MHOP, 2014). Celui-ci met en avant différents axes d'action : (1) renforcer la surveillance pour mieux détecter la transmission des hépatites virales, (2) promouvoir les pratiques de contrôle infectieux pour réduire la transmission, (3) renforcer la sûreté transfusionnelle, (4) promouvoir la vaccination contre le VHB, et (5) proposer des traitements abordables pour les hépatites B et C, et améliorer la prise en charge des patients. Concernant le VHC, les deux objectifs principaux sont : (1) prévenir la transmission du virus et traiter les patients infectés précédemment identifiés, et (2) traiter environ 300 000 patients supplémentaires chaque année.

Dès le premier mois de la mise en place de cette campagne, 500 000 patients positifs ont pu s'inscrire pour recevoir un traitement. L'afflux de patients dans les centres dédiés et le manque de disponibilité des AAD ont allongé considérablement le délai de prise en charge, qui pouvait aller jusqu'à 6 mois. Cette attente s'est atténuée progressivement avec l'ouverture de nouveaux centres de traitement et l'obtention d'une autorisation afin de produire des médicaments génériques à moindre coût (Abdel-Razek *et al.*, 2019). Avant cet afflux de médicaments, les recommandations de traitement concernaient les patients en état de fibrose hépatique avancée (stades F3 et F4) mais le stock de médicament devenant important, le programme égyptien est devenu le premier à traiter les patients indépendamment du stade de celle-ci. En septembre 2018, 2.5 millions de patients avaient commencé leur traitement bien que la RVS n'ait pas pu être évaluée pour la plupart d'entre eux, même avec la mise en place de tests virologiques gratuits post-traitement. Malgré des résultats encourageants, le nombre de patients infectés se présentant mensuellement pour un traitement est descendu à 10 000 en 2018, loin de l'objectif de 300 000 personnes par an (Abdel-Razek *et al.*, 2019). Le coût total de cette campagne a été estimé à presque 590 millions de dollars.

2.4.3. 2018 : Un dernier effort ?

En octobre 2018, le gouvernement égyptien lance la campagne « 100 Million Seha » (100 millions de vies en bonne santé) destinée à éliminer définitivement le VHC dans la population. L'objectif de cette campagne était de dépister massivement les personnes de plus de 18 ans (soit 62 millions d'égyptiens) et de traiter les cas confirmés. Parmi cette population, les personnes ayant un historique d'infection à VHC pouvaient s'inscrire sur un site internet dédié afin de prendre rendez-vous dans un centre de soin. Les personnes de statut VHC inconnu pouvaient se présenter dans l'un des 5 820 centres de tests présent sur le territoire (dont presque 20% étaient des unités de test mobiles) et recevoir un premier résultat sur la présence d'anticorps anti-VHC dans un délai très court (20 minutes). Les personnes positives étaient ensuite dirigées vers un des 121 centres de référence du réseau national de traitement destinés aux hépatites virales afin de confirmer le diagnostic puis un traitement leur était prescrit en cas de test confirmé positif (Hassanin *et al.*, 2021).

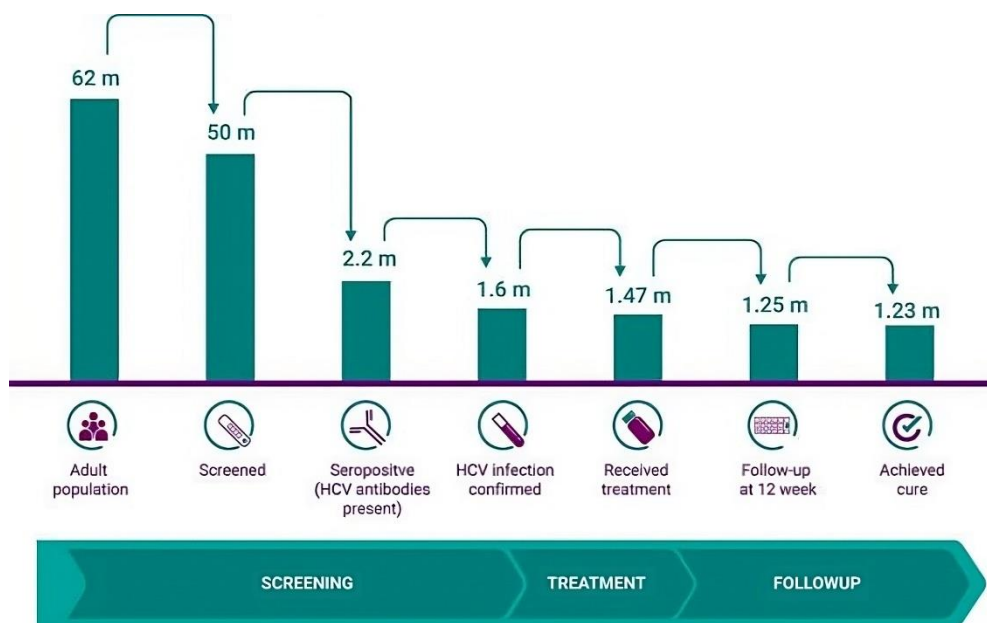


Figure 5 : Déroulement de la campagne de dépistage et de traitement pour la population adulte entre 2018 et 2019 (Hassanin *et al.*, 2021).

Cette dernière campagne a été un succès puisqu'en 7 mois presque 50 millions d'adultes ont été dépistés et 1.23 millions traités et guéris. De plus, avec l'autorisation de traitement par DAA chez les enfants de 12 à 18 ans décidée par la FDA et l'agence européenne des médicaments en 2017, la campagne a pu être étendue aux adolescents de 15 à 18 ans (Kamal *et al.*, 2022). Ainsi, environ 3 millions d'individus supplémentaires ont été dépistés, dont

seulement 0.27% présentait une infection chronique au VHC. Sur l'ensemble des cas détectés, 90% ont pu être traités jusqu'au bout avec une RVS post-traitement de 99.6%. Le ministre de la Santé Hala Zayed annonce en février 2020, peu avant une pause dans le programme, liée à la propagation du Sars-CoV2, que plus de 4 millions de personnes ont été traités entre 2014 et 2020 (Blach *et al.*, 2021 ; Hassanin *et al.*, 2021). Plus tard dans la même année, il annonce, malgré 12.5 millions d'adultes non dépistés, que l'Égypte est le premier pays au monde à éradiquer l'hépatite C. Même si la majorité des cas ont été détectés et traités en 2018-2019 on estime qu'environ 10 000 ont été et seront détectés par an entre 2020 et 2030, dont 90% ont été et seront traités. On estime qu'en 2030 on comptabilisera environ 330 000 cas virémiques (prévalence d'environ 0.3%) (Ezzat *et al.*, 2023). Ezzat *et al.*, (2023) estiment qu'en 2030 on comptabilisera environ 330 000 cas virémiques (prévalence d'environ 0.3%), en considérant que le nombre de nouveaux cas diagnostiqués sera de 10 000 chaque année jusqu'en 2030, avec 90% de personnes traitées (avis d'expert). D'autre part, les auteurs ont comparé les projections de coût et du nombre de cas détectés dans deux scénarios : *i.* un scénario historique sans campagne de dépistage et de traitement et *ii.* Le scénario actuel, avec mise en place de ces campagnes. La réduction du nombre de cas en 2030 par rapport à 2018 a été estimée à 41% dans le scénario 1 contre 86% dans le scénario 2. D'autre part, les coûts médicaux cumulés d'ici à 2030 ont été estimés à environ 1.5 milliards de dollars pour les deux scénarios mais avec presque 900 000 disability-adjusted life years (DALYs ou années de vie corrigée du facteur d'invalidité) supplémentaires évités pour le scénario 2 par rapport au scénario historique. Le bénéfice économique cumulé en coûts indirects associé a été estimé à 4.7 milliards de dollars entre 2020 et 2030.

Le premier résultat de cette campagne s'est avéré extrêmement positif puisqu'il a permis de détecter et de soigner de très nombreux cas, même si un certain nombre d'égyptiens n'ont pas pu être dépistés. De plus, le programme mis en place par le gouvernement égyptien en 2018 s'avère alors, selon ces prévisions, extrêmement cout-efficace comparé au scénario historique.

3.Approches de modélisation autour du VHC

3.1. Modélisation en épidémiologie

Dans cette partie, afin de faciliter la compréhension des notions abordées par la suite, nous donnerons une définition de la modélisation et présenterons brièvement une taxonomie simplifiée des différents types de modèles épidémiologiques existants.

La modélisation permet de traduire de manière simplifiée des phénomènes observés en équations mathématiques et met en relation une ou plusieurs variables d'intérêt, comme la prévalence ou l'incidence d'une pathologie, avec un ou plusieurs paramètres, représentant par exemple l'histoire naturelle ou la capacité de propagation d'un pathogène. L'analyse de ces modèles et la modification de certains de leurs paramètres permettent d'effectuer des prédictions et d'imaginer des scénarios interventionnels en observant les impacts sur la ou les variables d'intérêt, comparativement à un scénario de référence. Celle-ci a été utilisée dans de nombreux domaines et particulièrement en santé publique. Dans ce cadre, elle permet par exemple de mieux comprendre la transmission d'un pathogène et de proposer des interventions afin de réduire son fardeau.

Dans le cas particulier de l'épidémiologie, nous pouvons proposer une taxonomie simplifiée de ces modèles (Jit et Brisson, 2011) :

- i. Ils peuvent être **statiques** ou **dynamiques**. Un modèle statique omet la dimension temporelle pouvant impacter les paramètres et variables d'intérêt quand un modèle dynamique, plus complexe, la met au centre de son fonctionnement.
- ii. Ils peuvent être **déterministes** ou **stochastiques**. Un modèle déterministe produira toujours les mêmes résultats pour un jeu de paramètres donné. Au contraire, un modèle stochastique intégrera une part d'aléatoire et il sera nécessaire de faire plusieurs simulations afin d'obtenir une distribution de résultats possibles et définir un intervalle de confiance ou de prédiction pour notre variable d'intérêt.
- iii. Ils peuvent permettre de suivre un **agrégat** d'individus ou de suivre chacun des individus séparément (**modèle individu-centré**).

3.1.1 Modèles statiques

Lorsque l'on parle de modèles statiques en épidémiologie les méthodes les plus couramment utilisées sont les évaluations quantitatives des risques (EQR). Les modèles utilisés dans ce cadre permettent d'estimer le risque ou la probabilité de développer une pathologie après exposition à certains facteurs. Ces modèles peuvent prendre en compte les caractéristiques des individus, des expositions non dépendantes du temps mais ne prennent pas en compte l'évolution temporelle de certaines caractéristiques individuelles, démographiques... Ils peuvent permettre d'évaluer l'efficacité des scénarios interventionnels mais font l'hypothèse d'une implémentation parfaite et immédiate des mesures évaluées (Mueller et al. 2023).

Ces techniques de modélisation ont souvent été utilisées pour mesurer l'impact sur des individus d'expositions à des composants carcinogènes (Shore *et al.*, 1992) mais aussi afin d'évaluer les risques de contaminations par des pathogènes se retrouvant dans l'alimentation (Manning et Soon, 2013). Les modèles statiques peuvent aussi être utilisés lorsque l'on cherche à étudier la propagation d'un pathogène dans une population, mais leurs applications sont limitées, notamment car certains paramètres, comme la force d'infection, ne varient pas en fonction des interactions entre les personnes et ne dépendent pas du temps mais uniquement de caractéristiques individuelles (Kim et Goldie, 2008).

3.1.2 Modèles dynamiques

Les modèles compartimentaux sont aujourd'hui les plus utilisés en épidémiologie. Ce sont des modèles dynamiques décrivant le passage d'individus entre différents compartiments correspondant à leur statut vis-à-vis d'un pathogène (par exemple : non-infecté, infecté et guéri).

La première utilisation documentée d'un modèle mathématique dynamique en santé publique remonte à 1760, quand Bernouilli proposa d'analyser l'impact de la variole sur l'espérance de vie en population humaine (Bacaer, 2011). Le premier modèle théorique, explicitement compartimental, est proposé par Kermack et McKendrick en 1927 et se présente sous la forme d'un système déterministe de 3 équations différentielles décrivant le passage d'individus Sains (noté S), avec une certaine probabilité β , vers un compartiment Infecté (noté I) puis à un compartiment Rétablis (ou guéris noté R) après un certain temps avec un taux γ :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta \cdot SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta \cdot SI - \gamma \cdot I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma \cdot I \end{cases}$$

Afin de déterminer le nombre de cas secondaires générés par une personne infectée, un indicateur est souvent calculé : le nombre de reproduction de base (ou R_0). Dans le cas du modèle simple présenté antérieurement, il va dépendre du taux de transmission et du taux de guérison, et s'exprimer de la manière suivante : $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$.

3.2. Revue des modèles épidémiologiques existants pour étudier la transmission du VHC

La modélisation de la transmission inter-hôte du VHC est particulière puisqu'elle est hématogène et intervient quasiment exclusivement après contact avec du matériel contaminé. Dans cette partie nous présenterons une revue rapide des modèles existants en distinguant notamment la transmission communautaire et la transmission hospitalière.

3.2.1. Transmission en communauté

3.2.1.1 Généralités

La majorité des articles présentant des modèles de transmission du VHC se sont focalisés sur les réseaux d'utilisateurs de drogue en communauté. Plusieurs méta-analyses des modèles mathématiques de transmission chez les UDI ont déjà été réalisées (Cousien *et al.*, 2015 ; Woyesa et Amente, 2023). Dans leur méta analyse de 2015, Cousien et al. ont montré que la majorité de ces modèles étaient compartimentaux, déclinant différents statuts en stratifiant par exemple les compartiments classiques Susceptible-Infecté-Rétabli en différents sous-états en fonction de la durée de la pratique d'injections (nouveaux injecteurs contre injecteurs de longue durée) ou encore de l'évolution de l'infection (Infection aiguë, infection chronique diagnostiquée ou non diagnostiquée), ect... Le reste des modèles proposés étaient individus-centrés, permettant de complexifier ces approches en prenant notamment en compte les réseaux de contacts entre les individus et permettant d'étudier de manière plus précise le partage de seringues. Ces modèles ont permis de mesurer l'impact de potentielles mesures de contrôle de la transmission comme par exemple l'introduction d'une potentielle vaccination

ou la mise en place de politique de santé publique avec des programmes d'échanges de seringues (Vickerman *et al.*, 2007).

Au-delà des modèles de transmission entre les utilisateurs de drogue, certains auteurs ont proposé d'autres types de modèles, comme par exemple des modèles décrivant la transmission du VHC au sein d'un même foyer (Akhtar et Carpenter, 2013).

3.2.1.2 Modèles de transmission en Egypte

Afin d'identifier les articles présentant des modèles de transmission en Egypte, nous avons effectué une recherche dans la base PubMed en utilisant les mots clés suivants : « Model », « HCV », « Egypt », et « Transmission ». Cette requête nous a permis d'extraire 14 références parmi lesquelles 6 se sont avérées être des articles présentant des modèles de transmission du VHC (Tableau 1).

Tableau 2 : Résumé des objectifs et résultats des articles extraits après recherche sur la base PubMed

Auteurs	Année	Structure	Objectif
Moneim et Mosa	2006	Modèle dynamique	Etudier la transmission du génotype 4a dans la population égyptienne
Breban <i>et al.</i>	2014	Modèle dynamique	Reproduire la transmission du VHC en Egypte et estimer l'impact d'interventions préventives et curatives sur sa diffusion
Benova <i>et al.</i>	2015	Modèle statique	Estimer le nombre d'infections résultant de la transmission verticale du virus
Ayoub et Abu-Raddad	2017	Modèle dynamique	Reproduire la transmission du VHC en Egypte et évaluer des scénarios de traitement
Ayoub <i>et al.</i>	2018	Modèle dynamique	Reproduire la transmission du VHC en Egypte et estimer le taux de résolution spontanée de l'infection
Ayoub <i>et al.</i>	2020	Modèle dynamique	Reproduire la transmission du VHC en Egypte depuis le début de la campagne de traitement contre la bilharziose et étudier le nombre d'infections liées à celle-ci

La majorité des modèles (5 sur 6) sont dynamiques et reproduisent la transmission du VHC dans la population égyptienne. Ces différents modèles sont compartimentaux et tentent de reproduire la transmission du VHC dans la population générale.

Le modèle présenté par Moneim et Mosa (2006) cherche à étudier la transmission et la diffusion d'un génotype particulier (le 4a) dans la population. Les auteurs proposent un modèle théorique distinguant les infections liées au génotype 4a et celles liées aux autres génotypes et étudient son comportement. Ensuite, Breban et al. (2014) ont construit un modèle afin d'évaluer l'effet d'intervention préventives et curatives sur la transmission du virus en communauté dans la ville de Zawyat Razin en faisant l'hypothèse que la transmission se fait exclusivement via des procédures invasives. Après avoir estimé le taux de procédures subies par les habitants, ils montrent qu'en ciblant 5% des habitants avec de telles interventions (les personnes subissant le plus d'injections médicales), le R_0 pourrait descendre sous 1 et mettre fin à l'épidémie.

Trois des articles (Ayoub et Abu-Raddad, 2017 ; Ayoub *et al.*, 2018, Ayoub *et al.*, 2020) utilisent une même structure de modèle, adaptée en fonction des objectifs de modélisation. L'un évalue l'efficacité relative de différents scénarios de traitement dans la population d'ici 2030 et estime des réductions d'incidence de 29% à 99% selon le scénario d'ici cette date. Le second article publié en 2018 tente d'estimer le taux de résolution spontanée des infections VHC en Egypte. En se basant sur des données de 2008 et 2015, les auteurs estiment une proportion de 40% de guérisons spontanées. Le plus récent (Ayoub *et al.*, 2020) propose un modèle estimant l'évolution depuis 1940 du nombre d'infections liées à la campagne de traitement contre la bilharziose ainsi que l'évolution de la part d'infections prévalences liés à la transmission par vaccination contre la schistosomiase. Les auteurs estiment un pic d'infection lié à ces traitements en 1966 avec une incidence annuelle de 15.7 cas pour 1000 et montrent qu'en 2018 seulement 5.5% du nombre d'infections totales au VHC étaient liés à ceux-ci.

Enfin, le dernier article (Benova *et al.*, 2015) estime de manière statique le nombre d'enfants infectés par transmission verticale en 2008. Les auteurs montrent qu'en moyenne 3 080 enfants ont pu être infectés par transmission de la mère à l'enfant, représentant environ 0.15% des naissances.

3.2.2. Transmission dans les hôpitaux

Les modèles de transmission du VHC dans les hôpitaux sont très rares. Parmi les articles parus ces 30 dernières années nous avons identifié 596 références grâce à une requête PubMed avec la requête suivante : « Hepatitis C » ET « Transmission » ET (« Model » OU

« Risk assessment ») ET « Hospital ». Seuls 6 articles présentant des modèles d'acquisition du VHC en milieu de soins ont pu être identifiés ; ils sont présentés dans le tableau 2. Il s'agit exclusivement d'approches d'évaluation quantitative du risque et pas de modèles dynamique de la transmission du VHC.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des articles extraits après recherche sur la base PubMed. EQR : Evaluation quantitative des risques

Auteurs	Année	Direction de la transmission	Structure
Yazdanpanah <i>et al.</i>	1999	Patient à personnel soignant	EQR Statique
Ross <i>et al.</i>	2000	Chirurgien vers patient	EQR Statique
Thorburn <i>et al.</i>	2003	Patient à personnel soignant	EQR Statique
Laporte <i>et al.</i>	2009	Patient à patient	EQR Statique
Sikora <i>et al.</i>	2010	Patient à Patient	EQR Statique
Ganczak <i>et al.</i>	2012	Patient à personnel soignant	EQR Statique

De plus, on constate un manque dans la littérature scientifique concernant les études de modélisation sur le risque de transmission du VHC dans les hôpitaux au cours de ces dernières années ; l'étude identifiée la plus récente a été publiée en 2012. Nous présentons succinctement ci-après ces 6 études.

3.2.2.1 Transmission depuis le personnel soignant vers les patients

Parmi les articles sélectionnés un seul se focalise sur la transmission soignant-patient (Ross et al, 2000). Dans cette publication, les auteurs estiment le risque d'infection au VHC pour les patients opérés en se basant sur plusieurs études de différents pays pour estimer plusieurs probabilités : (A) le risque que le chirurgien soit infecté, (B) la probabilité que le chirurgien se blesse avec son instrument, (C) la probabilité que l'instrument retouche la plaie et (D) la probabilité de transmission après exposition à du matériel contaminé. Ainsi, la probabilité d'être infecté après avoir subi une opération est simplement donnée par l'expression $P = A \cdot B \cdot C \cdot D$.

3.2.2.2 Transmission depuis les patients vers le personnel soignant

Trois articles ont analysé le cas de la transmission patient-soignant. Ceux-ci ont proposé une méthodologie identique, basée sur des modèles probabilistes, afin d'étudier le nombre de cas annuels d'infection au VHC parmi le personnel soignant. Le premier (Yazdanpanah *et al.*, 1999) présente ce risque de transmission depuis des patients vers des chirurgiens et des infirmières à partir de données récoltées dans plusieurs hôpitaux français. Ce calcul est basé sur 3 probabilités (A) La probabilité d'être exposé à un accident percutané durant une procédure, (B) la prévalence d'infection au VHC chez les patients hospitalisés et (C) la probabilité de transmission après exposition à du sang contaminé. Le risque annuel est ainsi défini par $R = 1 - (1 - (A \times B \times C))^p$, avec p le nombre de procédures réalisées par an. Deux articles (Thorburn *et al.*, 2003 ; Ganczak *et al.*, 2012) présentent une estimation du risque pour le personnel soignant dans des hôpitaux écossais et polonais. Ils utilisent les mêmes probabilités (B) et (C) qu'ils multiplient simplement par le nombre de procédures réalisées par an (N_p) et calculent le risque de la manière suivante : $R = N_p \times B \times C$.

3.2.2.3 Transmission entre patients

Deux articles ont étudié la transmission du VHC entre patients. Laporte *et al.* (2009) présentent un modèle probabiliste déterministe proposant le calcul de l'incidence annuelle d'infection chez les patients hémodialysés dans un hôpital. Ce calcul passe par la prise en compte des probabilités liées à différents événements : (A) Le groupe de patient subissant une session d'hémodialyse contient au moins un patient infecté, (B) Le soignant branche (ou rebranche) un patient juste après en avoir branché (débranché) un autre, (C) Le soignant ne change pas de gants entre deux patients, et (D) Un patient devient infecté après exposition à du sang contaminé. L'incidence annuelle à l'année i est ainsi donné par l'expression :

$$\pi_i = 1 - \left(1 - \left(Pr_0 + \sum_{j=1}^{i-1} \pi_j \right) \times \frac{n-1}{n} \times P(C) \times P(D) \right)$$

où Pr_0 ($P(B)$) est la prévalence à l'année 0, $\frac{n-1}{n}$ est la probabilité que le groupe de patients contiennent au moins un patient contaminé ($P(A)$) et n est le nombre de patients dans le groupe.

Enfin, Sikora et al. (2010) ont également proposé un modèle probabiliste afin d'étudier le risque pour un patient de contracter une infection à VHC, VHB ou VIH après une procédure invasive. Ils proposent ici aussi un risque calculé comme le produit de plusieurs facteurs : (A) la prévalence du pathogène, (B) la probabilité qu'un matériel intraveineux soit contaminé, (C) la probabilité de réutilisation du matériel, (D) la probabilité d'être infecté après contact avec un matériel contaminé, et (E) la probabilité d'être susceptible à une contamination.

3.2.2.4 Résumé des méthodes utilisées et limites de ces modèles

Tous les modèles présentés sont probabilistes. Ce sont des modèles d'analyse quantitative des risques, qui permettent d'avoir un aperçu des risques, dans notre cas, d'infection au VHC dans un contexte particulier en proposant une estimation de celui-ci à partir de probabilités d'événements intervenant dans le processus de transmission. Ici, ils n'ont pas pour but premier de mesurer l'impact d'interventions de contrôle de la diffusion du virus ou de faire des prévisions mais de faire l'état d'une situation afin d'alerter sur le potentiel iatrogène de celle-ci.

Ce sont des analyses statiques, omettant l'aspect dynamique de la transmission : les mouvements de patients et de soignants dans l'hôpital, le dynamique du matériel (vecteur de la transmission), etc... L'un des avantages de ces approches statiques repose sur la simplicité de leur mise en place et notamment leur coût computationnel faible.

Cependant, on ne dispose pas à ce jour dans la littérature scientifique d'un outil de compréhension précis, permettant d'évaluer l'efficacité d'interventions au sein des hôpitaux sur la transmission du VHC, tout en intégrant l'aspect dynamique de la transmission du pathogène et de la mise en place d'éventuelles interventions. Une partie des travaux présentés dans cette thèse cherchera notamment à pallier ce manque.

3.3. Analyses coûts-efficacité

3.2.1. Généralités

A un niveau plus global, les infections VHC représentent aussi un poids économique important. En effet, sauf cas particulier, le coût de prise en charge d'un patient infecté est conséquent. Le coût par patient pour l'accès au sofosbuvir est dans la plupart des pays estimé à plusieurs dizaines de milliers d'euros (Iyengar *et al.*, 2016). Si l'on veut mettre en place des politiques de santé publique visant à réduire le fardeau du VHC et dans un contexte de

contraintes de couts et de ressources limitées il est donc intéressant de pouvoir étudier et comparer plusieurs scénarios d'interventions. Généralement, on utilise des indicateurs afin de pouvoir comparer l'efficacité de ces interventions. Les plus utilisés se focalisent sur le nombre d'infections évitées ou le nombre d'années de vie gagnées (DALYs). On compare généralement différentes stratégies en utilisant l'ICER (Incremental Cost-Effectiveness ratio), le rapport entre la différence de cout des 2 stratégies (C_1 et C_2) et leur différence d'efficacité (E_1 et E_2) :

$$ICER = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

Ce genre d'approche a notamment été utilisée en Egypte afin d'étudier l'efficience de la campagne mise en place en 2018, comme présenté en 2. D'autres part, plusieurs pays ont eu recours à ce type d'analyse pour évaluer des politiques de santé publique visant les utilisateurs de drogue injectable, comme aux Etats-Unis (Tatar *et al.* 2020) ou en France (Cousien *et al.*, 2018).

Ce genre d'approche peut être couplé à l'utilisation des modèles inter-hôtes évoqués précédemment, bien que cet aspect économique soit souvent occulté lors de l'étude de la dissémination d'un pathogène. Cependant, quelques auteurs ont étudié cette problématique de coût en plus de proposer un modèle de transmission, par exemple concernant les programmes d'échanges de seringues chez les UDI en communauté (Pollack, 2001), ou à un niveau plus micro, au travers de l'évaluation économique de mesures de contrôle de la diffusion de pathogènes dans un hôpital (Hornbeck *et al.*, 2012).

3.2.2. Analyses couts-efficacité appliquées au contexte Egyptien

Plusieurs études ont comparé des scénarios d'intervention dans la cadre du contexte égyptien. Dans cette partie nous aborderons brièvement quelques-unes d'entre-elles.

Obach *et al.*, (2014) ont réalisé un analyse cout-efficacité sur différentes stratégies de traitement par bi-thérapie (PEG-IFN + RBV) des patients infectés chroniquement par le VHC en fonction du stade de leur fibrose. Ils ont ainsi montré que la stratégie la plus cout-efficace revenait à traiter immédiatement les patients au stade F1, F2 et F3 sans délai de prise en charge. De plus, le traitement des fibroses au stade terminal (F4) s'est révélée plus cout-efficace que l'absence de traitement.

Une autre étude, menée par Elsis et al. (2017), s'est penchée sur le cout-efficacité de différents traitements chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques infectés au VHC. En partant d'une population d'en moyenne 50 ans, non traitée précédemment, plusieurs variables d'intérêt ont été analysées, notamment le nombre de cas de CHC ainsi que le nombre de décès après 20 ans. Les auteurs trouvent que le programme thérapeutique le plus cout-efficace repose sur l'administration de sofosbuvir et de daclatasvir chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques.

L'étude la plus récente (Ezzat *et al.*, 2023), déjà évoquée précédemment compare deux scénarios : (i) un scénario historique sans mise en place de la campagne de dépistage et de traitement et (ii) le scénario actuel avec mise en place de cette campagne. Les résultats de cette étude sont explicités en section 2.4.3.

4. Présentation succincte des données utilisées

Les données utilisées dans ces travaux de thèse ont été récoltées dans l'hôpital universitaire d'Ain Shams au Caire dans le cadre d'un projet financé par l'ANRS (ANRS 12320 IMMHoTHep). Ces données longitudinales ont été collectées chez des patients et des soignants entre février et juillet 2017. Les travaux présentés ici ne se baseront que sur les données concernant les patients, ainsi nous nous concentrerons particulièrement sur la présentation de celles-ci. Des premières analyses exploratoires ont été réalisées et ont donné lieu à la publication d'un article (Anwar *et al.*, 2021), celles-ci seront brièvement discutées ici.

Un total de 500 patients a été recruté dans les départements de chirurgie (274) et de médecine interne (226). Plusieurs caractéristiques associées à ces patients ont été collectées à l'inclusion. Le tableau 4 résume les caractéristiques des patients inclus. La moyenne d'âge était de 45 ans et 42% des patients étaient des femmes. La séroprévalence du VHC était de 19.8% avec une différence importante selon le département d'admission (12.5% pour le département de chirurgie contre 28.8% pour le département de médecine interne).

Malheureusement le statut des patients n'a pas pu être collecté à leur sortie de l'hôpital faute d'accord de ce dernier. En effet, l'observation d'événements de contamination au sein de l'hôpital aurait pu être retenu à charge contre celui-ci.

D'autres caractéristiques importantes, liées à l'historique d'exposition aux facteurs de risque d'infection au VCH ont été récoltées : exposition à certaines procédures hospitalières, à des transfusions sanguines, et à des injections intramusculaires dans le cadre d'un traitement contre la bilharziose notamment. Les facteurs de risque d'infection ressortant de manière significative étaient l'âge, un historique de traitement contre la bilharziose, un historique de transfusion sanguine, une hospitalisation pour affections hépatiques ou gastro-intestinales, et un lieu de résidence en dehors du Caire.

Outre les caractéristiques des patients, des informations sur leurs trajectoires entre les services au sein de l'hôpital pendant leur hospitalisation ont été récoltées, ainsi que des informations sur la nature des procédures invasives qu'ils ont subi.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude IMMHoTHep (Anwar *et al.*, 2021)

	Total N = 500	Positive N = 99 N (Row %)	Negative N = 401 N (Row %)	Crude OR (95%CI)	p-value ^a
Hospital					<0.001
Surgery hospital	274	34 (12.41)	240 (87.59)	Reference	
Internal medicine hospital	226	65 (28.76)	161 (71.24)	2.85 (1.80–4.52)*	
Admission type					0.172
Outpatient clinic	227	51 (22.47)	176 (77.53)	Reference	
Emergency department	273	48 (17.58)	225 (82.42)	0.74 (0.47–1.14)	
Age					<0.001
< 50	285	26 (9.12)	259 (90.88)	Reference	
≥ 50	215	73 (33.95)	142 (66.05)	5.12 (3.13–8.38)*	
Gender					0.023
Female	212	32 (15.09)	180 (84.91)	Reference	
Male	288	67 (23.26)	221 (76.74)	1.71 (1.07–2.71)*	
Marital status					0.281
Single	71	10 (14.08)	61 (85.92)	Reference	
Married	374	75 (20.05)	299 (79.95)	1.53 (0.75–3.13)	
Widow	41	9 (21.95)	32 (78.05)	1.72 (0.63–4.65)	
Divorced	14	5 (35.71)	9 (64.29)	3.39 (0.94–12.21)	
Place of living					<0.001
Cairo	333	48 (14.41)	285 (85.59)	Reference	
Other	167	51 (30.54)	116 (69.46)	2.61 (1.67–4.09)*	
Education level					0.001
Secondary/ University	200	28 (14)	172 (86)	Reference	
Preparatory at most	156	29 (18.59)	127 (81.41)	1.4 (0.8–2.47)	
Illiterate	144	42 (29.17)	102 (70.83)	2.53 (1.48–4.33)*	
Working status					0.868
Unemployed/ Retired	269	54 (20.07)	215 (79.93)	Reference	
Employed	231	45 (19.48)	186 (80.52)	0.96 (0.62–1.5)	
Indication for current admission					<0.001
General surgery ^b	181	18 (9.94)	163 (90.06)	Reference	
Special surgery ^b	101	15 (14.85)	86 (85.15)	1.58 (0.76–3.29)	
General IM ^b	44	7 (15.91)	37 (84.09)	1.71 (0.67–4.4)	
Special IM ^b	121	27 (22.31)	94 (77.69)	2.6 (1.36–4.97)*	
Liver/ GIT complaint	53	32 (60.38)	21 (39.62)	13.8 (6.62–28.77)*	

IM: Internal medicine, GIT: Gastro-intestinal.

^a Chi2/ Fisher exact test.

^b Other than Liver/ GIT symptom/ sign.

* Indicates statistical significance (p<0.05).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246836.t001>

Deuxième partie :
Travaux et résultats

5. 1^{er} article - Risque d'infection au VHC associé aux procédures hospitalières

5.1. Résumé de l'article

Un des objectifs principaux de cette thèse est de mesurer le risque d'infection au VHC pour les patients dans un hôpital. Nous avons vu précédemment que le vecteur de transmission du VHC au sein des hôpitaux est le matériel médical contaminé utilisé lors d'actes invasifs. Les patients subissant une variété de procédures invasives au cours de leur hospitalisation, ce risque ne peut s'estimer que si l'on a accès aux risques d'infection spécifique à chaque acte réalisé au sein d'un hôpital. L'objectif de ce premier article était, dans un premier temps, de faire une revue des études existantes mesurant le risque d'infection au VHC lors de différentes procédures invasives puis, dans un second temps, de faire une méta-analyse agrégeant ces différentes mesures afin de les classer par niveau de risque.

Après avoir interrogé 3 bases de données, nous avons finalement extrait 71 articles publiés après 2000 mesurant l'association entre la positivité au VHC et le fait d'avoir subi certaines procédures invasives. La majorité de ces études provenaient de pays à forte prévalence au VHC (Pakistan et Egypte) et étaient basées sur des patients hémodialysés. Nous avons ensuite dressé une liste des procédures trouvées au sein de ces études, puis fait appel à 2 experts médicaux afin de les agréger en 10 groupes homogènes. Plusieurs méta-analyses ont été réalisées afin d'estimer les niveaux de risques par procédure et proposer un classement de celles-ci selon différents contextes. Cela nous a permis de déterminer que globalement les deux procédures les plus à risque étaient la transplantation et le soin aux plaies et les deux les moins à risque l'endoscopie et les actes dentaires. En stratifiant par niveau de prévalence cette hiérarchisation changeait selon que les pays considérés avaient une prévalence inférieure ou supérieure à 5%. Ainsi, les procédures les moins à risque étaient respectivement les injections et les actes dentaires, et les plus à risque la transplantation et l'hémodialyse. Une différence significative a été retrouvée entre ces deux cas pour le risque associé à l'endoscopie et celui associé à la chirurgie. Nous avons approfondi ces analyses au travers de méta-régressions étudiant la relation entre le risque de positivité au VHC et deux variables continues : la prévalence et l'index Healthcare Access and Quality (HAQ, évaluant la qualité et l'accès aux

soins). Aucune de ces variables n'a montré d'impact significatif sur le risque d'infection au VHC en général, mais les analyses par procédure ont confirmé l'impact de la prévalence sur le niveau de risque associé à l'endoscopie et à la chirurgie. Finalement, nous avons montré qu'il existait une différence entre les transfusions sanguines réalisées avant 1998 (année considérée comme la plus tardive d'implémentation d'un dépistage chez les donneurs de sang dans les pays concernés) et celles réalisées après cette date.

En conclusion, cette étude met en avant le fait qu'il existe toujours un risque accru d'infection au VHC lors d'une hospitalisation, mais on observe une hétérogénéité parmi les procédures et parmi les pays, avec un risque qui tend à être plus important dans les pays à forte prévalence. Ce travail pourrait ainsi orienter les efforts de préventions, en particulier vers les procédures les plus à risque comme la transplantation, le soin aux plaies et les actes nécessitant des injections intraveineuses.

5.2. Article 1 (paru)

Received: 14 April 2022 | First decision: 5 May 2022 | Accepted: 13 June 2022

DOI: 10.1111/apt.17106

AP&T Alimentary Pharmacology & Therapeutics WILEY

Meta-analysis: risk of hepatitis C virus infection associated with hospital-based invasive procedures

Paul Henriot^{1,2}  | Mathieu Castry³ | Liem Binh Luong Nguyen⁴ | Yusuke Shimakawa^{2,5} | Kévin Jean^{1,2} | Laura Temime^{1,2}

¹MESuRS Laboratory, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France

²PACRI Unit, Conservatoire National des Arts et Métiers/Institut Pasteur, Paris, France

³Inserm, IAME, Université de Paris, Paris, France

⁴CIC Cochin, AP-HP, Paris, France

⁵Unité d'Epidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris, France

Correspondence

Paul Henriot, MESuRS Laboratory, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France.
Email: paul.henriot@protonmail.com

Funding information

Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales, Grant/Award Number: 12320 B115

Summary

Background: Healthcare settings, where invasive procedures are frequently performed, may play an important role in the transmission dynamics of blood-borne pathogens when compliance with infection control precautions is suboptimal.

Aims: To understand and quantify the role of hospital-based invasive procedures on hepatitis C virus (HCV) transmission.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis to identify recent studies reporting association measures of HCV infection risk that are linked to iatrogenic procedures. Based on expert opinion, invasive procedures were categorised into 10 groups for which pooled measures were calculated. Finally, the relationship between pooled measures and the country-level HCV prevalence or the Healthcare Access and Quality (HAQ) index was assessed by meta-regression.

Results: We included 71 studies in the analysis. The most frequently evaluated procedures were blood transfusion (66 measures) and surgery (43 measures). The pooled odds ratio (OR) of HCV infection varied widely, ranging from 1.46 (95% confidence interval: 1.14–1.88) for dental procedures to 3.22 (1.7–6.11) for transplantation. The OR for blood transfusion was higher for transfusions performed before 1998 (3.77, 2.42–5.88) than for those without a specified/recent date (2.20, 1.77–2.75). In procedure-specific analyses, the HCV infection risk was significantly negatively associated with the HAQ for endoscopy and positively associated with HCV prevalence for endoscopy and surgery.

Conclusions: Various invasive procedures were significantly associated with HCV infection. Our results provide a ranking of procedures in terms of HCV risk that may be used for prioritisation of infection control interventions, especially in high HCV prevalence settings.

As part of AP&T's peer review process, a technical check of this meta-analysis was performed by Dr. Y. Yuan. The Handling Editor for this article was Professor Grace Wong, and it was accepted for publication after full peer-review.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* published by John Wiley & Sons Ltd.

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) is mainly a blood-borne virus associated with an estimated global sero-prevalence of 2.5%.¹ However, wide between-country discrepancies are observed, with Egypt and Pakistan having high anti-HCV prevalence in the general population.¹ Chronic HCV infection, which is most of the time asymptomatic, may lead to serious complications like cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC), with about 20% developing HCC.² Highly effective and well-tolerated direct-acting antiviral treatments (DAAs) are now available, but these treatments remain costly. An estimated 79% of people chronically infected with HCV worldwide still did not know their status in 2019,³ limiting the population impact of DAAs. In addition, the residual risk of HCC is suspected to remain relatively high among patients who cured chronic HCV infection.⁴ Moreover, HCV treatment should not be the only way of fighting new infections, as accumulating evidence suggests that even after the DAA therapy-induced sustained virological response reinfection can occur, especially in people who inject drugs.⁵ Therefore, prevention interventions to limit the risk of HCV contamination remain key in the global response against HCV.⁶

Although injection drug use has been established to be the most important risk factor for acquiring a new HCV infection globally,⁷ healthcare settings may play an important role in HCV transmission dynamics, due to the high frequency of invasive procedures and over-representation of HCV-infected individuals among hospitalised patients. Medical procedures have been linked to multiple HCV outbreaks worldwide, for instance in Egypt,⁸ India⁹ or the United States.¹⁰ In healthcare settings where compliance with infection control interventions is suboptimal, patients may still become infected following blood transfusion or haemodialysis.^{11,12} Previous hospitalisation has been identified as a major risk factor for HCV infection in many countries.¹³ In the countries where HCV prevalence is high, infection control interventions may not be systematically implemented, and data are scarce regarding HCV infection risks.

In this context, a better control of hospital-acquired infections would significantly help in the fight against HCV epidemics. This requires a clear understanding of the role played by different high-risk procedures within healthcare settings. We conducted a systematic review and meta-analysis to synthesise the strength of association between different hospital-based invasive procedures and HCV infection risk, in order to rank these procedures according to the risk of iatrogenic HCV transmission.

MATERIAL AND METHODS

Search strategy and selection criteria

We searched PubMed, Web of Science and Scopus for studies published between January 2000 and December 2020 using the following concepts: hepatitis AND risk factor AND hospital

AND procedure (Table S1). This systematic review was registered in PROSPERO (ID: CRD42021224886) and reported according to PRISMA guidelines.

Studies were eligible if: (i) exposure group was composed of adults, who were hospitalised or who had outpatient visit; and (ii) they reported measures of association (odds ratios, ORs; risk ratios, RRs; or prevalence ratios, PRs) by comparing the proportion of people positive for HCV RNA or anti-HCV antibody between a group who underwent a specific healthcare procedure and another group not exposed to the procedure. There was no restriction in terms of the study design and non-exposure group.

Studies were excluded if: (i) they exclusively included paediatric patients, drug users or blood donors; (ii) patient recruitment started before 2000; (iii) they were not written in French or English; or (iv) they did not present original results.

Article titles and abstracts were screened by two independent investigators (M.C. and P.H.) using the Covidence review tool.¹⁴ Full-text articles were then retrieved and assessed for their eligibility by the same two authors. Any conflict in articles screening or full-text assessment were resolved by a third senior researcher (K.J. or L.T.). For each study, the following data were extracted by P.H.: total number of patients; patient type; study design; and measures of association and sample size of the exposed/non-exposed groups. Any doubt concerning data extraction was resolved by a senior researcher (K.J. or L.T.).

Data analysis

The procedures were categorised into 10 groups and validated by medical experts (L.B.L.N. and Y.S.) (Table 1; Table S10, Text S2). Risk of blood-borne infection was supposed to be the same within these groups. Measures associated with the same procedure but reported across different populations (e.g. by gender) were considered independently in the meta-analysis.

We performed random-effect meta-analyses to pool ORs for an association between each procedure group and the risk of HCV infection using the R 'meta' package.¹⁵ When two or more distinct procedures were classified in the same procedure group within the same study population, a three-level model¹⁶ was used to account for the dependence between the measures of association. I^2 statistics were used to assess the heterogeneity across the studies. Procedure-specific forest plots were visually inspected for potential outliers. Measures that were not ORs (RRs and PRs) were considered to be equivalent to ORs and included in the same analyses. When both adjusted ORs (AORs) and crude ORs were available in the same study, the AORs were preferred. In a same study, if risk estimates were available for old-dated and undated (without specified date) blood transfusion, estimates associated with undated blood transfusion were preferred.

In a second step, pooled ORs for low HCV prevalence (<5%) and high HCV prevalence (>5%) countries were computed following the previously described method and compared through subgroup

Group	Procedures within group (as found in selected studies)
Surgery	Surgery, operation, bloody operation, splenectomy, laparoscopy, organ biopsy, caesarean section
Transplantation	Transplantation, renal transplantation
Blood transfusion	dated blood transfusion/non-dated blood transfusion
Intravenous (IV)/Catheter	Cholangiography, IV pyelography, IV injection, IV-line, sclerotherapy, catheter, central venous catheter, cannula, phlebotomy
Haemodialysis	Haemodialysis
Wound care	Wound suture, wound care
Injection	IM injection, percutaneous injection, subcutaneous injection, injection/vaccination, injection
Other procedures	Electromyography, haemorrhoids treatment, tapping ascites, abscess drainage, abortion, biopsy, ligation of oesophageal varices, urinary catheter
Endoscopy	Endoscopy, colonoscopy, gastroscopy
Dental care	Tooth extraction, dental anaesthesia, dental procedure, dental care, tooth filling

Note: Procedure names are reported as mentioned in each of the articles.
Abbreviation: IM, intramuscular.

analyses for each procedure group. Prevalence data for each country were collected from the MapCrowd online global data on hepatitis C (Table S9).¹⁷ Procedure-specific pooled ORs were stratified by country for the two most represented procedure groups. In addition, subgroup analyses were performed to compare estimates between cohort and non-cohort studies.

Third, the pooled OR for blood transfusion based on transfusions performed with either recent dated or an unspecified date of realisation was compared to the one based on transfusions performed before 1998, which is the latest cut-off date used within selected articles. Indeed, we assumed cut-off dates found in the studies selected to reflect local implementation of mandatory HCV screening in blood donors.

Finally, meta-regressions were performed to investigate the potential effect modifier of: (i) the HCV prevalence level (as a continuous variable), and (ii) the Healthcare Access and Quality (HAQ) index, a 0–100 score quantifying the strength of healthcare quality and access based on amenable mortality data in each country (Table S9).¹⁸ The HAQ index was retrieved for 2000, 2005, 2010 and 2015 and was associated with each study based on their publication year.

The risk of bias was assessed by P.H. on the articles included. Nine bias assessment criteria were adapted from Lam et al.,¹⁹ and publication bias was assessed by testing for asymmetry in the overall and procedure-specific (for procedures with more than 10 measures of association) funnel plots.²⁰

RESULTS

Among the 1961 initially identified studies, 71 were included in the review and meta-analysis,^{21–91} as described in the flow diagram

TABLE 1 Aggregation of procedures found within selected articles

(Figure 1). The total number of participants across all selected studies was 120,568.

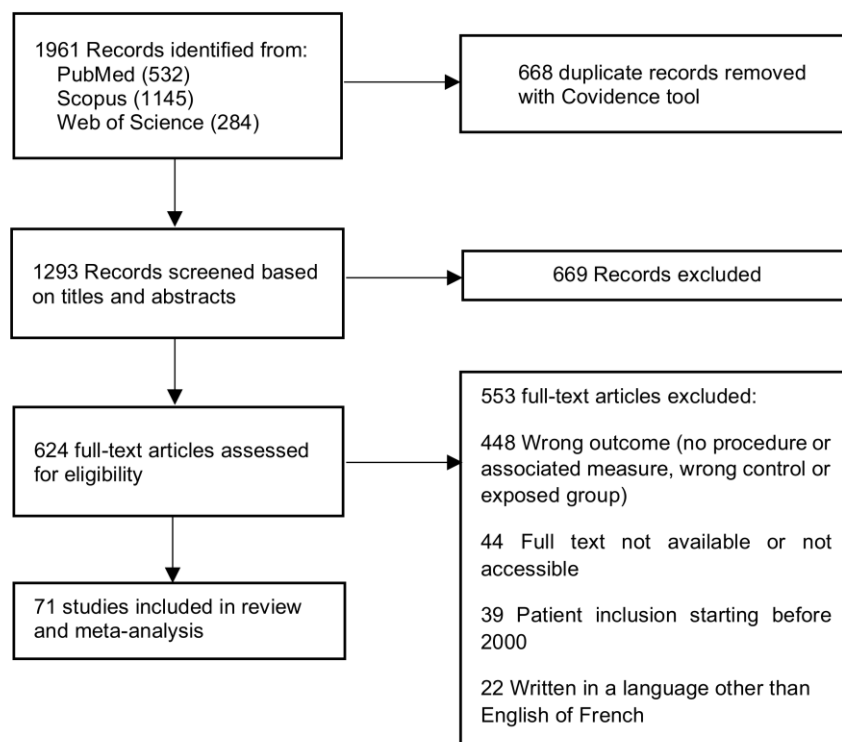
Figure 2A shows an increase in publications related to HCV risk assessment within hospitals between 2000 and 2015, while the number of publications remained stable between 2015 and 2020. Together, Pakistan (14 studies) and Egypt (9 studies) represented one-third of all included studies (Figure 2C). Over a fifth of studies were focused on haemodialysis patients (22.5%) (Figure 2B). Most studies were cross-sectional (55%) or case-control (22.5%) studies (Figure 2D).

Forty-five different procedures were assessed (Table 1). The number of outcome measures by each of the 10 procedure groups ranged from 5 to 66, with surgery and transfusion as the largest groups (43 and 66 respectively) (Figure 3; Table S8). Visual inspection of procedure-specific forest plots (Figures S6–S15) led to the exclusion of a single outlier for haemodialysis (Figure S6).

All pooled ORs were significantly superior to one, except for endoscopy and haemodialysis (Figure 3).

The risk of HCV infection differed according to procedure groups with pooled OR estimates ranging from 1.46 (95% confidence interval [CI, 1.14–1.88]) for dental procedure up to 3.22 (95% CI [1.7–6.11]) for transplantation. The wound care and transplantation groups had OR estimates of 2.83 (95% CI [1.85–4.32]) and 3.22 (95% CI [1.7–6.11]), representing the higher risk groups. The haemodialysis, surgery, other procedure, intravenous (IV)/Catheter and transfusion groups had high/moderate pooled ORs, with estimates of 2.02 (95% CI [0.98–4.17]), 2.28 (95% CI [1.43–3.64]), 2.30 (95% CI [1.77–3.00]), 2.42 (95% CI [1.68–3.51]) and 2.6 (95% CI [2.1–3.22]) respectively. Injection was associated with a low/moderate risk of HCV infection with an estimate of 1.67 (95% CI [1.17–2.38]). Finally, the dental procedure and endoscopy groups presented the lowest

FIGURE 1 Study selection.



risks of getting HCV infected (1.46 95% CI [1.14–1.88] and 1.48 95% CI [0.95–2.30] respectively).

Country-stratified analyses were performed for transfusion and surgery (Figure 4). For these two procedure groups, estimated ORs varied widely between countries. The highest strength of association between blood transfusion and risk of HCV infection was reported in Germany (OR = 5.39 95% CI [2.67–10.89]) but this estimate corresponds to only one study and is associated with transfusions performed before 1991. Pooled ORs for the association between blood transfusion and risk of HCV infection were also high in Egypt (OR = 5.16 95% CI [1.86–14.28]), Iran (5.11 [1.04–24.99]), Turkey (4.50 [1.71–11.86]) and Malaysia (4.00 [2.18–7.35]), although the confidence intervals were quite wide. There were less high-risk countries concerning surgery, for which Egypt and India had high pooled ORs (5.20 [2.50–11.00] and 4.62 [0.82–26.02] respectively).

Overall, procedure- and prevalence-specific pooled ORs tended to be higher in high prevalence countries (Figure 5; Tables S3 and S6) although this difference was not significant ($p = 0.33$, Figure 5). Nevertheless, a significant difference was observed for endoscopy ($p = 0.0044$, Table S3) and surgery ($p = 0.013$, Table S3). These results were supported by procedure-specific meta-regressions (Table S4) showing prevalence (as a continuous variable) to have a significant positive effect on the OR level of the endoscopy ($p = 0.004$) and surgery ($p = 0.01$) groups. However, prevalence (as a continuous variable) was not found to have a significant positive effect on the risk of iatrogenic HCV

infection as a whole ($p = 0.20$, Table S6). In addition, no overall association was found between HAQ level and risk of iatrogenic infection ($p = 0.93$, Table S6), while in procedure-specific analyses a negative significant impact of the HAQ level was observed for endoscopy only ($p = 0.017$, Table S5).

For blood transfusions performed before 1998, 17 studies were selected for the pooled OR calculation, whereas there were 49 studies available for undated/most recent blood transfusions (Figures S1 and S2). The estimated pooled OR of HCV infection associated with blood transfusions performed before 1998 (OR = 3.77 95% CI [2.42–5.88]) was significantly higher than the pooled OR associated with undated/most recent blood transfusions (2.20 [1.77–2.75], $p = 0.012$).

Across all studies, bias was low for most criteria, but several studies presented a potentially high risk of bias for criteria related to exposure assessment (almost 90% of all studies) and to potential confounding (almost 60%, Figure S3; Table S2). No study had at least potentially high bias risk for more than two criteria (out of nine). Nevertheless, the overall funnel plot showed asymmetry and the associated Egger test was highly significant, suggesting potential publication bias (Figure S4).

Average ORs in non-cohort studies were found to be higher than in cohort studies (2.26 95% CI [1.94–2.63] vs. 1.96 [1.41–2.72]) but this difference was not significant ($p = 0.44$). Per-procedure comparisons between cohort and non-cohort studies showed no significant differences, but the difference for the transplantation group was at the edge of statistical significance ($p = 0.054$).

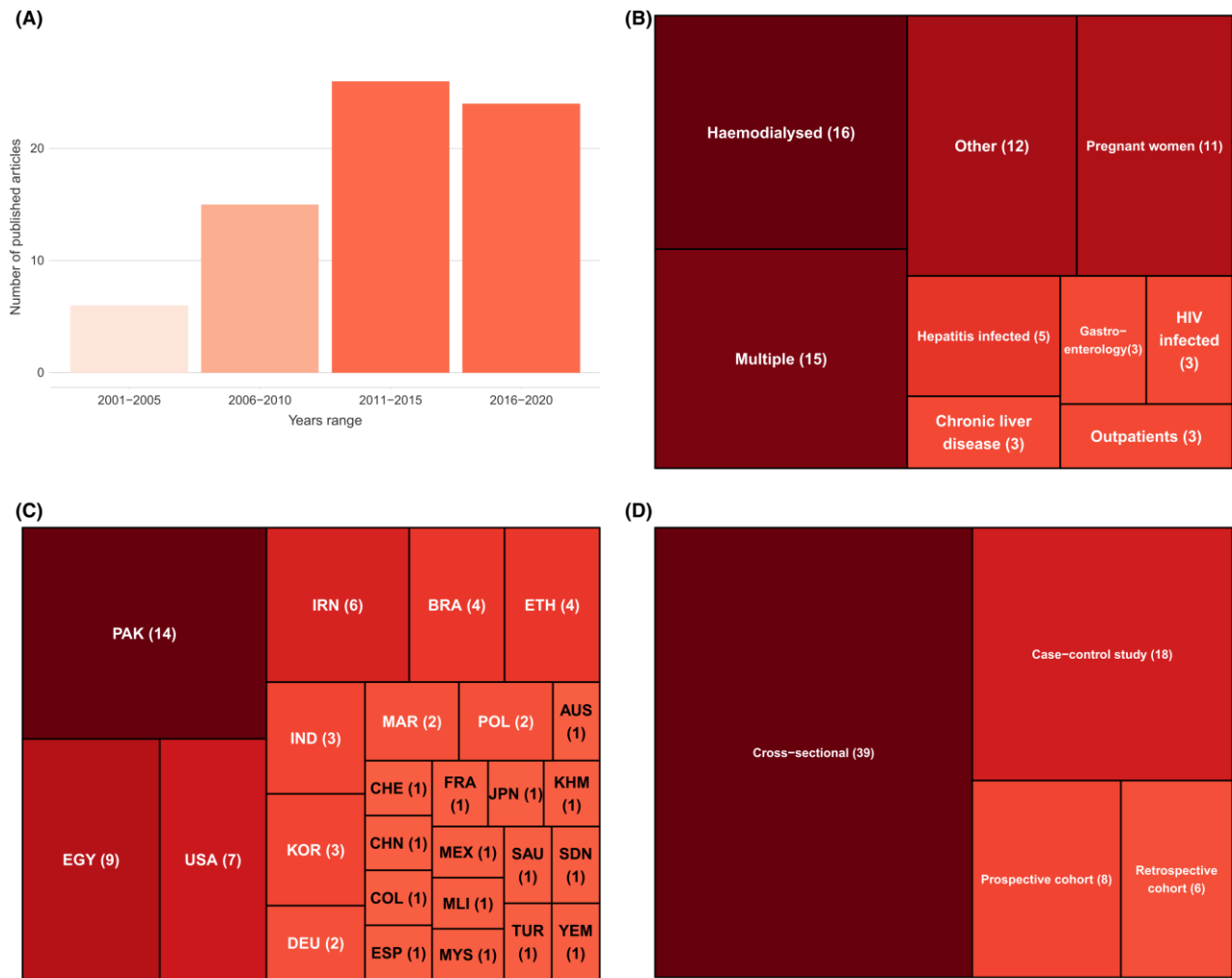


FIGURE 2 Study characteristics. Number of included studies by: (A) year of publication; (B) type of patients; (C) country; (D) Study designs. Total number of studies, 71.

DISCUSSION

In this systematic review and meta-analysis, we identified 71 studies assessing the association between hospital-based invasive procedures and the risk of HCV infection, representing a total of 120,568 participants. The overall strength of evidence remained of limited confidence as the bias analysis found a lack of high-quality studies. Nevertheless, we estimated pooled ORs of HCV infection that were significantly associated with most invasive procedures performed in hospitals. Our results suggest a prioritisation of iatrogenic procedures: transplantation and wound care were associated with the highest risk of HCV infection whereas dental procedures and endoscopy were associated with the lowest risk. We also underlined a large between-procedure and between-country variability, and showed that the per-procedure risk tended to be higher in countries with high HCV prevalence, while the level of healthcare quality and access in the country (as measured by the HAQ) only appeared to play a minor role.

The geographical coverage of selected studies was in line with global observed prevalence levels, with a third of these studies coming from the two countries with the highest HCV prevalence worldwide (Egypt and Pakistan). In addition, the most represented population was composed of haemodialysed patients, for which the risk of HCV infection is historically substantial.⁹² Regrettably, only few studies used cohort data.

The estimated per-procedure risks seemed to be mostly in line with the available literature concerning HCV. Generally, the risk was higher for procedures with frequent blood contact.

We found the highest risk of infection to be associated with transplantation. This risk is quite high considering that most of countries now require HCV testing in donors.⁹³ This might result from reverse causality; those infected with HCV have higher chance of undergoing these invasive procedures because of liver-related complications. Surprisingly, we found a high risk of infection to be associated with wound care. This might be related with the fact that four of five studies assessing this procedure were conducted in Egypt, the

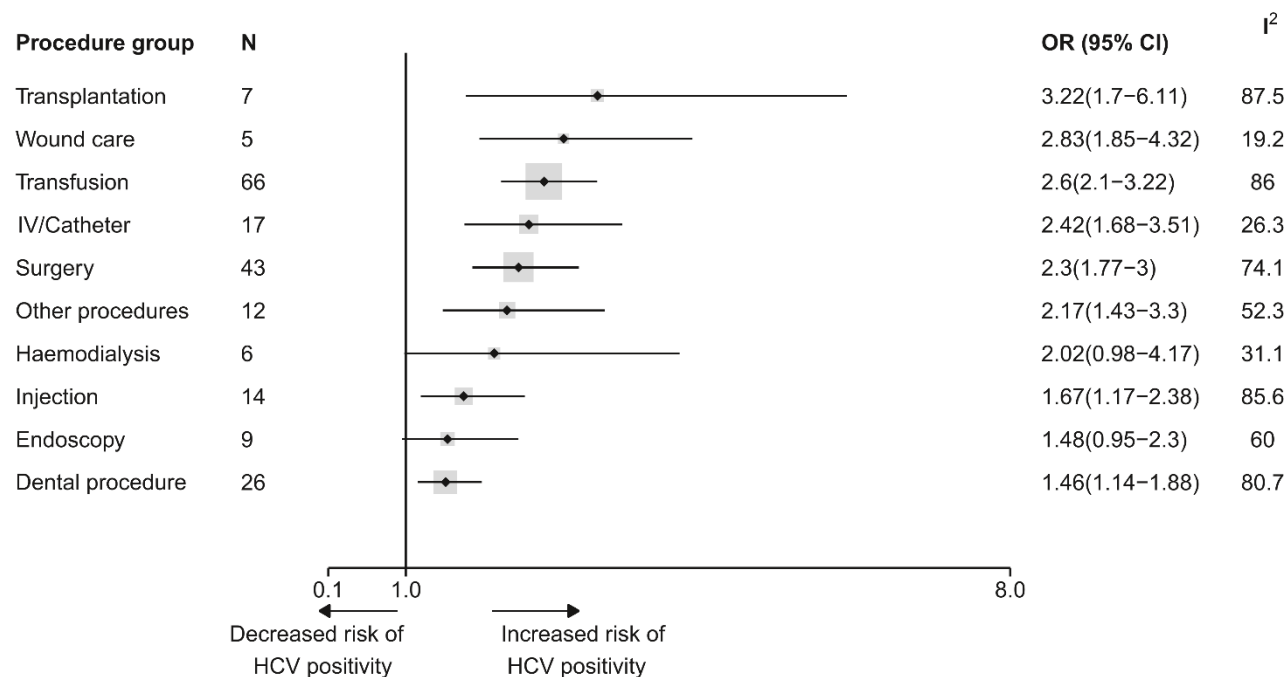


FIGURE 3 Forest plot reporting pooled OR estimates for HCV infection risk associated with different groups of iatrogenic procedures. Points correspond to average estimates and error bars correspond to 95% CI of these estimates. The solid line represents the limit for which OR = 1 and the dotted line the value of the overall estimate. The total number of observations used for each pooled OR calculation is specified in the column *N* and represented as the size of the grey area around each point estimate; the heterogeneity for each estimation is depicted in the column *I*². A given study could be used in the OR estimation of multiple procedures groups. Procedures are sorted based on the value of their associated mean estimate, from the highest to the lowest. CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; OR, odds ratio.

country with high HCV prevalence. The estimate of the HCV infection risk through sutures found in the only previous meta-analysis by El-Ghitany et al. was lower than our estimate, but increased in the most recent studies.¹³

The intermediate risk we found for blood transfusion could be explained by the fact that there is still high discrepancy in systematic screening of blood products between countries (only 80% of donations are screened in low-income countries).⁹³ Haemodialysis was also associated with an intermediate risk of HCV infection. Our estimate was within the same order of magnitude than the one reported in the previous meta-analysis.¹³

We found injection to be one of the lowest at-risk procedures. Injection was described in the past to be at high risk of HCV infection, in particular because of the reuse of contaminated syringes,⁸ but this risk might have dropped over the last decade, in particular after the publication of multiple World Health Organization (WHO) and Centers for disease control and prevention (CDC) guidelines for safe injections.⁹⁴ The injection is one of the most frequently performed procedures and most adults have universally received it. There may be more chance of recall errors compared to other procedures as this is often given during childhood (e.g. vaccination).

Finally, dental procedures and endoscopy were found to be the lowest risk groups, in line with current literature findings. Indeed, only a few cases of HCV contamination after endoscopy have been

described and dental practices are often at low risk of contamination.^{92,95} This result is also consistent with previous estimations showing low risk associated with these two procedures.¹³

Country-level prevalence was overall found to be related to a higher risk of HCV contamination, although it was only significantly associated with endoscopy and surgery risks when looking at specific procedures. The lack of significance for other procedures may be explained in several ways. First, many countries were represented by less than three studies, leading to a lack of power for some procedures and countries and less accurate OR estimates. Second, these non-significant associations may also indicate the presence of other causes of heterogeneity. In particular, there may be high differences in terms of prevalence between hospital settings within the same country. Procedure ranking differed between low and high prevalence countries. In particular, haemodialysis and endoscopy were found to be to most at-risk procedures in high prevalence countries. However, considering that this was based, for these countries, on only one study (for haemodialysis) or two studies (for endoscopy), the associated confidence intervals were very wide and this ranking should not be over-interpreted. Observed between-country variations may also result from different infection control practices; we explored this assumption using the HAQ index, which is internationally validated and available for all countries in our analysis. However, we found no significant relationship between the risk of getting HCV

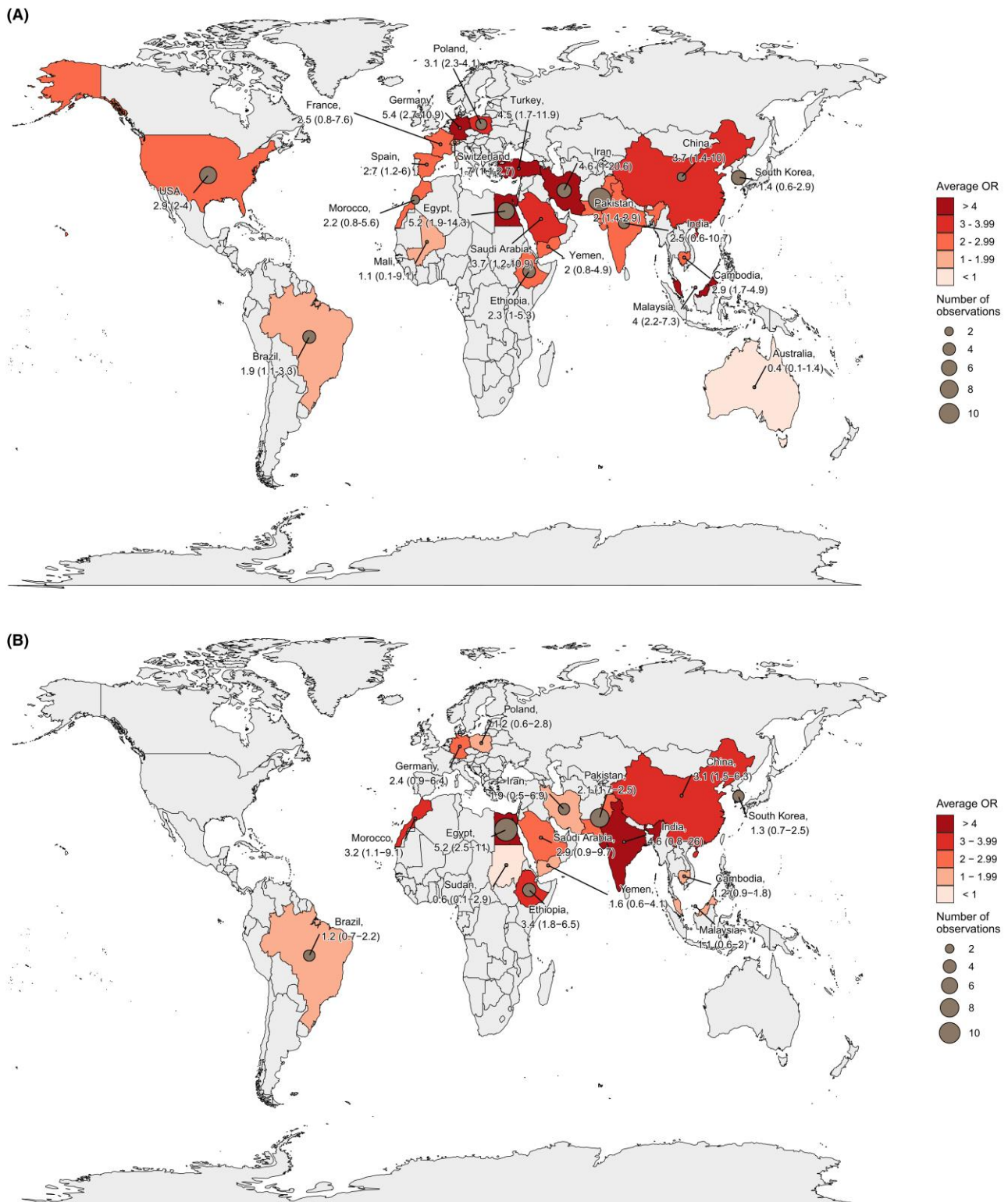


FIGURE 4 Maps of risks of HCV infection for: (A) Blood transfusion (B) Surgery in various countries. Brown points correspond to the number of observations (outcome measures) used to compute a given pooled OR. Each country is coloured based on the value of the estimated OR following a light red to dark red colour gradient. Values of average estimates are reported as well as their 95% CI. CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; OR, odds ratio.

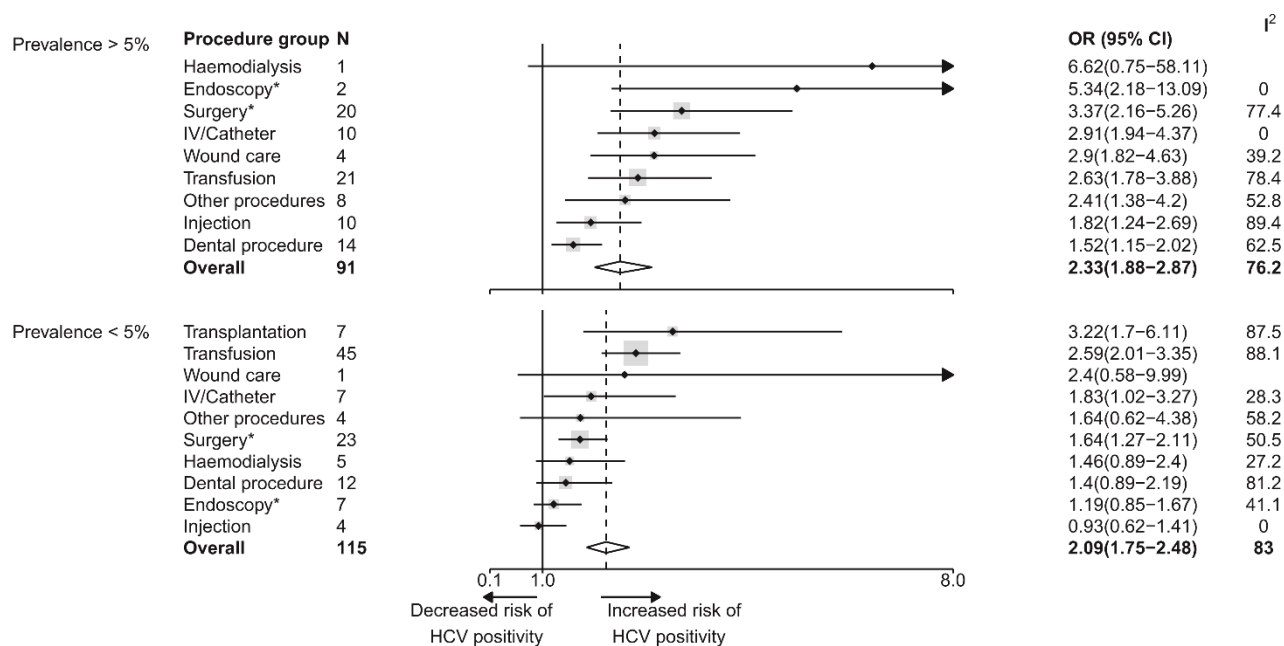


FIGURE 5 Forest plot reporting pooled OR estimates for HCV infection risk associated with different groups of iatrogenic procedures for high HCV prevalence countries (>5%) versus low HCV prevalence countries (<5%). The high prevalence group includes Egypt, Pakistan and Mali. Points correspond to average estimates and error bars correspond to 95% CI of these estimates. The solid line represents the limit for which OR = 1 and the dotted line the average value of the overall estimate. The total number of observations used for each pooled OR calculation is specified in the column N and the heterogeneity for each estimation is depicted in the column I². A given study could be used in the OR estimation of multiple procedures groups. Procedures are sorted based on the value of their associated mean estimate, from the highest to the lowest. There was no measure reported for transplantation in high HCV prevalence countries. *: procedures for which a significant difference was found between high and low prevalence countries; Blanks within the I² column correspond to the absence of heterogeneity because of procedure group counting only one observation. Overall difference between high and low prevalence countries: *p*-value = 0.33. CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; OR, odds ratio.

contaminated and this index, except for the risk linked to endoscopy. The HAQ index may not be the right indicator to accurately reflect compliance with infection control intervention within hospitals. Second, there could be a high heterogeneity in this compliance between settings within the same country, that this index is unable to capture.

Our study carries several methodological as well as more study-related limitations.

First, no grey literature or papers in languages other than French or English were included in this review, resulting in a potential information loss. Some other methodological simplifications could have influenced our final results. In fact, pooling adjusted and non-adjusted measures could have led to overestimation of risks associated with some procedures. Our results also highly depend on the initial procedures classification we proposed, which may contribute to the high between-study heterogeneity we observed for many procedure groups. However, this classification was necessary due to the overall high number of unique procedures identified in the review. In particular, we could not take into account the different type of surgeries because we did not have this information in approximately 75% of the studies concerned by this procedure. Moreover, the high heterogeneity could also result from other sources (e.g. prevalence or infection control).

This study highlighted several caveats in the existing literature, notably through the risk of bias tool that we adapted from another review¹⁹; in particular, modifying the wording of criteria such as the outcome assessment method or confounders incorporation to better fit the specificities of our study. Overall, this bias analysis showed a lack of high-quality studies. On the one hand, 90% of studies presented at least a probably high bias concerning the assessment of exposure to hospital-based procedures, mostly using questionnaires to collect risk factors for HCV infection. This is consistent with the distribution of studies design, since almost 80% of studies were either cross-sectional or case-control studies. This over-representation of non-longitudinal designs may in particular have led to overestimated ORs of HCV infection associated with invasive iatrogenic procedures, due to differential recall bias between HCV-infected cases and controls. We investigated this through a separate assessment of pooled ORs in non-cohort and cohort studies, lower ORs were found in cohorts although differences were not significant. However, ORs for all other procedures, as well as overall ORs, did not differ significantly between cohorts and non-cohorts, supporting our choice to consider all study designs together. On the other hand, more than 50% of studies included a potential risk of bias due to incomplete or missing use of adjustment variables when estimating measures of association between HCV infection and iatrogenic procedures.

Overall, heterogeneity in measures associated with iatrogenic procedures was shown and may reveal potential publication bias. In particular, non-significant risk measures might have been voluntarily neglected resulting, again, in an overestimation of the risk associated with these two groups of procedures.

For some procedure groups, only few data were available, which led to important uncertainty in the associated OR estimates. Although there might not be a clear minimum number of studies to include within a meta-analysis,⁹⁶ it is recommended to have at least 10.⁹⁷ Almost half of procedure groups had less than 10 risk measures (and six of them were based on less than 10 studies), wound care being the procedure for which this number was the lowest with only five measures (and five studies). This lack of data could have interfered with the results of meta-regressions and having more studies could have given us more accurate results. Also, some procedures like surgery might have described operations during which multiple systematic procedures were performed and not taken into account (pre-surgical anaesthesia). More generally, we rarely had access to measures of risks associated with a unique realisation of each procedure. Patients might have undergone the same procedure multiple times but this information was not taken into account. In particular, the risk of getting HCV infected during haemodialysis is highly related to the duration of haemodialysis and the risk related to blood transfusion is somehow positively proportional to the number of received transfusions.⁹⁸ These limitations may have caused overestimation of the risk associated with hospital-based procedures.

In addition, the date of realisation of a procedure was not always available, and some measures might have been based on procedures performed a long time ago, thus leading again to an overestimation of the risk for some of them, as standard operating procedures have evolved. Indeed, we found the pooled OR of blood transfusions performed before 1998 to be higher than the pooled OR of undated/most recent blood transfusions, strongly suggesting that the risk was higher for older procedures—all the more so that the undated procedures could also have included old procedures.

In conclusion, despite the uncertainty in our estimates and the probable decrease in the general risk of HCV infection through hospital-based procedures over the last 20 years, this work shows that healthcare settings remain an important gateway of HCV infection and underline the importance of implementing efficient infection control.

Our results suggest a risk-based ranking for iatrogenic procedures, transplantation and wound care being the most at-risk procedures. In addition, they confirm the important role of blood screening in decreasing the risk of HCV infection during blood transfusion. We also show that the strength of association between HCV infection and iatrogenic procedures tend to be higher in high prevalence countries. This could partly be explained by the high global heterogeneity in infection and prevention control knowledge in healthcare workers, especially concerning blood-borne pathogens.⁹⁹

Two main tracks appear to be key to control HCV iatrogenic infections. First, knowledge of existing infection control interventions

should be improved in order to make them fully effective. Second, prevention efforts should be specifically targeted at high-risk procedures, such as transplantation, wound care or procedures involving IV injection, and in high HCV prevalence settings. In this regard, our work provides support to identify the procedures on which these efforts should be focused and is therefore of high value to assist decision makers in setting priorities. Our results may also prove useful for future modelling studies assessing the effectiveness and cost-effectiveness of control interventions to limit HCV transmission in healthcare settings.

In 2016, the WHO set targets for global HCV elimination as a public health problem by 2030—an 80% reduction in incidence and a 65% reduction in mortality from 2015 levels.¹⁰⁰ However, taking into account delays in implementation of the WHO recommendations and publication delays, studies published between 2016 and 2020 would probably not reflect the impact of these targets.

In order to reach WHO targets, high prevalence countries such as Egypt and Pakistan have engaged in elimination programmes based on large-scale test-and-treat campaigns.¹⁰¹ By helping efficiently scale up prevention interventions, our work has the potential to improve the cost-effectiveness of these campaigns, reaching the WHO targets faster and more easily.

AUTHORSHIP

All authors approved the final version of the manuscript.

Guarantor of article: Paul Henriot

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Paul Henriot: Conceptualization (equal); formal analysis (lead); funding acquisition (lead); methodology (equal); visualization (lead); writing – original draft (lead); writing – review and editing (equal). **Mathieu Castry:** Writing – review and editing (equal). **Liem Binh Luong Nguyen:** Writing – review and editing (equal). **Yusuke Shimakawa:** Writing – review and editing (equal). **Kevin Jean:** Conceptualization (equal); formal analysis (equal); methodology (equal); supervision (equal); writing – review and editing (equal). **Laura Temime:** Conceptualization (equal); formal analysis (equal); methodology (equal); supervision (equal); writing – review and editing (equal).

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by INSERM-ANRS (France Recherche Nord and Sud Sida-HIV Hépatites), grant number 12320 B115. Open access funding enabled and organized by ProjektDEAL.

CONFLICT OF INTEREST

We declare no competing interests.

ORCID

Paul Henriot  <https://orcid.org/0000-0002-9410-0867>

REFERENCES

- Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7824–40.
- Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide: liver cancer attributable to hepatitis viruses worldwide. *Int J Cancer*. 2018;142:2471–7.
- World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341412>. Accessed 15 Apr 2022.
- Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Maria Rizzo GE, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71:593–604.
- Latham NH, Doyle JS, Palmer AY, Vanhommerig JW, Agius P, Goutzamanis S, et al. Staying hepatitis C negative: a systematic review and meta-analysis of cure and reinfection in people who inject drugs. *Liver Int*. 2019;39:2244–60.
- Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs. *Gastroenterology*. 2018;155:1436–1450.e6.
- Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG, et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:435–44.
- Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355:887–91.
- Sarman Singh SN, Dwivedi RS. Hepatitis B, C and human immunodeficiency virus infections in multiply-injected kala-azar patients in Delhi. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:3–6.
- Thompson ND. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998–2008. *Ann Intern Med*. 2009;150:33–9.
- Alduraywish A, Ragheb M, Taher I, Louis N, Aldossari K, Kishk R. Prevalence, risk factors and impact of occult HCV infection on liver morbidity among haemodialysis patients: hospital-based cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55:963–9.
- Arnold S, Melville SK, Morehead B, Vaughan G, Moorman A, Crist MB. Notes from the field: hepatitis C transmission from inappropriate reuse of saline flush syringes for multiple patients in an acute care general hospital—Texas, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:258–60.
- El-Ghitany EM, Abdel Wahab MM, Abd El-Wahab EW, et al. A comprehensive hepatitis C virus risk factors meta-analysis (1989–2013); Do they differ in Egypt? *Liver Int*. 2015;35:489–501.
- Covidence systematic review software. Melbourne: Veritas Health Innovation; 2021. Available from: <https://support.covidence.org/help/how-can-i-cite-covidence>. Accessed 1 Dec 2021.
- Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Mental Health*. 2019;22:153–60.
- Van den Noortgate W, López-López JA, Marín-Martínez F, Sanchez-Meca J. Three-level meta-analysis of dependent effect sizes. *Behav Res*. 2013;45:576–94.
- Médecins du Monde and Treatment Action Group. MapCrowd: online global data on hepatitis C; 2016. <https://mapcrowd.org/>. Accessed 19 Jul 2021.
- Fullman N, Yearwood J, Abay SM, Abbafati C, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected sub-national locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;391:2236–71.
- Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A Systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2016;11:e0161851.
- Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629–34.
- AbdulQawi K, Youssef A, Metwally MA, Ragih I, AbdulHamid M, Shaheen AA. Prospective study of prevalence and risk factors for hepatitis C in pregnant Egyptian women and its transmission to their infants. *Croat Med J*. 2010;51:219–28.
- Akhtar AM, Khan MA, Ijaz T, Maqbool A, Iqbal Z, Rehman A, et al. Hepatitis C virus infection in pregnant women in Lahore, Pakistan: an analytical cross-sectional study. *Int J Agric Biol*. 2014;16:160–4.
- Alavian SM, Einollahi B, Hajarizadeh B, Bakhtiari S, Mohsen N, Ahrabi S. Prevalence of hepatitis C virus infection and related risk factors among Iranian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2003;8:256–60.
- Amin Elzorkany KM, Zahran A. Hepatitis C virus status in hemodialysis patients in Menoufia Government, Egypt, five years apart: do we have any improvement? *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28:1126–32.
- Amjad U, Ahmad SQ, Mir S, Ayub M. Association of anti-HCV seroprevalence with blood transfusion and practice of haemodialysis from multiple centres in patients on maintenance haemodialysis. *Pak J Med Sci*. 2020;36:286–9.
- Asad M, Ahmed F, Zafar H, Farman S. Frequency and determinants of hepatitis B and C virus in general population of Farash Town, Islamabad. *Pak J Med Sci*. 2015;31:1394–8.
- Asemahagn MA. Epidemiology of hepatitis B and C virus infections among patients who booked for surgical procedures at Felegehiwot referral hospital, Northwest Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15:e0234822.
- Aslam A, Munawar I, Zahid N. Blood transfusion as a risk factor for hepatitis C in pregnancy. *Pak J Med Health Sci*. 2016;10:233–4.
- Ba-Essa EM, Mobarak EI, Al-Daghri NM. Hepatitis C virus infection among patients with diabetes mellitus in Dammam, Saudi Arabia. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:313.
- Balew M, Moges F, Yismaw G, Unakal C. Assessment of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections and associated risk factors in HIV infected patients at Debretabor hospital, South Gondar, Northwest Ethiopia. *Asian Pac J Trop Dis*. 2014;4:1–7.
- Barut S, Barut S, Eğri M. Healthcare related risk factors account for the majority of HCV transmissions in middle black sea region of Turkey: a case-control study. *Turk Klinikleri J Med Sci*. 2011;31:142–7.
- Beltrán M, Navas M-C, De La Hoz F, Munoz MM, Jaramillo S, Etsrada C, et al. Hepatitis C virus seroprevalence in multi-transfused patients in Colombia. *J Clin Virol*. 2005;34:S33–8.
- Bibi S, Dars S, Ashfaq S, Qazi RA, Akhund S. Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection in pregnant women attending public sector tertiary care hospital in Hyderabad Sindh. *Pak J Med Sci*. 2013;29:505–8.
- Bouare B, Gothot A, Delwaide J, Bontems S, Vaira D, Seidel L, et al. Epidemiological profiles of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections in malian women: risk factors and relevance of disparities. *World J Hepatol*. 2013;5:196–205.
- Calderon GM, Gonzalez-Velaquez F, Gonzalez-Bonilla CR, Novelo-Garza B, Terrazas JJ, Martinez-Rodriguez ML, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human

- immunodeficiency virus in multiply transfused recipients in Mexico. *Transfusion*. 2009;49:2200-7.
36. Calles DL, Collier MG, Khudyakov Y, Mixson-Hayden T, VanderBusch L, Weninger S, et al. Hepatitis C virus transmission in a skilled nursing facility, North Dakota, 2013. *Am J Infect Control*. 2017;45:126-32.
 37. da Silva NMO, Germano FN, Mendoza-Sassi RA, Seunez HN, Soares MA, Barral de Martinez AM. Evidence of association between hepatitis C virus genotype 2b and nosocomial transmissions in hemodialysis centers from southern Brazil. *Viol J*. 2013;10:167.
 38. De Oliveira AM, White KL, Leschinsky DP, Beecham BD, Vogt TM, Moolenaar RL, et al. An outbreak of hepatitis C virus infections among outpatients at a hematology/oncology clinic. *Ann Intern Med*. 2005;142:898-902.
 39. De Weggheleire A, An S, De Baetselier I, Soeung P, Keath H, So V, et al. A cross-sectional study of hepatitis C among people living with HIV in Cambodia: prevalence, risk factors, and potential for targeted screening. *PLoS One*. 2017;12:e0183530.
 40. Doblali T, Bahadi A, El Amrani M, Benyahia M. Prevalence and risk factors of hepatitis c virus infection in patients on hemodialysis: results of a Moroccan study. *Med Sante Tropica*. 2014;24:375-8.
 41. Ejeta E, Dabsu R. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among pregnant women attending antenatal care clinic in Western Ethiopia. *Front Med*. 2019;5:366.
 42. Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1213-7.
 43. Galperim B, Mattos AA, Stein AT, Schneider NC, Buriol A, Fonseca A, et al. Hepatitis C in hemodialysis: the contribution of injection drug use, Brazilian. *J Infect Dis*. 2010;14:422-6.
 44. Gasim GI, Hamdan HZ, Hamdan SZ, Adam I. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections among hemodialysis patients in Khartoum, Sudan. *J Med Virol*. 2012;84:52-5.
 45. Ghias M, Pervaiz MK, Marshall R, Thornley S. Identification of risk factors for hepatitis C infection in the Gujranwala district of Punjab, Pakistan. *World Appl Sci J*. 2012;20:94-101.
 46. Haider J, Lufullah G, Nazli R, Akhtar T, Shah A. Screening of adult dental patients visiting Khyber College of Dentistry, Peshawar for HBV and HCV infections and identifying the associated risk factors. *Pak J Med Sci*. 2017;33:615-20.
 47. Hutton J, Doyle J, Zordan R, Weiland T, Cocco A, Howell J, et al. Point-of-care hepatitis C virus testing and linkage to treatment in an Australian inner-city emergency department. *Int J Drug Policy*. 2019;72:84-90.
 48. Ishikawa T, Fukushima Y, Shiobara Y, Kishimoto T, Tanno S, Shoji I, et al. Outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1087-93.
 49. Jaffery T, Tariq N, Ayub R, Yawar A. Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15:716-9.
 50. Jamil Z, Waheed Y, Ahsan O, Najmi MH, Yousuf H. Familial clustering of hepatitis C virus in a Pakistani population. *J Med Virol*. 2020;92:3499-506.
 51. Paez Jimenez A, Mohamed MK, Eldin NS, Seif HA, El Aidi S, Sultan Y, et al. Injection drug use is a risk factor for HCV infection in urban Egypt. *PLoS One*. 2009;4:e7193.
 52. Kandeel AM, Talaat M, Afifi SA, el-Sayed NM, Fadeel MAA, Hajjeh RA, et al. Case control study to identify risk factors for acute hepatitis C virus infection in Egypt. *BMC Infect Dis*. 2012;12:294.
 53. Khalid GG, Kyaw KWY, Bousquet C, Auat R, Donchuk D, Trickey A, et al. From risk to care: the hepatitis C screening and diagnostic cascade in a primary health care clinic in Karachi, Pakistan—a cohort study. *Int Health*. 2019;12:19-27.
 54. Khan UR, Janjua NZ, Akhtar S, Hatcher J. Case-control study of risk factors associated with hepatitis C virus infection among pregnant women in hospitals of Karachi-Pakistan. *Trop Med Int Health*. 2008;13:754-61.
 55. Kim JY, Cho J, Hwang SH, Kil H, Bae SH, Kim YS, et al. Behavioral and healthcare-associated risk factors for chronic hepatitis C virus infection in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012;27:1371-7.
 56. Kundu A, Mehta S, Agrawal BK, Unalak C. Assessment of associated risk factors in hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *JK Sci*. 2017;18:229-32.
 57. Lioussfi Z, Errami Z, Radoui A, Rhou H, Ezzaitouni F, Ouzeddoun N, et al. Viral hepatitis C and B among dialysis patients at the Rabat University Hospital: prevalence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25:672-9.
 58. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Minguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multi-center study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:57-63.
 59. Metwally A, Mohsen A, Saleh R, Foad W, Ibrahim N, Rabaah T, et al. Prioritizing high-risk practices and exploring new emerging ones associated with hepatitis C virus infection in Egypt. *Iran J Public Health*. 2014;43:1385-94.
 60. Mittal G, Gupta P, Thakuria B, Mukhiya GK, Mittal M. Profile of hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus and human immunodeficiency virus infections in hemodialysis patients of a tertiary care hospital in Uttarakhand. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3:24-8.
 61. Mohd Suan MA, Said SM, Lim PY, Azman AZF, Abu Hassan MR. Risk factors for hepatitis C infection among adult patients in Kedah state, Malaysia: a case-control study. *PLoS One*. 2019;14:e0224459.
 62. Mohsen A, Bernier A, Lefouler L, Delarocque-Astagneau E, El-Daly M, El-Kafrawy S, et al. Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C. *Trop Med Int Health*. 2015;20:89-97.
 63. Mostafa A, Ebeid FSE, Khaled B, Ahmed RHM, el-Sayed MH. Micro-elimination of hepatitis C through testing of Egyptian pregnant women presenting at delivery: implications for screening policies. *Trop Med Int Health*. 2020;25:850-60.
 64. Murad EA, Babiker SM, Gasim GI, Rayis DA, Adam I. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections in pregnant women in Sana'a, Yemen. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:127.
 65. Neumeister AS, Pilcher LE, Erickson JM, Langley LL, Murphy MM, Haukaas NM, et al. Hepatitis-C prevalence in an urban native-American clinic: a prospective screening study. *J Natl Med Assoc*. 2007;99:389-92.
 66. Paez Jimenez A, Sharaf Eldin N, Rimlinger F, el-Daly M, el-Hariri H, el-Hoseiny M, et al. HCV iatrogenic and intrafamilial transmission in Greater Cairo, Egypt. *Gut*. 2010;59:1554-60.
 67. Patil SR, Datkhile KD, Ghorpade MV, Patil SS, Kakade SV. Seroprevalence, risk factors and genotype distribution for hepatitis C infection: a study from rural hospital in Maharashtra. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35:563-7.
 68. Prasad M, Saade GR, Sandoval G, Hughes BL, Reddy UM, Mele L, et al. Hepatitis C virus antibody screening in a cohort of pregnant women: identifying seroprevalence and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2020;135:778-88.
 69. Qureshi H, Arif A, Riaz K, Alam S, Ahmed W, Mujeeb S. Determination of risk factors for hepatitis B and C in male patients suffering from chronic hepatitis. *BMC Res Notes*. 2009;2:212.
 70. Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, Little RF, Loomba R, Hwang JP, et al. Prevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and HIV infection among patients with newly diagnosed cancer from academic and community oncology practices. *JAMA Oncol*. 2019;5:497-505.
 71. Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, Godzik P, Zakrzewska K, Madaliński K, et al. Factors associated with hepatitis C

- prevalence differ by the stage of liver fibrosis: a cross-sectional study in the general population in Poland, 2012–2016. *PLoS One*. 2017;12:e0185055.
72. Ross RS, Viazov S, Clauberg R, Wolters B, Fengler I, Eveld K, et al. Lack of de novo hepatitis C virus infections and absence of nosocomial transmissions of GB virus C in a large cohort of German haemodialysis patients. *J Viral Hepatitis*. 2009;16:230–8.
 73. Russmann S, Dowlatshahi EA, Printzen G, Habicht S, Reichen J, Zimmermann H. Prevalence and associated factors of viral hepatitis and transferrin elevations in 5036 patients admitted to the emergency room of a Swiss university hospital: cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:5.
 74. Sahajian F, Vanhems P, Bailly F, Fabry J, Trepco C, Sepetjan M, et al. Screening campaign of hepatitis C among underprivileged people consulting in health centres of Lyon area, France. *Eur J Public Health*. 2007;17:263–71.
 75. Samimi-Rad K, Hosseini M, Mobeini G, Asgari F, Alavian SM, Tahaei ME, et al. Hepatitis C virus infection among multi-transfused patients and personnel in haemodialysis units in central Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2012;18:227–35.
 76. Samimi-Rad K, Hosseini M, Shahbaz B. Hepatitis C virus infection and HCV genotypes of hemodialysis patients. *Iran J Public Health*. 2008;37:146–52.
 77. Samimi-Rad K, Shahbaz B. Hepatitis C virus genotypes among patients with thalassemia and inherited bleeding disorders in Markazi province, Iran. *Haemophilia*. 2007;13:156–63.
 78. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, An der Heiden M, Baillot A, Krznaric I, et al. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany—a case-control study. *PLoS One*. 2011;6:e17781.
 79. Senosy SA, El Shabrawy EM. Hepatitis C virus in patients on regular hemodialysis in Beni-Suef Governorate, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*. 2016;91:86–9.
 80. Seong MH, Kil H, Kim YS, Bae SH, Lee YJ, Lee HC, et al. Clinical and epidemiological features of hepatitis C virus infection in South Korea: a prospective, multicenter cohort study. *J Med Virol*. 2013;85:1724–33.
 81. Shahriari-Fard F, Alavian SM, Farajzadegan Z, Rabiei A, Ataie B, Ataie M. Assessment of hepatitis C risk factors in center of Iran: a case-control study. *J Res Med Sci*. 2018;23:87.
 82. Shimokura G, Chai F, Weber DJ, Samsa GP, Xia GL, Nainan OV, et al. Patient-care practices associated with an increased prevalence of hepatitis C virus infection among chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:415–24.
 83. Silva JL, de Souza VS, Vilella TA, et al. HBV and HCV serological markers in patients with the hepatosplenic form of mansonic schistosomiasis. *Arq Gastroenterol*. 2011;48:124–30.
 84. Sohn HS, Kim JR, Ryu SY, Lee YJ, Lee MJ, Min HJ, et al. Risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection in areas with a high prevalence of HCV in the Republic of Korea in 2013. *Gut Liver*. 2016;10:126–32.
 85. Somi MH, Etemadi J, Ghojzadeh M, Farhang S, Faramarzi M, Foroutan S, et al. Risk factors of HCV seroconversion in hemodialysis patients in Tabriz, Iran. *Hepatitis Mon*. 2014;14:e17417.
 86. Su Y, Yan R, Duan Z, Norris JL, Wang L, Jiang Y, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C and B virus infections in hemodialysis patients and their spouses: a multicenter study in Beijing, China. *J Med Virol*. 2013;85:425–32.
 87. Taye M, Daka D, Amsalu A, Hussen S. Magnitude of hepatitis B and C virus infections and associated factors among patients scheduled for surgery at Hawassa University comprehensive specialized Hospital, Hawassa City, Southern Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2019;12:412.
 88. Ullah M, Hasan F, Najmudin, Masroor Alam M, Zahoor Zaidi SS, Suleman Rana M, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in Kohat division, Khyber Pakhtoonkhwa, Pakistan. *Pak J Zool*. 2016;48:1721–5.
 89. Ver Hoeve E, Codlin AJ, Jawed F, Khan AJ, Samad L, Vatcheva KM, et al. Persisting role of healthcare settings in hepatitis C transmission in Pakistan: cause for concern. *Epidemiol Infect*. 2013;141:1831–9.
 90. Vidales-Braz BM, Da Silva NMO, Lobato R, Germano FN, da Mota LD, Barros EJJ, et al. Detection of hepatitis C virus in patients with terminal renal disease undergoing dialysis in southern Brazil: prevalence, risk factors, genotypes, and viral load dynamics in hemodialysis patients. *Virol J*. 2015;12:8.
 91. Weisbord JS, Trepka MJ, Zhang G, Smith IP, Brewer T. Prevalence of and risk factors for hepatitis C virus infection among STD clinic clientele in Miami, Florida. *Sex Transm Infect*. 2003;79:E1–E11.
 92. Pozzetto B, Memmi M, Garraud O, Roblin X, Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:17265–78.
 93. World Health Organization. Blood safety and availability (fact sheet, 2021). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>. Accessed 1 Dec 2021.
 94. Defendorf CM, Paul S, Scott GJ. Iatrogenic hepatitis C virus transmission and safe injection practices. *J Am Osteopath Assoc*. 2018;118:311–20.
 95. Morris J, Duckworth GJ, Ridgway GL. Gastrointestinal endoscopy decontamination failure and the risk of transmission of blood-borne viruses: a review. *J Hosp Infect*. 2006;63:1–13.
 96. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How many studies do you need? A primer on statistical power for meta-analysis. *J Educ Behav Stat*. 2010;35:215–47.
 97. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3*. Cochrane; 2022 [updated 2022 Feb]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
 98. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol*. 2006;45:607–16.
 99. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Alsuliman M, Ahmed GY, Rabaan AA, et al. Knowledge of infection prevention and control among healthcare workers and factors influencing compliance: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10:86.
 100. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization; 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>. Accessed 1 Dec 2021.
 101. Lim AG, Qureshi H, Mahmood H, Hamid S, Davies CF, Trickey A, et al. Curbing the hepatitis C virus epidemic in Pakistan: the impact of scaling up treatment and prevention for achieving elimination. *Int J Epidemiol*. 2018;47:550–60.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information will be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Henriot P, Castry M, Luong Nguyen LB, Shimakawa Y, Jean K, Temime L. Meta-analysis: risk of hepatitis C virus infection associated with hospital-based invasive procedures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56:558–569. <https://doi.org/10.1111/apt.17106>

Supplementary appendix

Remarks on the study protocol	1
<i>Figure S1</i> : Forest plot for undated/most recent blood transfusions	2
<i>Figure S2</i> : Forest plot for old blood transfusions (before 1998)	3
<i>Figure S3</i> : Frequency of the four bias levels for each considered criterion.....	3
<i>Figure S4</i> : Overall funnel plot	4
<i>Figure S5</i> : Procedure-specific funnel plots.....	5
<i>Figure S6</i> : Forest plot for the haemodialysis group	6
<i>Figure S7</i> : Forest plot for the wound care group	6
<i>Figure S8</i> : Forest plot for the transplantation group.....	6
<i>Figure S9</i> : Forest plot for the IV/Catheter group.....	7
<i>Figure S10</i> : Forest plot for the blood transfusion group	7
<i>Figure S11</i> : Forest plot for the other procedures group	8
<i>Figure S12</i> : Forest plot for the surgery group	8
<i>Figure S13</i> : Forest plot for the injection group	9
<i>Figure S14</i> : Forest plot for the endoscopy group.....	9
<i>Figure S15</i> : Forest plot for the dental procedure group	9
<i>Text S1</i> : Comments regarding forest plots.....	10
<i>Table S1</i> : Search queries	10
<i>Table S2</i> : Summary of the bias analysis for each of the selected study	11
<i>Table S3</i> : Summary of per-procedure meta-regressions (effect of dichotomized prevalence).....	12
<i>Table S4</i> : Summary of per-procedure meta-regressions (effect of prevalence).....	13
<i>Table S5</i> : Summary of per-procedure meta-regressions (effect of HAQ)	13
<i>Table S6</i> : Summary of overall meta-regressions	13
<i>Table S7</i> : Summary table of each included studies.....	14
<i>Table S8</i> : Summary table of reported measures within selected studies.....	16
<i>Table S9</i> : Prevalence and HAQ index scores.....	22
<i>Text S2</i> : Procedures aggregation and grouping protocol.....	22
<i>Table S10</i> : Aggregation of the procedures found within selected articles.	23
Supplementary references	24

Remarks on the study protocol registered in Prospero

The study protocol (Prospero ID: CRD42021224886) was modified on the 21th of June 2021 to clarify inclusion criteria as followed:

Old version (02/04/2021)

“Eligible studies have to fulfil the following criteria:

1. Focus on hospitalized in/out-patients
2. Assess risk factors for HCV infection among these patients, and include a quantified measure: odds ratios (ORs) or risk ratios (RRs) or prevalence ratios (PRs)
3. Assess the HCV risk associated with at least one medical or surgical procedure (e.g. injection, sutures, transfusion...)”

New version (06/21/2021)

“Eligible studies have to fulfil the following criteria:

1. Focus on hospitalized in/out-patients
2. Assess the HCV risk associated with at least one medical or surgical procedure (e.g. injection, sutures, transfusion...)
3. Assess risk factors for HCV infection among these patients, and include a quantified measure of association between incident or prevalent HCV infection and one or more medical or surgical procedures as compared to a control group unexposed to these procedures: odds ratios (ORs) or risk ratios (RRs) or prevalence ratios (PRs)”

In addition, risk of bias was not assessed by the Newcastle-Ottawa Scale as mentioned in Prospero but was evaluated as proposed by Lam *et al.* (2016c)¹.

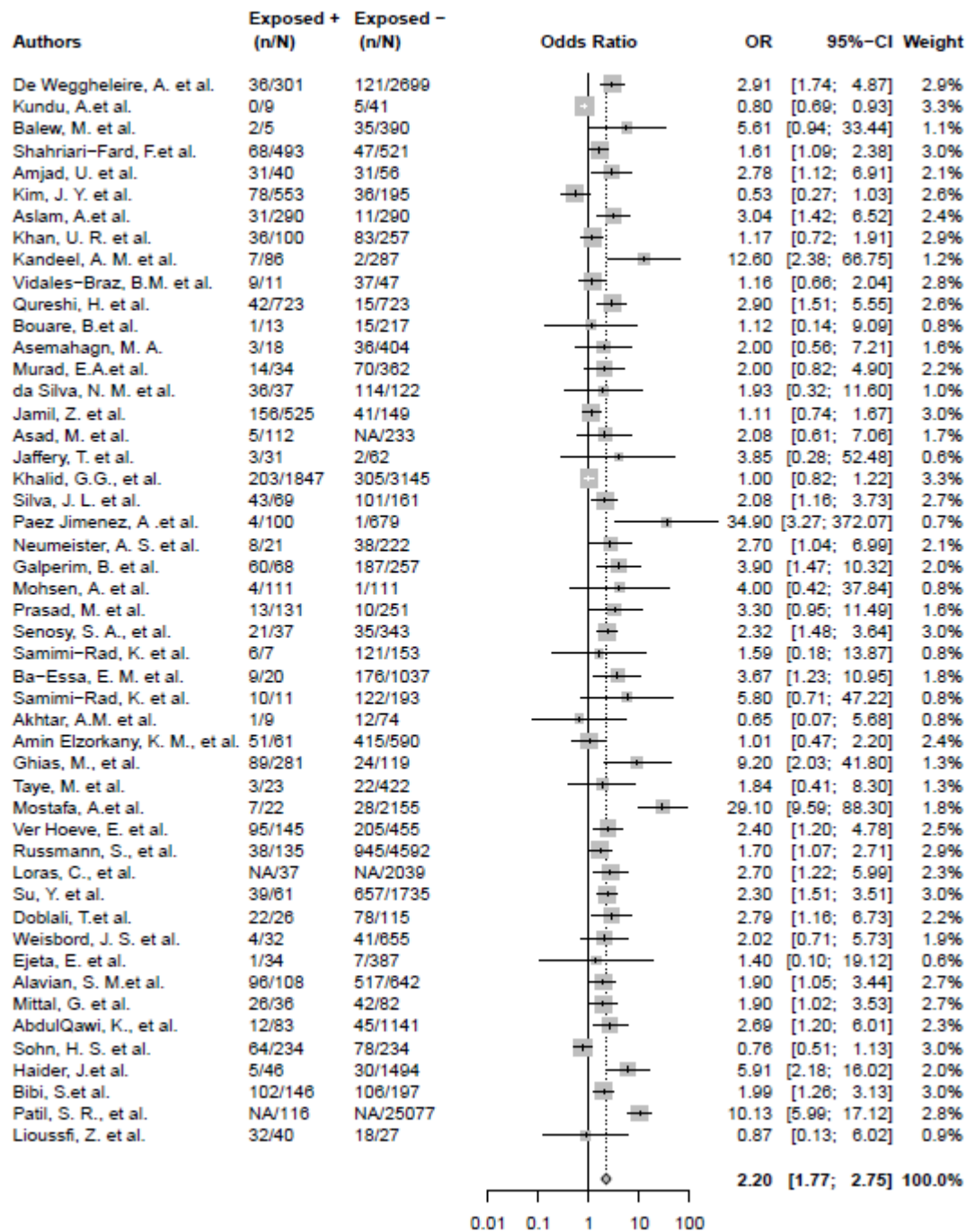


Figure S1: Forest plot for undated/most recent blood transfusion ($I^2=81.7\%$)

The second and third column report the number of positive and negative procedure-exposed patients (n) over the total number of positive and negative patients (N). NA : Information was not available.

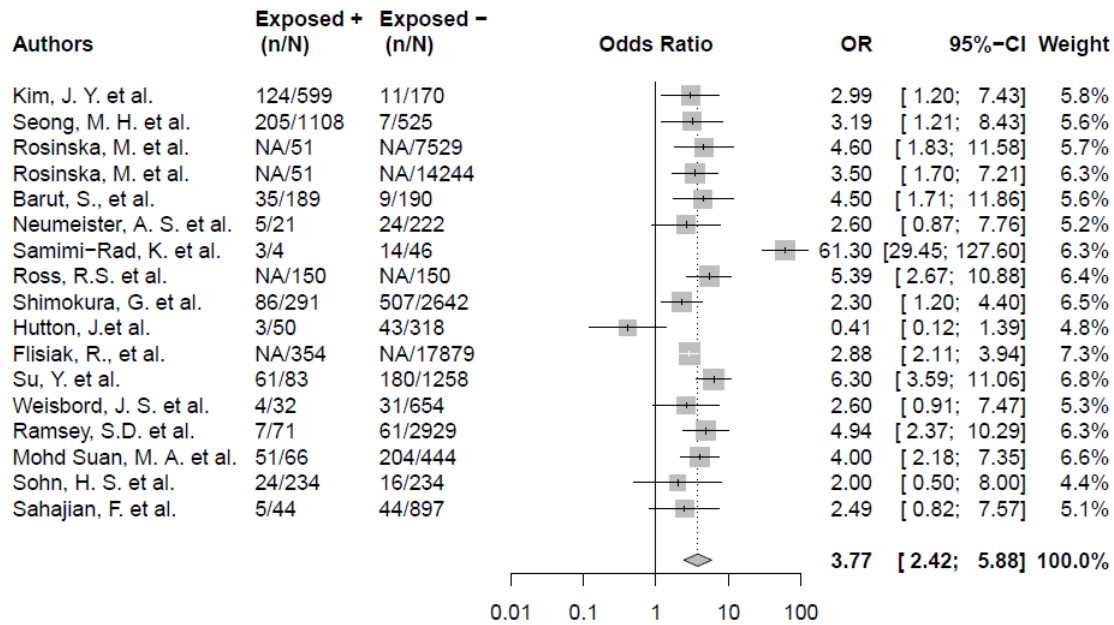


Figure S2: Forest plot for old blood transfusion (before 1998) ($I^2=80.2\%$)

The second and third column report the number of positive and negative procedure-exposed patients (n) over the total number of positive and negative patients (N). NA: Information was not available.

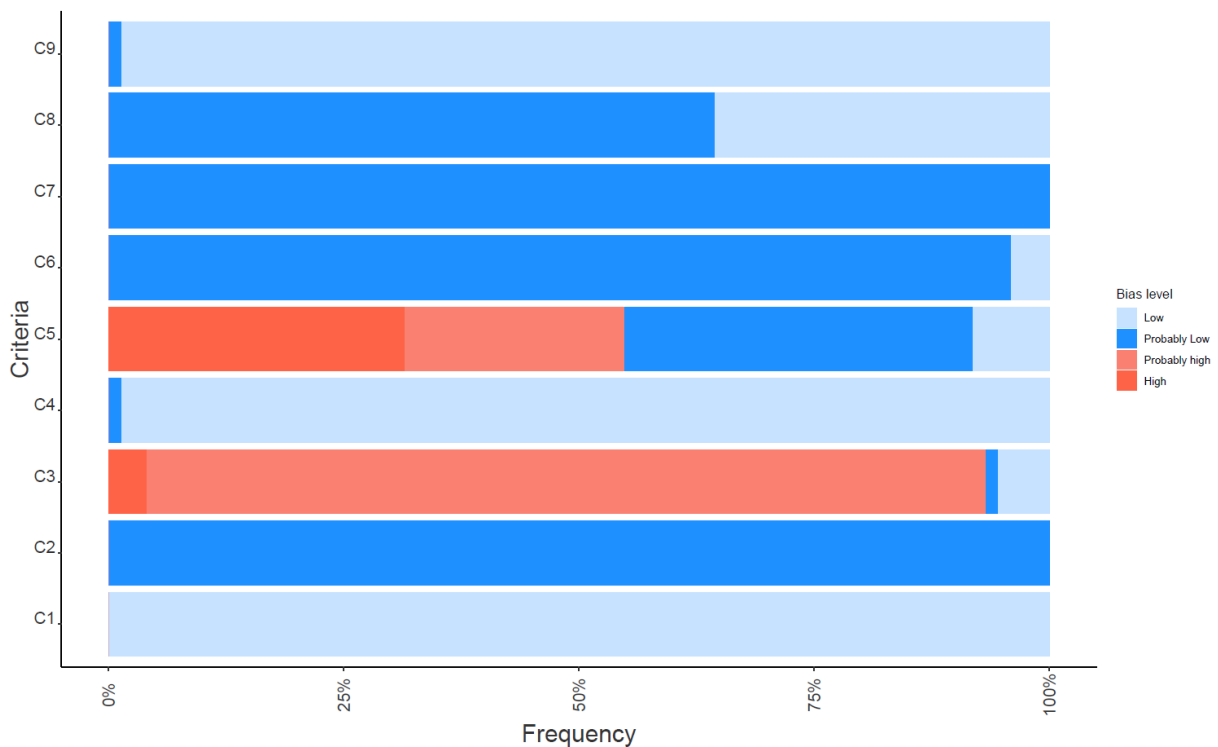


Figure S3: Frequency of the four bias levels for each considered criterion.

C1: Are the study groups at risk of not representing their source populations in a manner that might introduce selection bias? **C2:** Was knowledge of the group assignments adequately prevented (i.e., blinded or masked) during the study, potentially leading to subjective measurement of either exposure or outcome? **C3:** Were exposure assessment methods lacking accuracy? **C4:** Were outcome assessment methods lacking accuracy (i.e., HCV status obtained by anti-HCV or HCV RNA testing)? **C5:** Was

potential confounding adequately incorporated (i.e., were outcomes adjusted on other factors)? **C6:** Were incomplete outcome data adequately addressed? **C7:** Does the study report appear to have selective outcome reporting? **C8:** Did the study receive any support from a company, study author, or other entity having a financial interest in any of the exposures studied? **C9:** Did the study appear to have other problems that could put it at a risk of bias?

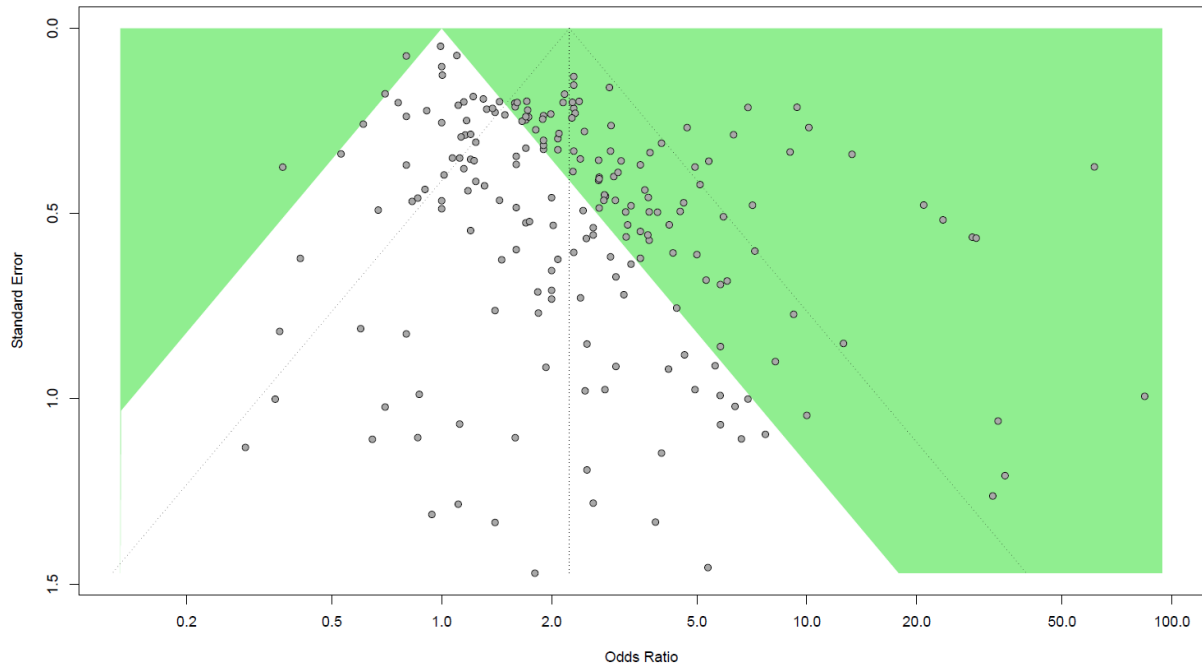


Figure S4: Contour-enhanced funnel plot for all measures within selected studies (Egger test p-value <0.0001)

These plots show points of individual odds ratios collected in selected studies against associated standard errors. The green-coloured region corresponds to area of statistical significance ($p < 0.05$) for the represented measures. The dotted vertical line represents the overall effect, and the triangle represents the associated 95% CI.

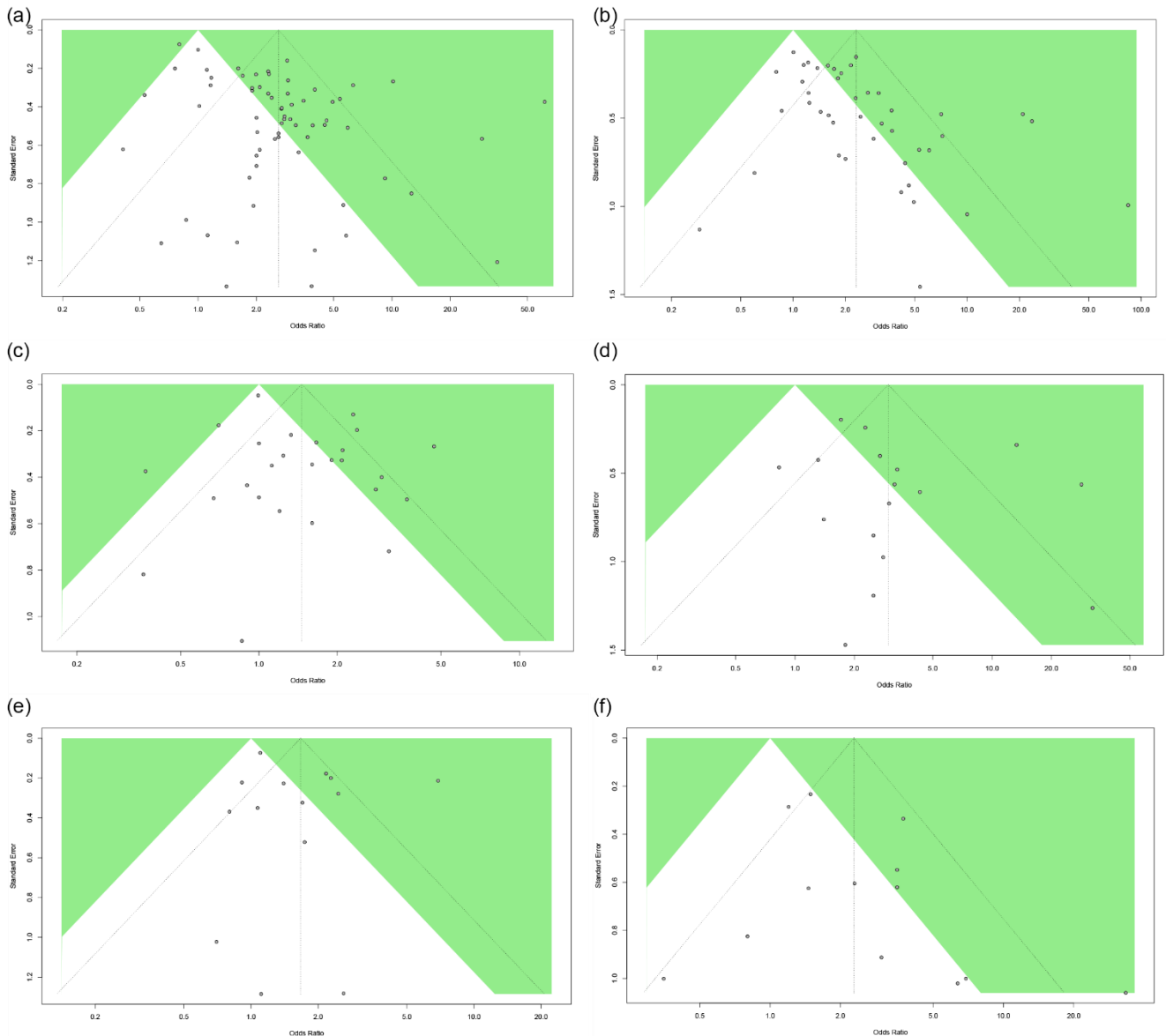


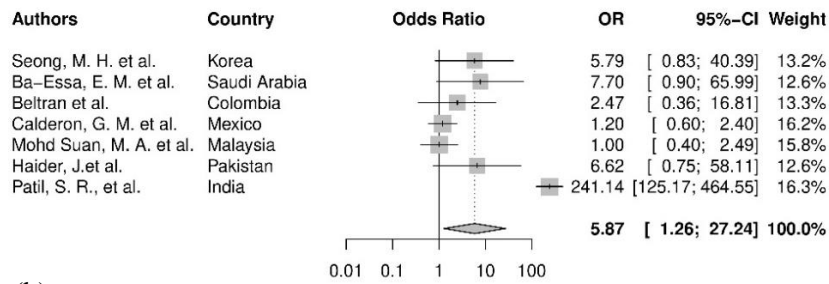
Figure S5: Contour-enhanced funnel plots for measures included in the: (a) Transfusion (Egger test p-value <0.0001), (b) Surgery (p-value=0.0004), (c) Dental care (p-value=0.08), (d) IV-Catheter (p-value=0.34), (e) Injection (p-value=0.36), and (f) Other procedures (p-value=0.19) groups.

These plots show points of individual odds ratios collected in selected studies against associated standard errors. Green-coloured regions correspond to areas of statistical significance ($p < 0.05$). The dotted vertical line represents the overall effect, and the triangle represents the associated 95% CI.

Text S1: Comments regarding funnel plots

Overall funnel plot (Fig. S4) suggests potential publication bias as it is asymmetric. This was supported by the Egger test ($p < 0.0001$). Contour-enhanced funnel plots were also computed for 6 procedures groups as they were containing more than 10 measures (Fig. S5): surgery, transfusion, dental care, IV-Catheter, injection and other procedures groups. The Egger test detected asymmetry for measures associated with blood transfusion ($p < 0.0001$) and surgery ($p = 0.0004$). Further inspection of these two funnel plots showed that the asymmetry could be due to potential publication bias. In fact, areas where “missing” studies are expected to restore symmetry do not fall in the region of statistical significance.

(a)



(b)

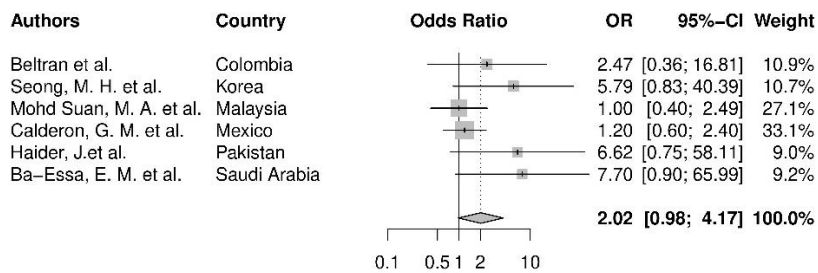


Figure S6: Forest plot for the haemodialysis group: (a) considering the outlier ($I^2 = 96.1\%$), (b) without the outlier ($I^2=31.1\%$)

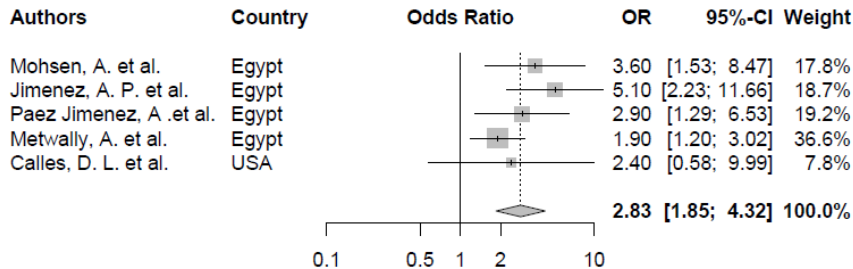


Figure S7: Forest plot for the wound care group ($I^2=19.2\%$)

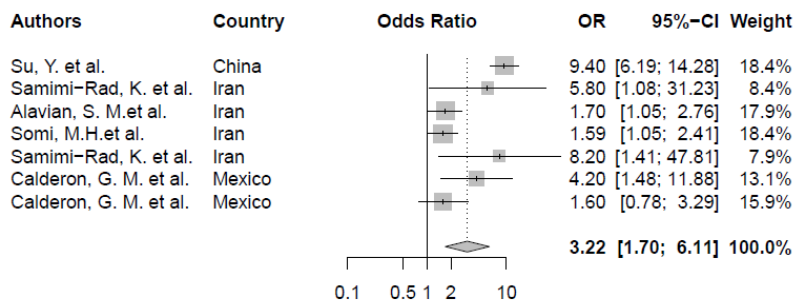


Figure S8: Forest plot for the transplantation group ($I^2=87.5\%$)

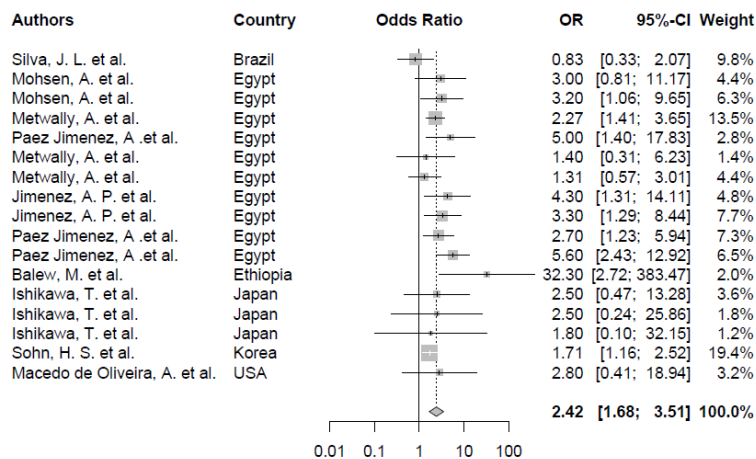


Figure S9: Forest plot for the IV/Catheter group ($I^2=26.3\%$)

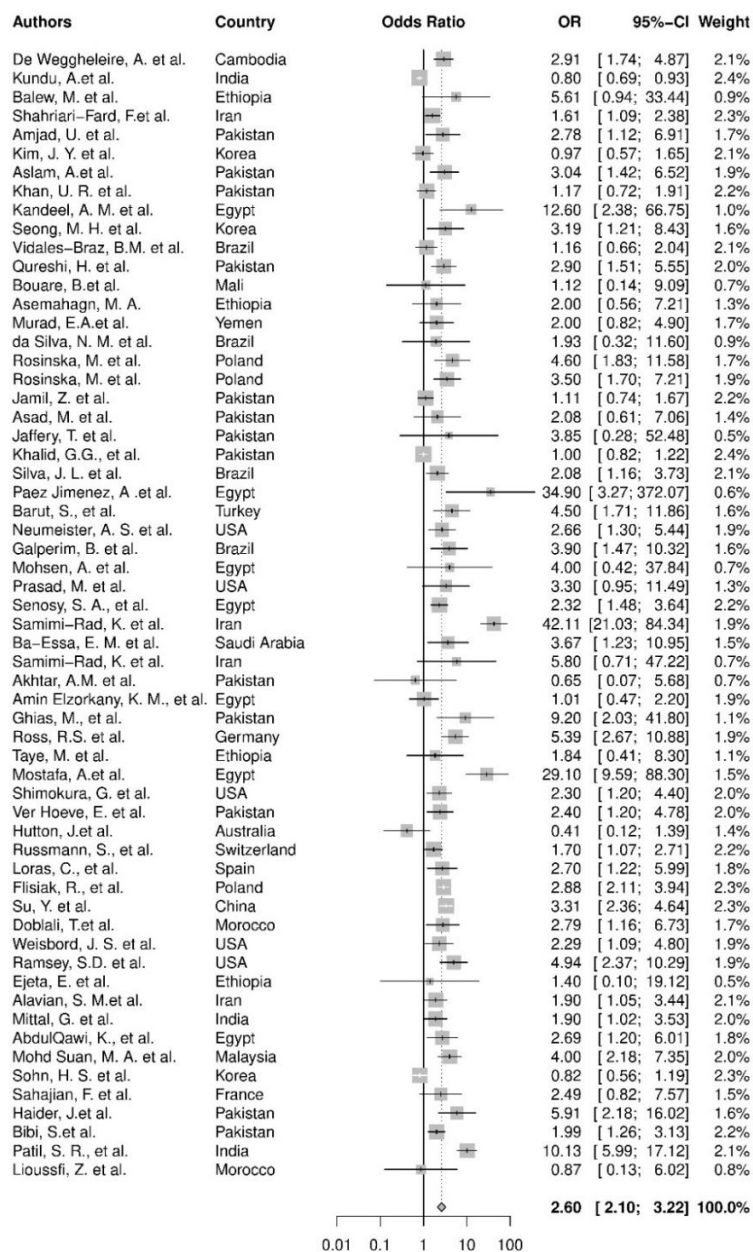


Figure S10: Forest plot for the blood transfusion group ($I^2=86\%$)

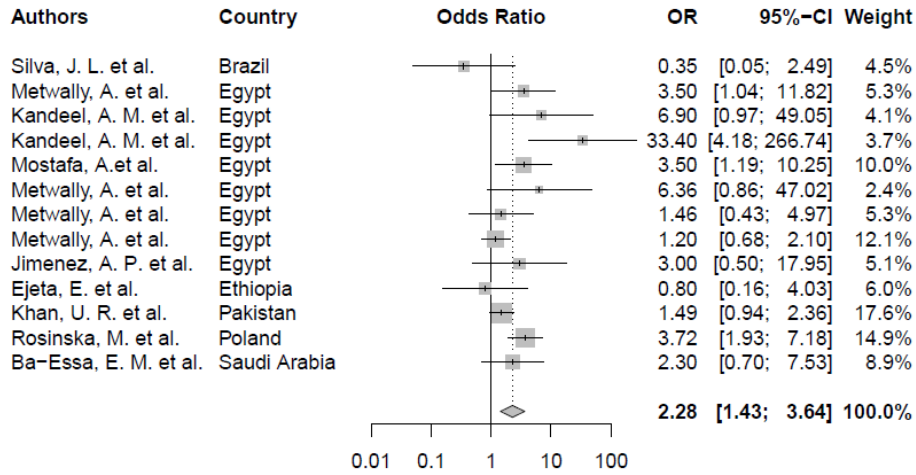


Figure S11: Forest plot for the other procedures group ($I^2=51.4\%$)

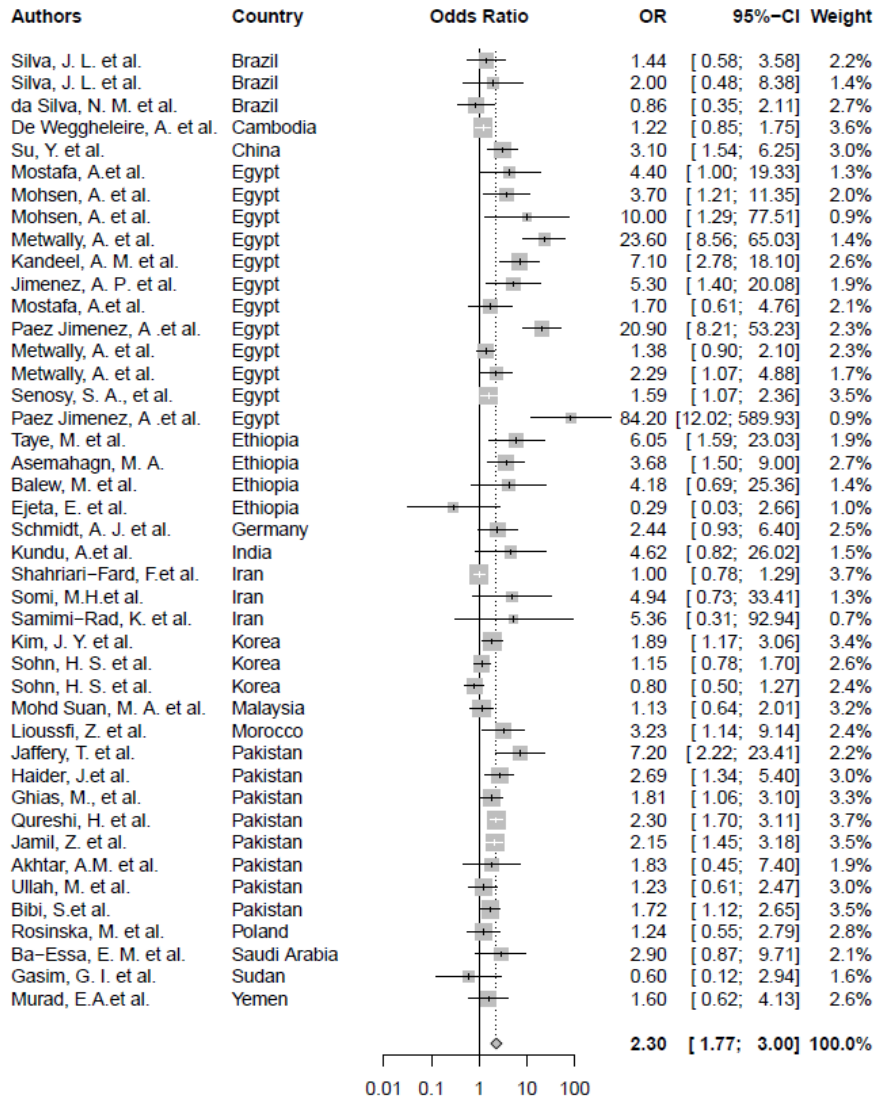


Figure S12: Forest plot for the surgery group ($I^2=74.1\%$)

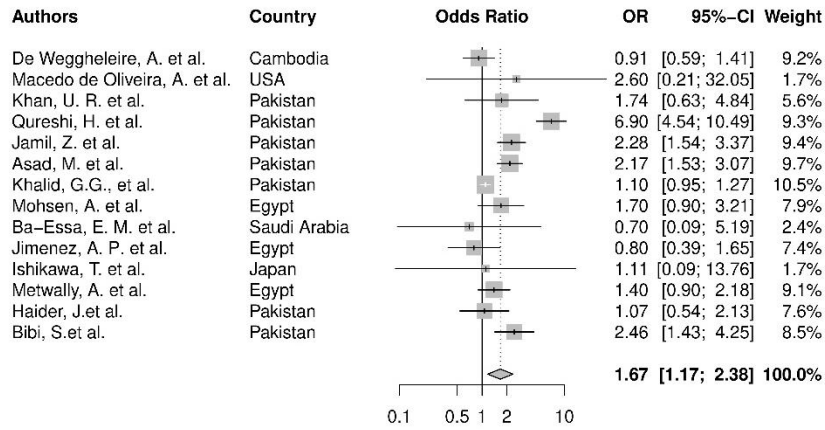


Figure S13: Forest plot for the injection group ($I^2=85.6\%$)

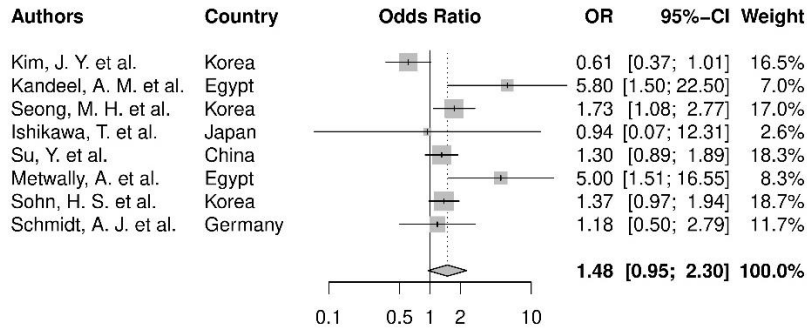


Figure S14: Forest plot for the endoscopy group ($I^2=64.5\%$)

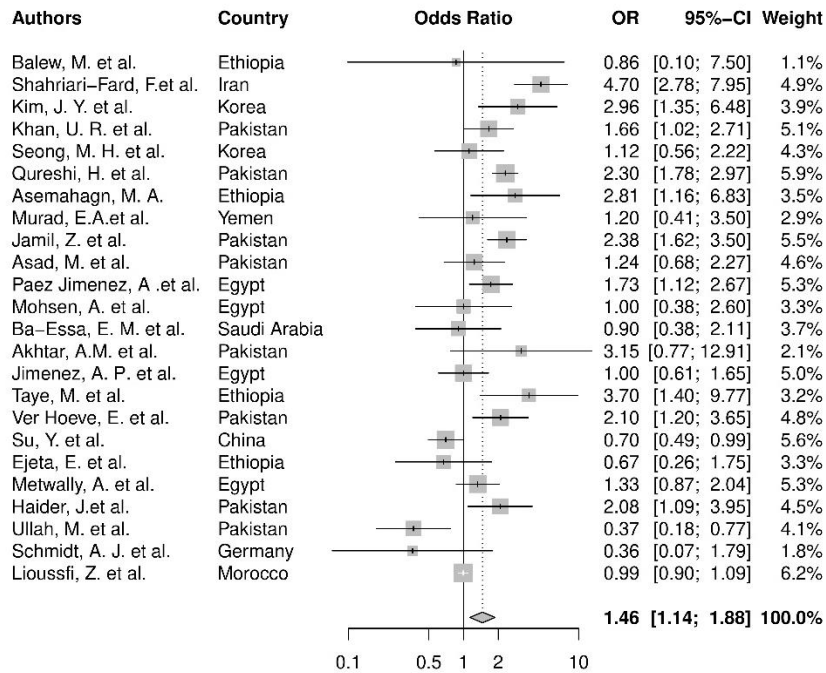


Figure S15: Forest plot for the dental procedure group ($I^2=82.2\%$)

Table S1: Search queries used in Scopus, PubMed and Web of Science

Database	Full search terms
Scopus	(TITLE ("hepatitis" OR hcv) AND TITLE-ABS-KEY ("risk factor" OR "odds-ratio" OR "relative risk" OR "prevalence ratio") AND TITLE-ABS-KEY (hospital* OR nosocomial OR iatrogenic OR healthcare OR practitioner OR clinic OR clinics OR units OR "care providers")) AND TITLE-ABS-KEY (procedure* OR injection* OR transfusion OR suture OR perfusion OR surgery) AND NOT TITLE-ABS-KEY (pediatric)) AND PUBYEAR > 1999 + filter on article type: remove book chapters, reviews etc. + filter on language (English or French) + limit to publications in peer-reviewed journals
PubMed	("hepatitis"[Title] OR HCV[Title]) AND ("risk factor"[Title/Abstract] OR "risk factors"[MeSH] OR "prevalence ratio"[Title/Abstract] OR "odds-ratio"[Title/Abstract] OR "relative risk"[Title/Abstract]) AND (hospital*[Title/Abstract] OR nosocomial[Title/Abstract] OR iatrogenic[Title/Abstract] OR healthcare[Title/Abstract] OR practitioner[Title/Abstract] OR clinic[Title/Abstract] OR clinics[Title/Abstract] OR units[Title/Abstract] OR "care providers"[Title/Abstract]) AND (procedure*[Title/Abstract] OR injection*[Title/Abstract] OR transfusion[Title/Abstract] OR suture[Title/Abstract] OR perfusion[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract]) not(paediatric) NOT(review[PT]) AND ("2000"[Date - Publication] : "2020"[Date - Publication])
Web of Science	TITLE: ("hepatitis" OR hcv) AND TOPIC: ("risk factor" OR "odds-ratio" OR "relative risk" OR "prevalence ratio") AND TOPIC: (hospital* OR nosocomial OR iatrogenic OR healthcare OR practitioner OR clinic OR clinics OR units OR «care providers») AND TOPIC: (procedure* OR injection* OR transfusion OR suture OR perfusion OR surgery) NOT TOPIC: (paediatric) Time span: 2000-2020

Table S2: Summary of the bias analysis for each of the selected study for the 9 criteria.

Authors	Year	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Weisbord, J. S. et al.	2003	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Alavian, S. M. et al.	2003	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Macedo de Oliveira, A. et al.	2005	L	PL	L	L	PL	PL	PL	PL	L
Jaffery, T. et al.	2005	L	PL	PL	L	PH	PL	PL	PL	L
Beltran et al.	2005	L	PL	PH	L	L	PL	PL	PL	L
Ishikawa, T. et al.	2005	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	PL	L
Neumeister, A. S. et al.	2007	L	PL	PH	L	H	PL	PL	L	L
Samimi-Rad, K. et al.	2007	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Russmann, S., et al.	2007	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Sahajian, F. et al.	2007	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Khan, U. R. et al.	2008	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Samimi-Rad, K. et al.	2008	L	PL	H	L	PH	PL	PL	PL	L
Qureshi, H. et al.	2009	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Ghias, M., et al.	2009	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Jimenez, A. P. et al.	2009	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	L	L
Ross, R.S. et al.	2009	L	PL	PH	L	H	PL	PL	L	L
Loras, C., et al.	2009	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	PL	L
Calderon, G. M. et al.	2009	L	PL	PH	L	L	PL	PL	PL	L
Paez Jimenez, A. et al.	2010	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	L	L
Galperim, B. et al.	2010	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
AbdulQawi, K., et al.	2010	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	L	L
Silva, J. L. et al.	2011	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	L	L

Barut, S., et al.	2011	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Shimokura, G. et al.	2011	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Flisiak, R., et al.	2011	L	PL	PH	L	L	PL	PL	PL	L
Schmidt, A. J. et al.	2011	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	L	L
Kim, J. Y. et al.	2012	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Kandeel, A. M. et al.	2012	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	L	L
Gasim, G. I. et al.	2012	L	PL	PH	L	L	PL	PL	PL	L
Samimi-Rad, K. et al.	2012	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	PL	L
Seong, M. H. et al.	2013	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	L	L
Bouare, B. et al.	2013	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Murad, E.A. et al.	2013	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
da Silva, N. M. et al.	2013	L	PL	PH	L	L	PL	PL	L	L
Ver Hoeve, E. et al.	2013	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	L	L
Su, Y. et al.	2013	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Mittal, G. et al.	2013	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Bibi, S. et al.	2013	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Balew, M. et al.	2014	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	PL	L
Akhtar, A.M. et al.	2014	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Doblali, T. et al.	2014	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Metwally, A. et al.	2014	L	PL	PH	L	H	PL	PL	L	L
Somi, M.H. et al.	2014	L	PL	L	L	H	PL	PL	L	L
Lioussfi, Z. et al.	2014	L	PL	H	L	PH	PL	PL	PL	L
Vidales-Braz, B.M. et al.	2015	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	PL	L
Asad, M. et al.	2015	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Mohsen, A. et al.	2015	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Aslam, A. et al.	2016	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Senosy, S. A., et al.	2016	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Ba-Essa, E. M. et al.	2016	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	L	L
Sohn, H. S. et al.	2016	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	L	L
Ullah, M. et al.	2016	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	PL
De Weggheleire, A. et al.	2017	L	PL	PH	L	H	PL	PL	L	L
Kundu, A. et al.	2017	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Amin Elzorkany, K. M., et al.	2017	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	PL	L
Calles, D. L. et al.	2017	L	PL	L	L	L	PL	PL	PL	L
Haider, J. et al.	2017	L	PL	PH	L	H	PL	PL	L	L
Patil, S. R., et al.	2017	L	PL	H	L	PL	PL	PL	PL	L
Rosinska, M. et al.	2017	L	PL	PH	L	L	L	PL	L	L
Shahriari-Fard, F. et al.	2018	L	PL	PH	PL	H	L	PL	PL	L
Khalid, G.G., et al.	2019	L	PL	PH	L	PL	L	PL	L	L
Taye, M. et al.	2019	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	L	L
Hutton, J. et al.	2019	L	PL	PH	L	H	PL	PL	L	L
Ramsey, S.D. et al.	2019	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Ejeta, E. et al.	2019	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	L	L
Mohd Suan, M. A. et al.	2019	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	L	L

Amjad, U. et al.	2020	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Asemahagn, M. A.	2020	L	PL	PH	L	PH	PL	PL	L	L
Jamil, Z. et al.	2020	L	PL	PH	L	H	PL	PL	PL	L
Prasad, M. et al.	2020	L	PL	PH	L	PL	PL	PL	PL	L
Mostafa, A. et al.	2020	L	PL	L	L	PH	PL	PL	L	L

PL: “Probably Low bias”, L: “Low bias”, PH: “Probably High bias”, H: “High bias”

Table S3: Summary of per-procedure subgroup differences accounting for the effect of prevalence level (<5% vs. >5%). Transplantation group is not present because measures of association was only found for lower prevalence countries.

Procedure	Test of subgroup differences (p-value)
Haemodialysis	0.18
Wound care	0.60
IV/Catheter	0.33
Blood transfusion	0.95
Endoscopy	0.004*
Surgery	0.013*
Dental procedures	0.79
Injection	0.22
Other procedures	0.42

* : $0.01 < p < 0.05$; ** : $0.001 < p < 0.01$; *** : $p < 0.001$

Table S4: Summary of per-procedure meta-regressions results accounting for the effect of prevalence (as a continuous variable)

Procedure	β_0 [se] ^a	$\beta_{prevalence}$ [se]	p-value β_0	p-value $\beta_{prevalence}$
Haemodialysis (6)	0.51[0.64]	0.12[0.24]	0.43	0.63
Transplantation (6)	0.83[0.62]	0.50[0.70]	0.18	0.47
wound care (5)	0.85[0.91]	0.02[0.09]	0.35	0.82
IV/Catheter (9)	0.48[0.28]	0.06[0.04]	0.09	0.09
blood transfusion (60)	0.90[0.16]***	0.02[0.03]	<10e-3	0.65
Endoscopy (8)	0.03[0.19]	0.16[0.06]**	0.89	0.004
Surgery (36)	0.44[0.18]*	0.08[0.03]**	0.01	0.01
dental procedures (24)	0.38[0.23]	-0.001[0.032]	0.1	0.97
Injection (14)	0.35[0.55]	0.02[0.08]	0.52	0.76
other procedures (9)	0.10[0.77]	0.10[0.09]	0.89	0.28

* : $0.01 < p < 0.05$; ** : $0.001 < p < 0.01$; *** : $p < 0.001$.

Number of studies for each group of procedures is given within brackets.^a β_0 is the value of the intercept, corresponding to the average log(OR) for a given procedure when prevalence is equal to 0% . If the value of intercept is significant then if the prevalence is equal to 0%., the OR for a given procedure does differ from 1 and is equal to $\exp(\beta_0)$. On the other hand, if this value is non-significant then if the prevalence is equal to 0%, the OR for a given procedure does not differ from 1.

Table S5: Summary of per-procedure meta-regressions results accounting for the effect of HAQ

Procedure	β_0 [se] ^a	β_{HAQ} [se]	p-value β_0	p-value β_{HAQ}
Haemodialysis (6)	-0.41[2.43]	0.02[0.04]	0.87	0.64
Transplantation (6)	-5.10[6.6]	0.09[0.09]	0.44	0.34
wound care (5)	1.58[2.16]	-0.01[0.04]	0.46	0.80
IV/Catheter (9)	2.25[1.01]*	-0.02[0.01]	0.03	0.17
blood transfusion (60)	0.82[0.43]	0.002[0.006]	0.06	0.75
Endoscopy (8)	4.53[1.75]**	-0.05[0.02]*	0.01	0.02
Surgery (36)	1.06[0.51]*	-0.004[0.008]	0.04	0.60
dental procedures (24)	0.80[0.51]	-0.007[0.008]	0.12	0.40
Injection (14)	1.55[0.82]	-0.02[0.02]	0.06	0.20
other procedures (9)	-0.63[1.46]	0.02[0.02]	0.67	0.31

*: $0.01 < p < 0.05$; ** : $0.001 < p < 0.01$; *** : $p < 0.001$

Number of studies for each group of procedures is given within brackets.^a β_0 is the value of the intercept, corresponding to the average log(OR) for a given procedure when the HAQ index is equal to 0. If the value of intercept is significant then if the HAQ index is equal to 0, the OR for a given procedure does differ from 1 and is equal to $\exp(\beta_0)$. On the other hand, if this value is non-significant then if the HAQ index is equal to 0, the OR for a given procedure does not differ from 1.

Table S6: Summary of overall meta-regressions results for: i) Model 1 (HAQ + Prevalence), ii) Model 2 (HAQ only) and iii) Model 3 (Prevalence only)

	β_0 [se]	$\beta_{\text{prevalence}}$ [se]	β_{HAQ} [se]	p-value β_0	p-value $\beta_{\text{prevalence}}$	p-value β_{HAQ}
Model 1	0.32[0.40]	0.04[0.02]	0.005[0.005]	0.42	0.08	0.33
Model 2	0.77[0.30]*	-	0.0005[0.005]	0.01	-	0.91
Model 3	0.69[0.11]***	0.03[0.02]	-	<10e-3	0.15	-

* : $0.01 < p < 0.05$; ** : $0.001 < p < 0.01$; *** : $p < 0.001$

Table S7: Summary of each included study

Authors	Year	Country	Total nb of patients	Patient type	HCV prevalence	Study design
Weisbord, J. S. et al. [82]	2003	USA	687	STD patients	4.66%	Cross-sectional
Alavian, S. M. et al. [14]	2003	Iran	838	Haemodialysed patients	13.25%	Prospective cohort
Macedo de Oliveira, A. et al. [29]	2005	USA	112	Cancer patients	50%	Outbreak (Retrospective-Cohort)
Jaffery, T. et al. [40]	2005	Pakistan	93	Pregnant women	33.33%	Case-control
Beltran et al. [23]	2005	Colombia	500	Multi-transfused	9%	Cross-sectional
Ishikawa, T. et al. [39]	2005	Japan	27	Outpatients	51.9%	Outbreak (case-control study)
Neumeister, A. S. et al. [56]	2007	USA	243	Multiple	11.5%	Cross-sectional
Samimi-Rad, K. et al. [68]	2007	Iran	174	Hematology patients	23.6%	Cross-sectional
Russmann, S., et al. [64]	2007	Switzerland	4727	Emergency patients	2.86%	Cross-sectional
Sahajian, F. et al. [65]	2007	France	935	Multiple	4.5%	Cross-sectional
Khan, U. R. et al. [45]	2008	Pakistan	357	Pregnant women	33.33%	Case-control
Samimi-Rad, K. et al. [67]	2008	Iran	204	Haemodialysed patients	5.40%	Cross-sectional
Qureshi, H. et al. [60]	2009	Pakistan	1446	Gastroenterology patients	50%	Case-control study
Ghias, M., et al. [36]	2009	Pakistan	410	Gastroenterology patients	68%	Case-control
Jimenez, A. P. et al. [42]	2009	Egypt	282	Multiple	33.33%	Case-control
Ross, R.S. et al. [63]	2009	Germany	2909	Haemodialysed patients	5.20%	Prospective cohort
Loras, C., et al. [49]	2009	Spain	2076	Gastroenterology patients	1.83%	Cross-sectional
Calderon, G. M. et al. [26]	2009	Mexico	300	Multi-transfused	13.70%	Cross-sectional
Paez Jimenez, A. et al. [57]	2010	Egypt	778	Multiple	12.90%	Case-control
Galperim, B. et al. [34]	2010	Brazil	325	Haemodialysed patients	21.00%	Cross-sectional
AbdulQawi, K., et al. [12]	2010	Egypt	1224	Pregnant women	6.80%	Cross-sectional
Silva, J. L. et al. [74]	2011	Brazil	230	Bilharzia infected patients	30.00%	Cross-sectional
Barut, S., et al. [22]	2011	Turkey	383	Outpatients	49.60%	Case-control
Shimokura, G. et al. [73]	2011	USA	2933	Haemodialysed patients	9.90%	Cross-sectional
Flisiak, R., et al. [33]	2011	Poland	18233	Multiple	1.90%	Cross-sectional
Schmidt, A. J. et al. [69]	2011	Germany	101	HIV infected patients	33.70%	Case-control study
Kim, J. Y. et al. [46]	2012	South Korea	917	Chronic liver disease patients	77.50%	Prospective cohort
Kandeel, A. M. et al. [43]	2012	Egypt	373	Multiple	23.00%	Case-control
Gasim, G. I. et al. [35]	2012	Sudan	353	Haemodialysed patients	8.50%	Cross-sectional
Samimi-Rad, K. et al. [66]	2012	Iran	320	Multiple	17.50%	Cross-sectional
Seong, M. H. et al. [71]	2013	South Korea	1173	Multiple	5.30%	Prospective-cohort
Bouare, B. et al. [25]	2013	Mali	1231	Pregnant women	1.38%	Prospective cohort
Murad, E.A. et al. [55]	2013	Yemen	400	Pregnant women	8.50%	Cross-sectional
da Silva, N. M. et al. [28]	2013	Brazil	159	Haemodialysed patients	23.30%	Prospective cohort
Ver Hoeve, E. et al. [80]	2013	Pakistan	600	Multiple	50.00%	Case-control
Su, Y. et al. [77]	2013	China	2120	Haemodialysed	6.10%	Cross-sectional

				patients		
Mittal, G. et al. [51]	2013	India	118	Haemodialysed patients	16.10%	Cross-sectional
Bibi, S. et al. [24]	2013	Pakistan	343	Pregnant women	4.70%	Cross-sectional
Balew, M. et al. [21]	2014	Ethiopia	395	HIV infected patients	1.30%	Cross-sectional
Akhtar, A.M. et al. [13]	2014	Pakistan	83	Pregnant women	10.84%	Cross-sectional
Doblali, T. et al. [31]	2014	Morocco	141	Haemodialysed patients	18.40%	Retropective cohort
Metwally, A. et al. [50]	2014	Egypt	642	Multiple	84.10%	Case-control study
Somi, M.H. et al. [76]	2014	Iran	455	Haemodialysed patients	8.13%	Retrospective cohort
Lioussfi, Z. et al. [48]	2014	Morocco	67	Haemodialysed patients	60.00%	Cross-sectional
Vidales-Braz, B.M. et al. [81]	2015	Brazil	58	Haemodialysed patients	18.24%	Cross-sectional
Asad, M. et al. [17]	2015	Pakistan	345	Multiple	32.50%	Cross-sectional
Mohsen, A. et al. [53]	2015	Egypt	222	Multiple	50.00%	Case-control
Aslam, A. et al. [19]	2016	Pakistan	580	Pregnant women	50.00%	Case-control
Senosy, S. A., et al. [70]	2016	Egypt	380	Haemodialysed patients	9.73%	Retrospective cohort
Ba-Essa, E. M. et al. [20]	2016	South Africa	1054	Diabetes patients	1.90%	Cross-sectional
Sohn, H. S. et al. [75]	2016	South Korea	468	Gastroenterology patients	50.00%	Case-control study
Ullah, M. et al. [79]	2016	Pakistan	270	Multiple	82.96%	Cross-sectional
De Weggheleire, A. et al. [30]	2017	Cambodia	3045	HIV infected patients	7.60%	Cross-sectional
Kundu, A. et al. [47]	2017	India	50	Chronic liver disease patients	42.00%	Cross-sectional
Amin Elzorkany, K. M., et al. [15]	2017	Egypt	549	Haemodialysed patients	NA	Cross-sectional
Calles, D. L. et al. [27]	2017	USA	92	Multiple	32.60%	Outbreak (case-control study)
Haider, J. et al. [37]	2017	Pakistan	1540	Outpatients	2.98%	Cross-sectional
Patil, S. R., et al. [58]	2017	India	25193	Multiple	0.46%	Cross-sectional
Rosinska, M. et al. [62]	2017	Poland	21875	Multiple	0.47%	Cross-sectional
Shahriari-Fard, F. et al. [72]	2018	Iran	967	Multiple	45.00%	Case-control
Khalid, G.G., et al. [44]	2019	Pakistan	4992	Multiple	37.00%	Retrospective cohort
Taye, M. et al. [78]	2019	Ethiopia	422	Surgery patients	5.50%	Cross-sectional
Hutton, J. et al. [38]	2019	Australia	368	Emergency patients	13.60%	Prospective cohort
Ramsey, S.D. et al. [61]	2019	USA	2990	Cancer patients	2.40%	Prospective cohort
Ejeta, E. et al. [32]	2019	Ethiopia	421	Pregnant women	8.10%	Cross-sectional
Mohd Suan, M. A. et al. [52]	2019	Malaysia	510	Multiple	50.00%	Case-control
Amjad, U. et al. [16]	2020	Pakistan	96	Haemodialysed patients	41.60%	Cross-sectional
Asemahagn, M. A. [18]	2020	Ethiopia	422	Surgery patients	4.30%	Cross-sectional
Jamil, Z. et al. [41]	2020	Pakistan	683	Chronic liver disease patients	78.20%	Cross-sectional
Prasad, M. et al. [59]	2020	USA	382	Pregnant women	34.30%	Cross-sectional
Mostafa, A. et al. [54]	2020	Egypt	2177	Pregnant women	0.90%	Retrospective cohort

Table S8 : Summary table of reported measures within selected studies.

Authors	Country	Procedure	Reported OR/PR/RR	Lower boundary of 95% CI	Upper boundary of 95% CI	Number of exposed people tested positive for HCV	Total number tested positive for HCV	Number of exposed people tested negative for HCV	Total number tested negative for HCV	Measure type
De Weggheleire, A. et al.	Cambodia	surgery	1.22	0.85	1.75	44	735	113	2279	COR
De Weggheleire, A. et al.	Cambodia	injection	0.91	0.59	1.41	26	536	131	2478	COR
De Weggheleire, A. et al.	Cambodia	transfusion	2.91	1.74	4.87	36	301	121	2699	AOR
Macedo de Oliveira, A. et al.	USA	central venous catheter	2.8	0.4	18.3	47	56	13	56	AOR
Macedo de Oliveira, A. et al.	USA	subcutaneous injection	2.6	0.2	30.4	21	56	6	56	AOR
Kundu, A. et al.	India	surgery	4.625	0.822	26.028	3	9	4	41	COR
Kundu, A. et al.	India	transfusion	0.8	0.691	0.926	0	9	5	41	COR
Balew, M. et al.	Ethiopia	surgery	4.18	0.69	25.4	3	5	103	390	COR
Balew, M. et al.	Ethiopia	catheter	32.3	2.7	380.6	1	5	3	390	COR
Balew, M. et al.	Ethiopia	dental procedure	0.86	0.1	7.6	1	5	88	390	COR
Balew, M. et al.	Ethiopia	transfusion	5.61	1.03	36.59	2	5	35	390	AOR
Shahriari-Fard, F. et al.	Iran	transfusion	1.61	1.09	2.39	68	493	47	521	COR
Shahriari-Fard, F. et al.	Iran	dental procedure	4.7	2.78	7.95	476	494	461	543	COR
Shahriari-Fard, F. et al.	Iran	surgery	1.004	0.78	1.28	226	500	239	530	COR
Amjad, U. et al.	Pakistan	transfusion	2.78	1.118	6.902	31	40	31	56	COR
Kim, J. Y. et al.	Korea	endoscopy	0.61	0.37	1.02	579	680	186	206	COR
Kim, J. Y. et al.	Korea	dental care	2.96	1.35	6.48	631	797	45	85	AOR
Kim, J. Y. et al.	Korea	transfusion after 1992	0.53	0.27	1.02	78	553	36	195	AOR
Kim, J. Y. et al.	Korea	transfusion before 1992	2.99	1.2	7.41	124	599	11	170	AOR
Kim, J. Y. et al.	Korea	surgery	1.89	1.17	3.06	339	709	63	199	AOR
Aslam, A. et al.	Pakistan	transfusion	3.04	1.43	6.57	31	290	11	290	COR
Khan, U. R. et al.	Pakistan	abortion	1.49	0.94	2.35	49	119	76	238	COR
Khan, U. R. et al.	Pakistan	injection	1.74	0.63	4.87	114	335	5	22	COR
Khan, U. R. et al.	Pakistan	dental procedure	1.66	1.01	2.7	39	93	80	264	COR
Khan, U. R. et al.	Pakistan	transfusion	1.17	0.72	1.91	36	100	83	257	COR
Kandeel, A. M. et al.	Egypt	surgery	7.1	2.8	18.2	16	86	9	287	COR
Kandeel, A. M. et al.	Egypt	endoscopy	5.8	2.1	31.6	5	86	3	287	COR
Kandeel, A. M. et al.	Egypt	urinary catheter	6.9	1.1	55.6	4	86	2	287	COR
Kandeel, A. M. et al.	Egypt	transfusion	12.6	3.2	89.8	7	86	2	287	COR
Kandeel, A. M. et al.	Egypt	abscess drainage	33.4	4.2	267.9	24	86	11	287	AOR

Seong, M. H. et al.	Korea	haemodialysis	5.79	0.83	40.4	9	1140	0	526	AOR
Seong, M. H. et al.	Korea	dental care	1.12	0.56	2.21	1069	1145	458	527	AOR
Seong, M. H. et al.	Korea	endoscopy	1.73	1.08	2.76	978	1148	418	525	AOR
Seong, M. H. et al.	Korea	transfusion before 1995	3.19	1.21	8.45	205	1108	7	525	AOR
Vidales-Braz, B.M. et al.	Brazil	transfusion	1.16	0.65	2.01	9	11	37	47	CPR
Qureshi, H. et al.	Pakistan	injection	6.9	4.5	10.4	691	723	548	723	COR
Qureshi, H. et al.	Pakistan	transfusion	2.9	1.5	5.5	42	723	15	723	COR
Qureshi, H. et al.	Pakistan	dental procedure	2.3	1.8	3	277	723	151	723	COR
Qureshi, H. et al.	Pakistan	surgery	2.3	1.7	3.1	164	723	82	723	COR
Bouare, B. et al.	Mali	transfusion	1.12	0.14	9.22	1	13	15	217	COR
Asemahagn, M. A.	Ethiopia	transfusion	2	0.57	7.4	3	18	36	404	COR
Asemahagn, M. A.	Ethiopia	tooth extraction	2.81	1.11	6.56	6	18	56	404	AOR
Asemahagn, M. A.	Ethiopia	surgery	3.68	1.64	9.82	5	18	23	404	AOR
Gasim, G. I. et al.	Sudan	surgery	0.6	0.1	2.4	NA	30	NA	323	AOR
Murad, E.A. et al.	Yemen	transfusion	2	0.8	4.8	14	34	70	362	AOR
Murad, E.A. et al.	Yemen	surgery	1.6	0.6	4	16	34	91	368	AOR
Murad, E.A. et al.	Yemen	dental care	1.2	0.4	3.4	28	34	279	366	AOR
da Silva, N. M. et al.	Brazil	surgery	0.86	0.35	2.11	33	37	110	122	APR
da Silva, N. M. et al.	Brazil	transfusion	1.93	0.32	11.56	36	37	114	122	APR
Rosinska, M. et al.	Poland	transfusion before 1992	4.6	1.83	11.59	NA	51	NA	7529	AOR
Rosinska, M. et al.	Poland	biopsy	3.72	1.93	7.19	NA	51	NA	7529	AOR
Rosinska, M. et al.	Poland	transfusion before 1992	3.5	1.7	7.21	NA	51	NA	14244	AOR
Rosinska, M. et al.	Poland	caesarean section	1.24	0.55	2.78	NA	51	NA	14244	AOR
Jamil, Z. et al.	Pakistan	transfusion	1.11	0.74	1.67	156	525	41	149	COR
Jamil, Z. et al.	Pakistan	dental procedure	2.38	1.62	3.51	271	525	46	149	COR
Jamil, Z. et al.	Pakistan	injection	2.28	1.54	3.37	261	525	45	149	COR
Jamil, Z. et al.	Pakistan	surgery	2.15	1.45	3.18	249	525	44	149	COR
Asad, M. et al.	Pakistan	injection	2.17	1.53	3.07	112	112	0	233	RR
Asad, M. et al.	Pakistan	dental procedure	1.24	0.68	2.27	15	112	NA	233	RR
Asad, M. et al.	Pakistan	transfusion	2.08	0.61	7.03	5	112	NA	233	RR
Jaffery, T. et al.	Pakistan	surgery	7.204	2.2	23.23	12	31	7	62	AOR
Jaffery, T. et al.	Pakistan	transfusion	3.85	0.28	52.03	3	31	2	62	AOR
Khalid, G.G., et al.	Pakistan	transfusion	1	0.8	1.2	203	1847	305	3145	AOR
Khalid, G.G., et al.	Pakistan	injection	1.1	0.9	1.2	1141	1847	1692	3145	AOR
Silva, J. L. et al.	Brazil	transfusion	2.08	0.7	2.25	43	69	101	161	COR
Silva, J. L. et al.	Brazil	sclerotherapy	0.83	0.33	2.06	8	17	114	213	COR
Silva, J. L. et al.	Brazil	ligation of esophageal varice	0.35	0.05	2.53	1	17	34	213	COR
Silva, J. L. et al.	Brazil	surgery	2	0.48	8.42	15	17	167	213	COR

al.										
Silva, J. L. et al.	Brazil	splenectomy	1.44	0.58	3.58	9	17	96	213	COR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	catheter	5	1.4	17.8	27	100	39	678	AOR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	transfusion	34.9	3.3	375.1	4	100	1	679	COR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	caesarean section	84.2	12	589.1	8	100	3	678	COR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	IV line	5.6	2.5	13.3	36	100	39	678	AOR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	intravenous injection	2.7	1.2	5.8	13	100	33	678	COR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	tooth filling	1.6	0.5	5.2	4	100	22	678	COR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	wound suture	2.9	1.3	6.6	15	100	6	678	AOR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	dental anaesthesia	1.9	1	3.6	19	100	51	678	COR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	tooth extraction	1.6	0.8	3.1	15	100	55	678	COR
Paez Jimenez, A .et al.	Egypt	surgery	20.9	8.2	53.2	21	100	10	678	COR
Barut, S., et al.	Turkey	transfusion before 1996	4.5	1.7	11.8	35	189	9	190	AOR
Neumeister, A. S. et al.	USA	transfusion	2.7	1.041	6.971	8	21	38	222	COR
Neumeister, A. S. et al.	USA	transfusion before 1992	2.6	0.8739	7.787	5	21	24	222	COR
Galperim, B. et al.	Brazil	transfusion	3.9	1.5	10.5	60	68	187	257	AOR
Mohsen, A. et al.	Egypt	intravenous injection	3.2	1.1	10	14	111	5	111	COR
Mohsen, A. et al.	Egypt	intramuscular injection	1.7	0.9	3.2	30	111	20	111	COR
Mohsen, A. et al.	Egypt	dental procedure	1	0.4	2.7	12	111	13	111	COR
Mohsen, A. et al.	Egypt	catheter	3	0.8	11.1	9	111	3	111	COR
Mohsen, A. et al.	Egypt	transfusion	4	0.4	35.8	4	111	1	111	COR
Mohsen, A. et al.	Egypt	caesarean section	10	1.3	78.1	10	111	1	111	COR
Mohsen, A. et al.	Egypt	surgery	3.7	1.2	11.3	15	111	4	111	COR
Mohsen, A. et al.	Egypt	wound suture	3.6	1.5	8.3	27	111	10	111	COR
Prasad, M. et al.	USA	transfusion	3.3	0.94	11.4	13	131	10	251	AOR
Samimi-Rad, K. et al.	Iran	splenectomy	5.36	0.31	93.21	4	32	1	66	AOR
Senosy, S. A., et al.	Egypt	transfusion	2.32	1.48	3.637	21	37	35	343	AOR
Senosy, S. A., et al.	Egypt	surgery	1.586	0.998	2.204	22	37	165	343	AOR
Samimi-Rad, K. et al.	Iran	transfusion	1.59	0.18	13.7	6	7	121	153	COR
Samimi-Rad, K. et al.	Iran	transfusion before 1996	61.3	6.9	29.9	3	4	14	46	AOR
Samimi-Rad, K. et al.	Iran	renal transplantation	8.2	1.4	47.6	3	7	7	153	AOR
Ba-Essa, E. M. et al.	Saudi Arabia	abortion	2.3	0.7	7.5	9	14	314	633	COR
Ba-Essa, E. M. et al.	Saudi Arabia	transfusion	3.67	1.23	10.95	9	20	176	1037	AOR
Ba-Essa, E. M. et al.	Saudi Arabia	injection	0.7	0.1	5.5	1	20	70	1037	COR
Ba-Essa, E. M. et al.	Saudi Arabia	surgery	2.9	0.9	10.1	17	20	683	1037	COR
Ba-Essa, E. M. et al.	Saudi Arabia	haemodialysis	7.7	0.9	66.1	1	20	7	1037	AOR

Ba-Essa, E. M. et al.	Saudi Arabia	dental procedure	0.9	0.4	2.2	11	20	599	1037	COR
Samimi-Rad, K. et al.	Iran	transfusion	5.8	0.7	46.4	10	11	122	193	COR
Samimi-Rad, K. et al.	Iran	renal transplantation	5.8	1	29	3	11	10	193	AOR
Akhtar, A.M. et al.	Pakistan	surgery	1.833	0.454	7.391	5	9	30	74	COR
Akhtar, A.M. et al.	Pakistan	transfusion	0.6458	0.073	5.649	1	9	12	74	COR
Akhtar, A.M. et al.	Pakistan	dental procedure	3.155	0.77	12.9	5	26	4	57	COR
Beltran et al.	Colombia	haemodialysis	2.47	0.41	19	5	45	77	455	COR
Amin Elzorkany, K. M., et al.	Egypt	transfusion	1.015	0.467	2.204	51	61	415	590	AOR
Calles, D. L. et al.	USA	wound care	2.4	0.6	10.4	25	53	5	39	AOR
Ghias, M., et al.	Pakistan	transfusion	9.204	2.027	41.803	89	281	24	119	AOR
Ghias, M., et al.	Pakistan	operation	1.81	1.058	3.096	126	281	29	119	AOR
Jimenez, A. P. et al.	Egypt	intramuscular injection	0.8	0.4	1.7	13	94	30	188	COR
Jimenez, A. P. et al.	Egypt	abscess drainage	3	0.5	17.9	3	95	2	188	COR
Jimenez, A. P. et al.	Egypt	dental procedure	1	0.7	1.9	16	94	31	188	COR
Jimenez, A. P. et al.	Egypt	intravenous injection	4.3	1.3	14	9	94	4	188	COR
Jimenez, A. P. et al.	Egypt	cannula	3.3	1.3	8.5	13	94	9	188	COR
Jimenez, A. P. et al.	Egypt	surgery	5.3	1.4	20.1	8	94	3	188	COR
Jimenez, A. P. et al.	Egypt	wound suture	5.1	2.2	11.5	21	94	9	188	COR
Ross, R.S. et al.	Germany	transfusion before 1991	5.389	2.668	10.885	NA	150	NA	150	COR
Taye, M. et al.	Ethiopia	transfusion	1.84	0.41	8.34	3	23	22	422	AOR
Taye, M. et al.	Ethiopia	surgery	6.05	1.59	23.04	4	23	21	422	AOR
Taye, M. et al.	Ethiopia	dental care	3.7	1.4	9.77	8	23	51	422	AOR
Mostafa, A. et al.	Egypt	surgery	4.4	1	19.3	2	22	48	2155	COR
Mostafa, A. et al.	Egypt	transfusion	29.1	9.6	88.4	7	22	28	2155	AOR
Mostafa, A. et al.	Egypt	caesarean section	1.7	0.6	4.7	14	22	748	2155	AOR
Mostafa, A. et al.	Egypt	abortion	3.5	1.2	10.3	5	22	197	2155	AOR
Ishikawa, T. et al.	Japan	cholangiography	2.5	0.47	13.27	6	14	3	13	COR
Ishikawa, T. et al.	Japan	intravenous pyelography	2.5	0.24	25.68	9	24	0	3	COR
Ishikawa, T. et al.	Japan	percutaneous injection	1.11	0.09	13.84	9	26	0	1	COR
Ishikawa, T. et al.	Japan	endoscopy	0.94	0.07	12	1	3	8	23	COR
Ishikawa, T. et al.	Japan	intravenous injection	1.8	0.1	31.9	0	0	9	26	COR
Shimokura, G. et al.	USA	transfusion before 1992	2.3	1.2	4.4	86	291	507	2642	AOR
Ver Hoeve, E. et al.	Pakistan	transfusion	2.397	1.201	4.785	95	145	205	455	AOR
Ver Hoeve, E. et al.	Pakistan	dental care	2.095	1.201	3.655	166	257	134	343	AOR
Hutton, J. et al.	Australia	transfusion before 1990	0.41	0.12	1.37	3	50	43	318	COR
Russmann, S., et al.	Switzerland	transfusion	1.7	1.1	2.8	38	135	945	4592	AOR

Loras, C., et al.	Spain	transfusion	2.7	1.2	5.9	NA	37	NA	2039	AOR
Flisiak, R., et al.	Poland	transfusion before 1992	2.88	2.08	3.89	NA	354	NA	17879	AOR
Su, Y. et al.	China	endoscopy	1.3	0.9	1.9	46	129	584	1983	COR
Su, Y. et al.	China	dental procedure	0.7	0.5	1	68	129	1240	2003	COR
Su, Y. et al.	China	surgery	3.1	1.5	6.1	119	129	1657	1980	AOR
Su, Y. et al.	China	renal transplantation	9.4	6.2	14.3	42	129	97	1987	COR
Su, Y. et al.	China	transfusion before 1998	6.3	3.6	11.1	61	83	180	1258	AOR
Su, Y. et al.	China	transfusion after 1998	2.3	1.5	3.5	39	61	657	1735	AOR
Doblali, T. et al.	Morocco	transfusion	2.79	1.15	6.7	22	26	78	115	COR
Calderon, G. M. et al.	Mexico	haemodialysis	1.2	0.6	2.4	14	41	77	259	COR
Calderon, G. M. et al.	Mexico	transplantation	1.6	0.9	3.8	6	41	25	259	COR
Calderon, G. M. et al.	Mexico	transplantation	4.2	1.4	11.2	6	41	25	259	AOR
Weisbord, J. S. et al.	USA	transfusion	2.02	0.824	6.63	4	32	41	655	PR
Weisbord, J. S. et al.	USA	transfusion before 1992	2.6	1.055	8.7	4	32	31	654	PR
Ramsey, S.D. et al.	USA	blood transfusion 1978 1985	4.94	2.27	9.85	7	71	61	2929	COR
Ejeta, E. et al.	Ethiopia	tooth extraction	0.67	0.26	1.78	6	34	96	387	AOR
Ejeta, E. et al.	Ethiopia	abortion	0.8	0.16	4.06	2	34	33	387	AOR
Ejeta, E. et al.	Ethiopia	transfusion	1.4	0.1	18.66	1	34	7	387	AOR
Ejeta, E. et al.	Ethiopia	caesarean section	0.29	0.03	2.53	1	34	37	387	AOR
Alavian, S. M. et al.	Iran	renal transplantation	1.7	1.1	2.9	27	104	105	641	AOR
Alavian, S. M. et al.	Iran	transfusion	1.9	1.1	3.6	96	108	517	642	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	surgery	1.378	0.9	2.1	292	540	47	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	dental procedure	1.328	0.85	2	378	540	65	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	catheter	1.31	0.58	3.07	54	540	8	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	laparoscopy	2.288	1.07	4.87	88	540	8	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	cannula	2.273	1.41	3.64	243	540	27	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	wound suture	1.9	1.19	3	226	540	28	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	abscess drainage	1.2	0.72	2.21	109	540	17	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	endoscopy	5	1.5	16.44	72	540	3	103	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	sclerotherapy	1.4	0.32	6.34	15	540	2	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	injection vaccination	1.4	0.9	2.19	230	540	35	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	organ biopsy	23.6	8.56	65	265	540	4	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	tapping ascites	6.36	0.86	47	32	540	1	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	hemorrhoids treatment	3.5	1	11.4	52	540	3	102	COR
Metwally, A. et al.	Egypt	electromyogram	1.46	0.43	4.98	23	540	3	102	COR
Mittal, G. et al.	India	transfusion	1.9	0.69	2.38	26	36	42	82	RR
AbdulQawi, K., et al.	Egypt	transfusion	2.69	1.2	6	12	83	45	1141	AOR
Mohd Suan, M.	Malaysia	transfusion before	4	2.24	7.56	51	66	204	444	COR

A. et al.		1992								
Mohd Suan, M. A. et al.	Malaysia	surgery	1.13	0.64	2.02	28	53	227	457	COR
Mohd Suan, M. A. et al.	Malaysia	haemodialysis	1	0.4	2.48	10	20	245	490	COR
Sohn, H. S. et al.	Korea	gastroscopy	1.15	0.55	2.43	216	234	214	234	COR
Sohn, H. S. et al.	Korea	colonoscopy	1.44	0.98	2.13	135	234	116	234	COR
Sohn, H. S. et al.	Korea	transfusion	0.76	0.51	1.12	64	234	78	234	COR
Sohn, H. S. et al.	Korea	surgery	1.15	0.78	1.7	152	234	144	234	COR
Sohn, H. S. et al.	Korea	bloody operation	0.8	0.5	1.27	40	234	48	234	COR
Sohn, H. S. et al.	Korea	phlebotomy	1.71	1.16	2.51	106	234	78	234	COR
Sohn, H. S. et al.	Korea	transfusion before 1990	2	0.5	8	24	234	16	234	COR
Somi, M.H.et al.	Iran	renal transplantation	1.59	1.05	2.41	8	37	49	418	COR
Somi, M.H.et al.	Iran	surgery	4.94	0.73	33.4	17	37	317	418	COR
Sahajian, F. et al.	France	transfusion before 1992	2.49	0.73	6.75	5	44	44	897	COR
Haider, J.et al.	Pakistan	injection	1.07	0.54	2.13	11	46	340	1494	COR
Haider, J.et al.	Pakistan	transfusion	5.91	2.18	16.01	5	46	30	1494	COR
Haider, J.et al.	Pakistan	surgery	2.69	1.34	5.41	11	46	156	1494	COR
Haider, J.et al.	Pakistan	dental procedure	2.08	1.09	3.94	14	46	260	1494	COR
Haider, J.et al.	Pakistan	haemodialysis	6.62	0.75	57.8	1	46	5	1494	COR
Bibi, S.et al.	Pakistan	transfusion	1.99	1.26	3.12	102	146	106	197	COR
Bibi, S.et al.	Pakistan	injection	2.46	1.43	4.26	124	146	137	197	COR
Bibi, S.et al.	Pakistan	surgery	1.72	1.12	2.66	85	146	88	197	COR
Ullah, M. et al.	Pakistan	dental procedure	0.367	0.176	0.7648	31	45	193	225	COR
Ullah, M. et al.	Pakistan	surgery	1.227	0.6093	2.472	73	86	151	184	COR
Patil, S. R., et al.	India	transfusion	10.128	5.991	17.123	NA	116	NA	25077	AOR
Patil, S. R., et al.	India	haemodialysis	241.135	125	463.951	NA	116	NA	25077	AOR
Schmidt, A. J. et al.	Germany	endoscopy	1.18	0.5	2.79	13	34	23	67	COR
Schmidt, A. J. et al.	Germany	surgery	2.44	0.93	6.4	11	34	11	67	COR
Schmidt, A. J. et al.	Germany	dental procedure	0.36	0.07	1.73	2	34	10	67	COR
Lioussfi, Z. et al.	Morocco	surgery	3.231	1.142	9.143	30	40	13	27	COR
Lioussfi, Z. et al.	Morocco	dental procedure	0.993	0.903	1.092	27	40	22	27	COR
Lioussfi, Z. et al.	Morocco	transfusion	0.868	0.125	6.013	32	40	18	27	AOR

COR : Crude odds ratio ; AOR : Adjusted odds ratio ; CPR : Crude prevalence ratio ; APR : Adjusted prevalence ratio ; RR : Risk ratio ; NA : Information was not available

Table S9: Prevalence and HAQ index scores for each country represented in the meta-analysis

Country	Prevalence (%) ³	HAQ Index score (2000) ⁴	HAQ Index score (2005) ⁴	HAQ Index score (2010) ⁴	HAQ Index score (2015) ⁴
Australia	1.4	83.7	86.2	88.2	89.8
Brazil	0.7	57	59.9	62.6	64.9
Cambodia	2.3	34.1	40.7	45.5	50.7
China	1.3	57.8	63.7	69.9	74.2
Colombia	0.9	58.4	61.6	64.4	67.8
Egypt	10	54.4	56.9	58.2	61
Ethiopia	2.7	30.6	34.9	40.4	44.2
France	0.8	80.3	84.2	85.7	87.9
Germany	0.6	80.6	83.2	84.9	86.4
India	0.8	35.3	38.2	41.2	44.8
Iran	0.3	63.5	65.7	68.9	71.1
Japan	1.5	82.9	85.6	87.8	89
South Korea	0.8	74.6	80.4	83.9	85.8
Malaysia	2.5	60.3	63.2	63.9	66.6
Mali	5	37.7	43.5	44.4	45.6
Mexico	1.4	57.4	59.1	60.5	62.6
Morocco	1.2	52.6	55.6	58.7	61.3
Pakistan	6.8	36.3	38.1	41.2	43.1
Poland	0.86	70.8	73.8	76.3	79.6
Saudi Arabia	1.5	71.2	74.2	77	79.4
Spain	1.7	81.4	84.1	87.2	89.6
Sudan	1.7	42	44.9	47.4	50.1
Switzerland	1.5	85.4	88.2	90.1	91.8
Turkey	1	62.4	68.6	74.3	76.2
USA	1.3	77.8	78.8	80.5	81.3
Yemen	2.2	41.3	44.5	47.8	49.6

Text S2: Selection and grouping protocol

We first screened in the included articles the procedures for which a measure of association was investigated and found 45 different procedures. We then asked two experts, an infectious disease specialist (LBL) and a viral hepatitis specialist (YS) to group these procedures according to the medical consensus and the literature. Their decision was based on the existing publications on HCV transmission in healthcare settings, US, UK and French Guidelines^{5,6,7} estimating the risk of transmission of HCV virus, and other blood-borne viruses (mainly HIV and HBV). Reitsma and al.⁸, proposed three categories based on a review of the literature, that considered the risk of blood-blood contact, the visualization of the hand, and the use of sharp tools. Other risk factors have been identified: the nature of the needle (such as hollow-bore needles⁹), the presence and quantity of blood¹⁰, and the duration of the procedure. Moreover, we chose specific categories of procedure (blood transfusion or dialysis), because there have been specifically studied in some diseases, and have been reported as an identified risk factor¹¹.

Table S10. Aggregation of procedures found within selected articles. Four criteria were used to group the procedures: blood-blood exposure, use of sharp tools, prolonged or repetitive procedure, use of hollow bore needle.

Group	Procedures within group (as found in selected studies)	Blood-blood exposure	Use of sharp tools	Prolonged or repetitive procedure	Use of hollow bore needle	Comment
<i>Transplantation</i>	Transplantation, renal transplantation	Yes	Yes	Yes	Yes	Longer duration than other surgeries, transplanted organs may be HCV contaminated
<i>Surgery</i>	Surgery, operation, bloody operation, splenectomy, laparoscopy, organ biopsy, caesarean section	Yes	Yes	No	Yes	
<i>Haemodialysis</i>	Haemodialysis	Yes	No	Yes	Yes	Repetitive
<i>Blood transfusion</i>	Blood transfusion	Yes	No	No	Yes	Stratification by date
<i>Intravenous (IV) / Catheter</i>	Cholangiography, IV pyelography, IV injection, IV-line, sclerotherapy, catheter, central venous catheter, cannula, phlebotomy	Yes	No	No	Yes	
<i>Injection</i>	IM injection, percutaneous injection, subcutaneous injection, injection/vaccination, injection	No	Yes	No	No	
<i>Dental care</i>	dental extraction, dental anaesthesia, dental procedure, dental care, tooth filling	Unlikely	Possible	No	No	
<i>Wound care</i>	Wound suture, wound care	No	Yes	Yes	No	Possible contact with mucosa
<i>Endoscopy</i>	Endoscopy, colonoscopy, gastroscopy	No	No	Yes	No	Endoscopic invasive procedures that involve no injection or blood contact.
<i>Other procedures</i>	Electromyography, haemorrhoids treatment, tapping ascites, abscess drainage, abortion, biopsy, ligation of oesophageal varices, urinary catheter	Possible	Possible	No	No	Procedure with limited invasiveness, involving possible blood contact

Supplementary references

1. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. *PLoS ONE* 2016; **11**: e0161851.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
3. Médecins du Monde and Treatment Action Group. MapCrowd: online global data on hepatitis C. Available at: <https://mapcrowd.org/>
4. Fullman N, Yearwood J, Abay SM, *et al.* Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2018; **391**: 2236–71.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Workbook for Designing, Implementing & Evaluating a Sharps Injury Prevention Program. Available at: https://www.cdc.gov/sharpsafety/pdf/sharpsworkbook_2008.pdf
6. Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport : Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes, 2016. Available at: <https://www.geres.org/wp-content/uploads/2016/11/hcspr20110614trstsevirushema.pdf>
7. Department of Health. HIV infected health care workers: Guidance on management and patient notification, 2005. Available at: https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20130123204740/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4116415
8. Reitsma AM, Cloosen ML, Cunningham M, *et al.* Infected Physicians and Invasive Procedures: Safe Practice Management. *Clinical Infectious Diseases* 2005; **40**: 1665–72.
9. Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguères B, *et al.* Risk Factors for Hepatitis C Virus Transmission to Health Care Workers after Occupational Exposure: A European Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases* 2005; **41**: 1423–30.
10. Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of Gloves in Reducing Blood Volumes Transferred during Simulated Needlestick Injury. *Journal of Infectious Diseases* 1993; **168**: 1589–92.
11. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. *Journal of Hepatology* 2006; **45**: 607–16.
12. AbdulQawi K, Youssef A, Metwally MA, Ragih I, AbdulHamid M, Shaheen A. Prospective study of prevalence and risk factors for hepatitis C in pregnant Egyptian women and its transmission to their infants. *Croat Med J* 2010; **51**: 219–28.
13. Akhtar AM, Khan MA, Ijaz T, *et al.* Hepatitis C virus infection in pregnant women in Lahore, Pakistan: An analytical cross-sectional study. *Int J Agric Biol* 2014; **16**: 160–4.
14. Alavian SM, Einollahi B, Hajarizadeh B, Bakhtiari S, Nafar M, Ahrabi S. Prevalence of hepatitis C virus infection and related risk factors among Iranian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton, Vic)* 2003; **8**: 256–60.
15. Amin Elzorkany KM, Zahran A. Hepatitis C virus status in hemodialysis patients in Menoufia Government, Egypt, five years apart: Do we have any improvement? *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; **28**: 1126–32.

16. Amjad U, Ahmad SQ, Mir S, Ayub M. Association of anti-HCV sero-prevalence with blood transfusion and practice of haemodialysis from multiple centres in patients on maintenance haemodialysis. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2020; **36**: 286–9.
17. Asad M, Ahmed F, Zafar H, Farman S. Frequency and determinants of hepatitis B and C virus in general population of Farash Town, Islamabad. *Pak J Med Sci* 2015; **31**: 1394–8.
18. Asemahagn MA. Epidemiology of hepatitis B and C virus infections among patients who booked for surgical procedures at Felegehiwot referral hospital, Northwest Ethiopia. *PloS one* 2020; **15**: e0234822.
19. Aslam A, Munawar I, Zahid N. Blood transfusion as a risk factor for hepatitis C in pregnancy. *Pak J Med Health Sci* 2016; **10**: 233–4.
20. Ba-Essa EM, Mobarak EI, Al-Daghri NM. Hepatitis C virus infection among patients with diabetes mellitus in Dammam, Saudi Arabia. *BMC health services research* 2016; **16**: 313.
21. Balew M, Moges F, Yismaw G, Unakal C. Assessment of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections and associated risk factors in HIV infected patients at Debretabor hospital, South Gondar, Northwest Ethiopia. *Asian Pac J Trop Dis* 2014; **4**: 1–7.
22. Barut S, Barut S, Eğri M. Healthcare related risk factors account for the majority of HCV transmissions in middle black sea region of Turkey: A case-control study. *Turk Klinikleri J Med Sci* 2011; **31**: 142–7.
23. Beltrán M, Navas M-C, De La Hoz F, *et al.* Hepatitis C virus seroprevalence in multi-transfused patients in Colombia. *J Clin Virol* 2005; **34**: S33–8.
24. Bibi S, Dars S, Ashfaq S, Qazi RA, Akhund S. Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection in pregnant women attending public sector tertiary care hospital in Hyderabad Sindh. *Pak J Med Sci* 2013; **29**.
25. Bouare B, Gothot A, Delwaide J, *et al.* Epidemiological profiles of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections in malian women: Risk factors and relevance of disparities. *World J Hepatol* 2013; **5**: 196–205.
26. Calderon GM, Gonzalez-Velaquez F, Gonzalez-Bonilla CR, *et al.* Prevalence and risk factors of hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human immunodeficiency virus in multiply transfused recipients in Mexico. *Transfusion* 2009; **49**: 2200–7.
27. Calles DL, Collier MG, Khudyakov Y, *et al.* Hepatitis C virus transmission in a skilled nursing facility, North Dakota, 2013. *American Journal of Infection Control* 2017; **45**: 126–32.
28. da Silva NM, Germano FN, Mendoza-Sassi RA, Seuánez HN, Soares MA, de Martinez AM. Evidence of association between hepatitis C virus genotype 2b and nosocomial transmissions in hemodialysis centers from southern Brazil. *Virology journal* 2013; **10**: 167.
29. De Oliveira AM, White KL, Leschinsky DP, *et al.* An outbreak of hepatitis C virus infections among outpatients at a hematology/oncology clinic. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 898-902+I – 38.
30. De Weggheleire A, An S, De Baetselier I, *et al.* A cross-sectional study of hepatitis C among people living with HIV in Cambodia: Prevalence, risk factors, and potential for targeted screening. *Plos One* 2017; **12**.
31. Doblali T, Bahadi A, El Amrani M, Benyahia M. Prevalence and risk factors of hepatitis c virus infection in patients on hemodialysis: Results of a moroccan study. *Med Sante Tropica* 2014; **24**: 375–8.
32. Ejeta E, Dabsu R. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among pregnant women attending antenatal care clinic in Western Ethiopia. *Front Med* 2019; **6**.

33. Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; **23**: 1213–7.
34. Galperim B, Mattos AA, Stein AT, *et al.* Hepatitis C in hemodialysis: the contribution of injection drug use. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2010; **14**: 422–6.
35. Gasim GI, Hamdan HZ, Hamdan SZ, Adam I. Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infections Among Hemodialysis Patients in Khartoum, Sudan. *Journal of Medical Virology* 2012; **84**: 52–5.
36. Ghias M, Pawaiz MK, Marshall R, Thornley S. Identification of risk factors for Hepatitis C infection in the Gujranwala District of Punjab, Pakistan. *World Appl Sci J* 2012; **20**: 94–101.
37. Haider J, Lufullah G, Nazli R, Akhtar T, Shah A. Screening of adult dental patients visiting Khyber College of Dentistry, Peshawar for HBV and HCV infections and identifying the associated risk factors. *Pak J Med Sci* 2017; **33**: 615–20.
38. Hutton J, Doyle J, Zordan R, *et al.* Point-of-care Hepatitis C virus testing and linkage to treatment in an Australian inner-city emergency department. *Int J Drug Policy* 2019; **72**: 84–90.
39. Ishikawa T, Fukushima Y, Shiobara Y, *et al.* Outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2005; **20**: 1087–93.
40. Jaffery T, Tariq N, Ayub R, Yawar A. Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 2005; **15**: 716–9.
41. Jamil Z, Waheed Y, Ahsan O, Najmi MH, Yousuf H. Familial clustering of hepatitis C virus in a Pakistani population. *J Med Virol* 2020; **92**: 3499–506.
42. Jimenez AP, Mohamed MK, Eldin NS, *et al.* Injection Drug Use Is a Risk Factor for HCV Infection in Urban Egypt. *Plos One* 2009; **4**.
43. Kandeel AM, Talaat M, Afifi SA, *et al.* Case control study to identify risk factors for acute hepatitis C virus infection in Egypt. *Bmc Infectious Diseases* 2012; **12**.
44. Khalid GG, Kyaw KWY, Bousquet C, *et al.* From risk to care: The hepatitis C screening and diagnostic cascade in a primary health care clinic in Karachi, Pakistan—a cohort study. *Int Health* 2019; **12**: 19–27.
45. Khan UR, Janjua NZ, Akhtar S, Hatcher J. Case-control study of risk factors associated with hepatitis C virus infection among pregnant women in hospitals of Karachi-Pakistan. *Tropical Medicine & International Health* 2008; **13**: 754–61.
46. Kim JY, Cho J, Hwang SH, *et al.* Behavioral and Healthcare-Associated Risk Factors for Chronic Hepatitis C Virus Infection in Korea. *Journal of Korean Medical Science* 2012; **27**: 1371–7.
47. Kundu A, Mehta S, Agrawal BK, Singh VA. Assessment of associated risk factors in hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *JK Science* 2017; **18**: 229–32.
48. Lioussfi Z, Errami Z, Radoui A, *et al.* Viral hepatitis C and B among dialysis patients at the Rabat University Hospital: prevalence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; **25**: 672–9.
49. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, *et al.* Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: A nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 57–63.
50. Metwally A, Mohsen A, Saleh R, *et al.* Prioritizing high-risk practices and exploring new emerging ones associated with hepatitis C virus infection in Egypt. *Iranian Journal of Public Health* 2014; **43**: 1385–94.

51. Mittal G, Gupta P, Thakuria B, Mukhiya GK, Mittal M. Profile of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, Hepatitis D Virus and Human Immunodeficiency Virus Infections in Hemodialysis Patients of a Tertiary Care Hospital in Uttarakhand. *J Clin Exp Hepatol* 2013; **3**: 24–8.
52. Mohd Suan MA, Said SM, Lim PY, Azman AZF, Abu Hassan MR. Risk factors for hepatitis C infection among adult patients in Kedah state, Malaysia: A case-control study. *PLoS one* 2019; **14**: e0224459.
53. Mohsen A, Bernier A, Lefouler L, *et al.* Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: Analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C. *Trop Med Int Health* 2015; **20**: 89–97.
54. Mostafa A, Ebeid FSE, Khaled B, Ahmed RHM, El-Sayed MH. Micro-elimination of hepatitis C through testing of Egyptian pregnant women presenting at delivery: implications for screening policies. *Trop Med Int Health* 2020; **25**: 850–60.
55. Murad EA, Babiker SM, Gasim GI, Rayis DA, Adam I. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections in pregnant women in Sana'a, Yemen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; **13**.
56. Neumeister AS, Pilcher LE, Erickson JM, *et al.* Hepatitis-C prevalence in an urban native-American clinic: A prospective screening study. *Journal of the National Medical Association* 2007; **99**: 389–92.
57. Paez Jimenez A, Sharaf Eldin N, Rimlinger F, *et al.* HCV iatrogenic and intrafamilial transmission in Greater Cairo, Egypt. *Gut* 2010; **59**: 1554–60.
58. Patil SR, Datkhile KD, Ghorpade MV, Patil SS, Kakade SV. Seroprevalence, risk factors and genotype distribution for Hepatitis C infection: A study from rural hospital in Maharashtra. *Indian journal of medical microbiology* 2017; **35**: 563–7.
59. Prasad M, Saade GR, Sandoval G, *et al.* Hepatitis C Virus Antibody Screening in a Cohort of Pregnant Women: Identifying Seroprevalence and Risk Factors. *Obstetrics and gynecology* 2020; **135**: 778–88.
60. Qureshi H, Arif A, Riaz K, Alam SE, Ahmed W. Determination of risk factors for hepatitis B and C in male patients suffering from chronic hepatitis. *BMC Res Notes* 2009; **2**.
61. Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, *et al.* Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infection among Patients with Newly Diagnosed Cancer from Academic and Community Oncology Practices. *JAMA Oncol* 2019; **5**: 497–505.
62. Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, *et al.* Factors associated with hepatitis C prevalence differ by the stage of liver fibrosis: A cross-sectional study in the general population in Poland, 2012–2016. *PLoS one* 2017; **12**: e0185055.
63. Ross RS, Viazov S, Clauberg R, *et al.* Lack of de novo hepatitis C virus infections and absence of nosocomial transmissions of GB virus C in a large cohort of German haemodialysis patients. *J Viral Hepatitis* 2009; **16**: 230–8.
64. Rusmann S, Dowlatshahi EA, Printzen G, Habicht S, Reichen J, Zimmermann H. Prevalence and associated factors of viral hepatitis and transferrin elevations in 5036 patients admitted to the emergency room of a Swiss university hospital: cross-sectional study. *Bmc Gastroenterology* 2007; **7**.
65. Sahajian F, Vanhems P, Bailly F, Fabry J, Trepo C, Sepetjan M. Screening campaign of hepatitis C among underprivileged people consulting in health centres of Lyon area, France. *Eur J Public Health* 2007; **17**: 263–71.
66. Samimi-Rad K, Hosseini M, Mobeini G, *et al.* Hepatitis C virus infection among multi-transfused patients and personnel in haemodialysis units in central Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2012; **18**: 227–35.
67. Samimi-Rad K, Hosseini M, Shahbaz B. Hepatitis C virus infection and HCV genotypes of hemodialysis patients. *Iranian Journal of Public Health* 2008; **37**: 146–52.

68. Samimi-Rad K, Shahbaz B. Hepatitis C virus genotypes among patients with thalassemia and inherited bleeding disorders in Markazi province, Iran. *Haemophilia* 2007; **13**: 156–63.
69. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, *et al.* Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany--a case-control study. *PloS one* 2011; **6**: e17781.
70. Senosy SA, El Shabrawy EM. Hepatitis C virus in patients on regular hemodialysis in Beni-Suef Governorate, Egypt. *The Journal of the Egyptian Public Health Association* 2016; **91**: 86–9.
71. Seong MH, Kil H, Kim YS, *et al.* Clinical and epidemiological features of hepatitis C virus infection in South Korea: a prospective, multicenter cohort study. *Journal of medical virology* 2013; **85**: 1724–33.
72. Shahriari-Fard F, Alavian SM, Farajzadegan Z, Rabiei A, Ataei B, Ataie M. Assessment of hepatitis C risk factors in center of Iran: A case-control study. *J Res Med Sci* 2018; **23**.
73. Shimokura G, Chai F, Weber DJ, *et al.* Patient-care practices associated with an increased prevalence of hepatitis c virus infection among chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; **32**: 415–24.
74. Silva JL, de Souza VS, Vilella TA, Domingues AL, Coêlho MR. HBV and HCV serological markers in patients with the hepatosplenic form of mansonic schistosomiasis. *Arquivos de gastroenterologia* 2011; **48**: 124–30.
75. Sohn HS, Kim JR, Ryu SY, *et al.* Risk Factors for Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Areas with a High Prevalence of HCV in the Republic of Korea in 2013. *Gut and Liver* 2016; **10**: 126–32.
76. Somi MH, Etemadi J, Ghojzadeh M, *et al.* Risk factors of HCV seroconversion in hemodialysis patients in Tabriz, Iran. *Hepatitis Mon* 2014; **14**.
77. Su Y, Yan R, Duan Z, *et al.* Prevalence and risk factors of hepatitis C and B virus infections in hemodialysis patients and their spouses: A multicenter study in Beijing, China. *J Med Virol* 2013; **85**: 425–32.
78. Taye M, Daka D, Amsalu A, Hussen S. Magnitude of hepatitis B and C virus infections and associated factors among patients scheduled for surgery at Hawassa University comprehensive specialized Hospital, Hawassa City, southern Ethiopia. *BMC Res Notes* 2019; **12**.
79. Ullah M, Hasan F, Najmudin, *et al.* Seroprevalence of Hepatitis C virus infection in Kohat division, Khyber Pakhtoonkhwa, Pakistan. *Pak J Zool* 2016; **48**: 1721–5.
80. Ver Hoeve E, Codlin AJ, Jawed F, *et al.* Persisting role of healthcare settings in hepatitis C transmission in Pakistan: cause for concern. *Epidemiology and infection* 2013; **141**: 1831–9.
81. Vidales-Braz BM, Da Silva NMO, Lobato R, *et al.* Detection of hepatitis C virus in patients with terminal renal disease undergoing dialysis in southern Brazil: Prevalence, risk factors, genotypes, and viral load dynamics in hemodialysis patients. *Virol J* 2015; **12**.
82. Weisbord JS, Trepka MJ, Zhang G, Smith IP, Brewer T. Prevalence of and risk factors for hepatitis C virus infection among STD clinic clientele in Miami, Florida. *Sexually transmitted infections* 2003; **79**: E1.

6. 2^{ème} article – Analyse quantitative du risque d’infection pour les patients d’un hôpital égyptien

6.1. Point méthodologique sur l’analyse de séquences

Afin de faciliter la compréhension et l’interprétation des résultats présentés par la suite nous allons brièvement expliquer le principe de l’analyse de séquences, utilisée dans ce second article.

L’analyse de séquences était originellement utilisée, au milieu des années 1970, pour comparer des séquences d’ADN et notamment pour la classification phylogénétique (Pace *et al.*, 2012). Un peu plus tard, dans les années 1980, cette méthode a été étendue aux sciences sociales, en particulier dans l’étude des trajectoires de vie des individus (au niveau professionnel, familial, ...) (Raab et Struffolino, 2022). En épidémiologie, en particulier dans l’étude des trajectoires de patients au sein d’un hôpital cette méthode n’a, à ce jour, été que peu utilisée. Dans ce cadre, l’objectif est de comparer des trajectoires hospitalières de patients afin de regrouper ces derniers et proposer différentes typologies de patients.

La méthode la plus commune de comparaisons de séquences est l’appariement optimal (optimal matching ; Lesnard et de Saint Pol, 2006). Celle-ci consiste à mesurer la similarité de paires de séquences et ainsi calculer un « cout » total de passage d’une première séquence en une autre. Plusieurs opérations permettent de passer d’une séquence à une autre : (1) La transformation, (2) l’insertion, et (3) la suppression. Un cout est affecté à chacune de ces opérations et un cout global est calculé comme la somme des couts de ces opérations. Ensuite, une matrice de distances entre les différentes séquences est définie à partir de ces mesures de dissimilarités. En partant de cette matrice, des méthodes de classification sont utilisées afin d’obtenir des groupes de séquences (d’individus) similaires, la plus commune étant la méthode de Ward. Le choix du nombre de groupes formés est notamment basé sur des critères statistiques comme le *Point Biserial correlation* ou encore le *Hubert’s Gamma* (Studer, 2013).

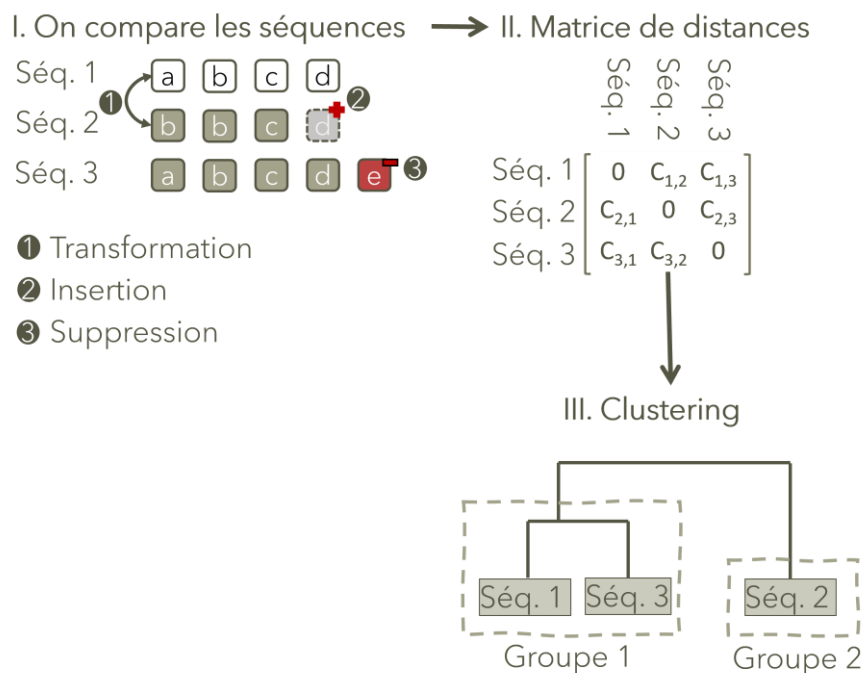


Figure 6 : Etapes d’une analyse de séquences : **1.** Comparaison des séquences (application d’opérations par rapport à une séquence de référence, dans l’exemple la séquence 1), **2.** Construction d’une matrice de distances entre les séquences à partir des coûts cumulés des opérations précédentes), et **3.** Regroupement des séquences par degrés de similarité (critères statistiques).

6.2. Résumé de l’article

Jusqu’à maintenant, peu d’études ont analysé le risque d’acquisition du VHC dans les hôpitaux en utilisant des données empiriques. La deuxième partie de notre travail consistait à étudier le risque de transmission de ce virus entre les patients au sein d’un hôpital égyptien. Pour ce faire, plusieurs éléments ont été utilisés : (1) les données récoltées dans l’Hôpital Ain Shams du Caire, présentées un peu plus tôt dans ce manuscrit et (2) les résultats de la méta-analyse sur le risque d’infection au VHC associé à différentes procédures invasives. Le but principal de ce travail était d’identifier des profils de patients à risque d’infection, ainsi que des hotspots de contamination au sein de l’hôpital.

Dans un premier temps, nous avons étudié le déplacement des patients dans l’hôpital à travers une analyse de séquences en considérant 9 états possibles, 7 correspondant aux départements dans lesquels se trouvent les patients et 2 correspondant à leurs statuts post-hospitalisation (sortie ou décès). Ainsi, quatre profils de patients ont pu être identifiés : le premier

représentait les patients avec un séjour court en médecine interne ou en chirurgie, les deux suivants les patients avec un séjour de durée intermédiaire dans le département de médecine interne et de chirurgie, respectivement et le dernier les patients avec un séjour long en hôpital de médecine interne. Ce dernier était constitué de patients plus âgés, qui subissaient plus de procédures et qui restaient plus longtemps.

Dans un second temps, le risque individuel d'acquérir le VHC durant une hospitalisation a été estimé en prenant en compte trois paramètres : (A) La prévalence dans les services (provenant des données IMMhothep), (B) les risques d'infection VHC par type de procédure (estimés à partir des résultats de la méta-analyse précédemment présentée) et (C) le taux d'adhérence aux mesures de contrôle infectieux (provenant de la littérature). Les risques individuels estimés étaient différents entre les groupes identifiés dans l'analyse de séquence et on observait un risque moyen plus important dans le département de médecine interne par rapport au département de chirurgie. En médecine interne, les services les plus à risque étaient ceux de gériatrie et de médecine tropicale. Concernant le département de chirurgie, le risque était le plus important en uro-chirurgie et en chirurgie orthopédique.

Par la suite nous avons étudié la relation entre le risque individuel d'infection et les variables récoltés à l'admission au travers d'une régression beta. Les variables sélectionnées dans le meilleur modèle étaient : la cause d'hospitalisation, le département d'admission, l'âge, et un historique de traitement contre la bilharziose, d'injection et d'endoscopie.

Finalement, le score de risque déterminé à partir de cette régression a permis de simuler la mise en place de mesures de contrôle ciblées sur les patients et sur les services. Cela a permis de mettre en avant qu'implémenter des interventions chez les patients était plus efficace pour réduire le risque global que de déployer des interventions en ciblant les services lorsque la proportion de patients concernés était entre 20% et 40%. En deçà de 20%, les interventions concentrées sur les services s'avéraient plus efficaces pour diminuer ce risque.

En conclusion, cette étude nous a permis de mettre en avant certains déterminants du risque d'infection au VHC pour les patients hospitalisés dans un hôpital dans le contexte égyptien de 2017, peu avant la mise en place de la campagne massive de dépistage et de traitement. Le risque pour les patients reste aujourd'hui non négligeable, surtout si l'adhérence aux mesures

de prévention est imparfaite. Notre travail montre que la mise en place de mesures de préventions pourrait avoir un impact significatif sur le risque de transmission du VHC à l'hôpital même lorsque celles-ci concernent un nombre réduit de patients.

6.3. Article 2 (en révision)

Preventing iatrogenic HCV infection: A quantitative risk assessment based on observational data in an Egyptian hospital.

Paul Henriot^{1,2}, Wagida A. Anwar³, Maha El Gaafary³, Samia Abdo⁴, Mona Rafik⁴, Wafaa M. Hussein³, Dalia Sos³, Isis Magdy³, Kévin Jean^{1,2}, Laura Temime^{1,2}

¹MESuRS Laboratory, Conservatoire national des arts et métiers, 292 rue Saint-Martin, 75003, Paris

²PACRI Unit, Conservatoire national des arts et métiers / Institut Pasteur, France

³Department of Community, Environmental and Occupational Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt

⁴Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt

Corresponding author : Paul Henriot, Conservatoire national des arts et métiers (MESuRS Laboratory), 292 rue Saint-Martin, 75003, Paris. **Email address**: paul.henriot@lecnam.net

Abstract

When compliance with infection control recommendations is non-optimal, hospitals may play an important role in hepatitis C (HCV) transmission. However, few studies have analyzed the nosocomial HCV acquisition risk based on detailed empirical data.

We used data from a prospective cohort study conducted on 500 patients in the Ain Shams hospital (Cairo, Egypt) in 2017 in order to identify high-risk patient profiles and transmission hotspots. Data included information on patient HCV status upon admission, their movements between wards and the invasive procedures they underwent.

We first performed a sequence analysis, identifying four distinct patient trajectory profile. Second, we estimated each patient's individual risk of HCV acquisition based on ward-specific prevalence and procedures undergone, and risk hotspots by computing ward-level risks. A beta regression model was used to evaluate upon-admission factors linked to HCV acquisition risk. Finally, ward-focused and patient-focused HCV control strategies were

assessed. Upon-admission risk predictors included source of admission, age, reason for hospitalization, and medical history. Patient-focused interventions were most effective to reduce HCV infection risk.

Our results might help reduce the risk of HCV acquisition during hospitalization in Egypt by targeting enhanced control measures to ward-level transmission hotspots and to at-risk patients identified upon admission.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) is a bloodborne pathogen usually transmitted during iatrogenic procedures or unsafe injections like drug use. Even though a direct-acting antiviral treatment is available, an estimated 58 million people were still living with hepatitis C worldwide in 2019, with significant morbidity and mortality consequences, mostly due to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma¹. Hence, preventing HCV transmission remains key in the fight against HCV in Egypt.

While the implementation of infection control measures has substantially reduced the risk of nosocomial HCV transmission, hospitals may still play an important role in the epidemic dynamics of HCV, due to potential exposure to infected patients and contaminated equipment^{2,3}. This is particularly true in low-to-middle-income countries, such as Egypt.^{4,5} However, HCV outbreaks in healthcare settings are seldom detected and investigated, so that the transmission routes often remain unknown.

A few studies quantified the HCV acquisition risk in hospitals⁶⁻¹⁰. However, these studies were mostly focused on the occupational risk to healthcare workers, most used data from the literature rather than actual observations, and none accounted for procedure-specific risk levels. In this context, the first objective of this work is to assess the risk of nosocomial HCV infection for the patients hospitalized in an Egyptian hospital. To that aim, we propose a probabilistic risk assessment framework informed by detailed empirical data recently collected in this hospital. Based on this assessment, the second objective is then to identify transmission hotspots as well as at-risk patient profiles to better manage the HCV risk within the hospital.

RESULTS

Patient trajectory description

The sequence analysis identified four groups of patients (Fig.1, Supp. Fig. S1). Their sizes were heterogeneous (356, 54, 14 and 76 patients, respectively). Group one (the largest one) included patients with a short hospital stay in internal medicine or surgery, Groups two and four represented patients with intermediate lengths of stay in surgery and internal medicine, respectively, and Group three was composed of patients with long stays in internal medicine. In the latter, 36% of patients were deceased at the end of follow-up. Patients in Group three were older than in the other groups (median: 64 years old, IQR [46-67]), had longer hospital stays (20.4 days [17.5-23.2]) and underwent more invasive procedures (median: 43 [15 – 77]) (Table S1).

HCV infection risk assessment

The estimated per-procedure median risk of HCV infection due to contaminated equipment ranged from 1.961% [IQR 1.339% - 2.923%] for endoscopy up to 3.750% [IQR 2.566% - 5.584%] for wound care (Supp. Fig. S1).

The median patient HCV infection risk over the entire database was 0.043% [0.026%-0.093%] (Mean: 0.114%, IC95% [0.091%-0.137%]). This risk differed significantly between patient groups ($P < 0.001$), with a greater risk of getting HCV infected in group 3 (median: 0.470%, IQR [0.081% - 0.823%]) (Supp. Table S1).

Ward-level risk assessment and hotspot identification

Overall, the risk of HCV infection was higher in the internal medicine hospital compared to the surgery hospital (0.043%, CI 95%: [0.036%-0.050%] vs. 0.188% [0.142%-0.235%], t.test $P < 3.62 \times 10^{-9}$).

Within internal medicine, HCV prevalence was found highest in the tropical medicine ward (50% CI 95% [32.100% - 67.900%]), followed by the GIT (31% [15.620%-45.980%]), and

geriatric wards (20% [0%-55.060%]). Conversely, the average number of procedures within the ER ICU ward was found to be the highest with 33.1 acts, followed by the geriatric ward with 21.6 acts, while the tropical medicine and GIT wards only held the 9th and 10th places among the 15 wards, with 10.45 and 8.24 procedures per patient on average. The median estimated risk of HCV infection was highest in the geriatric ward (0.621% IQR [0.114%-0.649%], mean: 0.431%) represented by 5 patients, followed by the ward of tropical medicine (0.271 % [0.146 %- 0.599%], mean: 2.850%), represented by 30 patients and ER ICU ward (0.242% IQR [0.180%-0.811%], mean: 0.474%), represented by 11 patients (Fig. 2).

Within surgery (Fig. 3), HCV prevalence was high within the urosurgery, orthopaedics, and neurosurgery wards, at 20% [0%-55.060%], 57.140% [20.480% -93.800%] and 5.330% [0% - 15.790%]. The ICU ward was associated with the highest number of invasive acts, with an average of 12.75 procedures per patient. Within the orthopaedics and neurosurgery wards, patients underwent 8.5 and 7.4 invasive procedures on average, respectively, and only 1.4 in the urosurgery ward. The highest risk was found in the urosurgery ward (0.045% IQR [0.044%- 0.046%], mean: 0.101%), but only 7 patients visited it. This was followed by the orthopaedics (0.037 % IQR [0.024 %- 0.053 %], mean: 0.046%) and the neurosurgery (0.021% IQR [0.021 %- 0.089 %], mean: 0.165%) wards, represented by 75 and 6 patients respectively.

Identification of at-risk patient profiles upon admission

The best beta regression model explaining the patient HCV infection risk from upon-admission variables is described in Table 2. The hospitalisation cause came out as a key driver of HCV risk, reflecting the higher risk in internal medicine patients, as well as a particularly elevated risk in patients with liver or gastro-intestinal (GIT) complaints. In addition, patients with a history of anti-schistosomiasis treatment were found at higher risk of HCV infection. Other variables selected in the best model were the source of admission and age, with a higher risk in patients admitted via the emergency room or older; and a history of injection or endoscopy.

A score based on these explanatory variables allowed to discriminate high-risk patients upon admission. The calculated AUC was 0.79 (95% CI: [0.71-0.87]) with a sensitivity of 0.73 [0.65-0.79], and a specificity of 0.68 [0.54-0.79] (Table S3). Based on a sensitivity analysis,

we found that using a cut-off at the 90th percentile of the overall distribution led to the best logistic regression based on the Informedness criteria (Table S3).

Assessment of patient and ward-focused strategies

All simulated interventions focusing at least 20% of patients led to at least a two-fold reduction of the overall risk, except those based on randomly selected patients (Fig. 4, Supp. Table S2). In addition, patient-focused interventions were generally found to be more effective than ward-focused (Fig. 4, Supp. Table S2). Nevertheless, for interventions targeting 20% (100) of patients and less, focusing on the most at-risk wards was more efficient at reducing the risk than score-based patient targeting.

DISCUSSION

This study aimed at better understanding patient trajectories within an Egyptian hospital to help manage the HCV infection risk. Our work was based on data collected on 500 patients within Ain Shams hospital, Egypt, and on a meta-analysis investigating the risk of HCV infection for multiple hospital-based procedures¹⁸, from which we computed HCV infection risks for all patients over the course of their hospitalisation.

Due to high uncertainty, notably on per-procedure infection control practices, our risk estimates should be considered relatively, rather than focusing on their absolute values. For instance, we propose a prioritisation of wards in terms of HCV infection risk in the surgery and internal medicine departments. In particular, we found that the internal medicine department is the most at-risk of HCV infection, with the geriatric, tropical and endoscopy wards within this department identified as potential “hotspots”. This is consistent with a previous risk assessment study conducted in a German hospital in 2008 in which the highest risk of bloodborne pathogen infection for HCW was within the internal medicine departments²⁶.

Several data-related and methodological limitations could be highlighted in our study.

First, we were limited by our data and had few observations of patients for multiple wards. In particular, the highest estimated risks were observed in wards that received a low number of patients (Neurosurgery and geriatric). In future studies, investigating these specific risks based on more patient visits might give more accurate estimates of the corresponding ward-level HCV infection risks.

Second, we did not have access to HCV status upon patient discharge. A study assessing the HCV status after hospitalisation in addition to the HCV status upon admission would be needed to really quantify the risk of getting HCV infected during a hospital stay from data. However, we believe that the analyses we performed, based on detailed data on patient trajectories and per-procedure risk ranking, do provide valid conclusions in terms of the identification of possible hotspots and at-risk patient profiles within the hospital.

Third, we only accounted for transmission between patients within the same ward and did not investigate potential transmission from healthcare workers to patients, which can be another HCV gateway²⁷. This may have led us to under-estimate all the HCV acquisition risks, but should not have affected the prioritisation we propose in terms of geographical hotspots and patient profiles upon admission. Indeed, an earlier study performed in the same hospital on a larger staff population confirmed that HCV RNA positive healthcare workers were very rare, and that highest proportions of HCV-infected healthcare workers were found in the internal medicine department²⁸.

Fourth, our beta-regression model identified several upon-admission variables as associated with the risk of HCV infection during hospitalization. These associations should not be interpreted as causal. For example, patients with a history of anti-schistosomiasis treatment were found to be more at risk of HCV infection, possibly reflecting the high prevalence among other patients they are exposed to.

While HCV prevalence varies widely between countries, Egypt has historically been the most affected country worldwide, with an HCV prevalence still over 10% in the adult population in the mid 2010's²⁹. The scaling-up of DAA treatments has temporarily yielded the hope that a large test-and-treat strategy could be sufficient to eliminate the epidemics²⁹. In this context, Egypt launched an ambitious national treatment programme in 2014, followed by an intensive screening and treatment programme in 2018, with the objective of eliminating HCV within

the country by 2021. In 2018 and 2019, almost 50 million Egyptian residents were screened (80% of the adult population), resulting in an HCV seroprevalence reduced to 4.6% in the adult population³⁰. The number of HCV contaminated individuals registered for treatment decreased after the first treatment phase and became insufficient to reach the elimination target on time³¹. Despite promising results, elimination was not achieved and the cost of this program was estimated at more than 2 billion US dollars³⁰. Hence, articulating primary HCV prevention, especially in healthcare settings³², together with treatment and cure remain remains key.

In a context of limited budget and human resources, this work may help better manage the HCV risk within Egyptian hospitals in two ways. First, infection control could be reinforced locally in the hotspots we identified. This could for instance imply systematic HCV screening for patients newly admitted to these specific wards, hiring of dedicated hygiene personnel within these wards, or allocation of the available disposable equipment to these wards. Second, the score we proposed could be systematically computed upon admission for all newly admitted patients. Those identified as at high risk could then be “flagged” for reinforced precautions over the course of their hospitalisation. When comparing such ward-focused and patient-focused strategies, we found that interventions targeted at identified at-risk patients upon admission were most effective. However, interventions focused on ward hotspots also allowed to reduce the risk more than two-fold and may in practice prove both easier to implement logistically and more acceptable from an ethical point of view. In addition, when hospital resources only allowed to target less than 20% of patients for reinforced infection control, ward-focused interventions were actually most effective.

In addition, the framework we developed could also be extended to assess and manage iatrogenic HCV risks in other hospitals or risks associated with other blood-borne pathogens such as HIV or HBV. This would require, in the first case, the collection of data on patient trajectories similar to the IMMHoTHep data in other hospitals; and in the second case, estimates of the per-procedure infection risks associated with these other pathogens.

Finally, in future work, the detailed data we collected on patient trajectories and invasive procedures could be used to inform mechanistic models simulating dynamically the transmission of HCV or other blood-borne pathogens within the hospital. Such models would

allow to assess the impact of potential control measures in a more accurate way than the very simplified assessment proposed here.

METHODS

Ethical considerations

Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine of Ain Shams University and from the Sheffield University, School of Health and Related Research. **All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations and informed consent was obtained from all subjects and/or their legal guardian(s).**

Data and setting

Data was collected as part of a prospective cohort study (ANRS 12320 IMMHoTHep project, “Investigative Mathematical Modeling of Hospital Transmission of Hepatitis C”) conducted over a 6-month period in 2017 (11). This study focused on patients hospitalized in the internal medicine and surgery departments of the Ain Shams University Hospital in Cairo, Egypt. These departments were further organized into 15 and ten wards, respectively.

Five hundred patients were included upon their admission to the hospital, either through the outpatient clinics or the emergency department. Their individual trajectories were then followed up over the course of their entire hospitalizations. This included information on their HCV status upon admission, their geographical movements between departments and wards within the hospital and the invasive procedures they underwent within these locations. Procedures performed were aggregated into 15 groups following expert opinion (Table 1). Further data about patients, such as demographic information, or end of study status, were collected upon admission and discharge¹¹.

Trajectory analysis

To identify typical hospitalization profiles, we performed a sequence analysis based on patient trajectories between seven locations (Surgery department, Internal medicine department, Emergency room, ICU, Endoscopy building, MRI building, Outpatients clinic) within the

hospital. Sequence analysis is a non-parametric approach to investigate and cluster longitudinal life course data between individuals^{12,13}. Here, sequences were composed of five-minute-long events over the course of hospitalization, completed by the post-hospitalization status (i.e., deceased or discharged), so that all trajectories had the same length as the longest one. Therefore, each sequence was composed of at least two out of nine states, describing location within the hospital (seven states) and post-hospitalization status (two states).

To compute differences between sequences, substitution and indel costs were calculated based on the observed transition rates between the states previously defined. We used the optimal matching (OM) method to compute the distance matrix between individual sequences¹⁴. Then, we compared partitions built with the Ward's minimum variance method¹⁵ using the Point Biserial Correlation (PBC)¹⁶ to find the optimal number of clusters.

All sequence analyses were performed using the R package TraMineR¹⁷.

Per-procedure risk estimation

We firstly estimated the risk of iatrogenic HCV infection following a procedure performed with contaminated equipment, for each of the 15 procedure types identified in the data. This was based on a previous meta-analysis studying the association between HCV infection and ten groups of iatrogenic procedures¹⁸. The 15 procedure types in the data were aggregated to match the groups considered in this meta-analysis (Table 1). Odds-ratio (OR) distributions were considered log-normal with mean equal to the average ORs and standard deviation derived from the associated confidence intervals.

The risk of getting HCV-infected through injection by contaminated equipment was then used as a reference to determine the other procedure-specific risks. Ross *et al.*⁷ estimated this risk at 2.20% (plausible interval, 1%-9.2%). Here, we translated this as a PERT-distributed¹⁹ risk distribution, with a median of 2.20% and an analytically calculated mode of 1.23% (Text S1):

$$Risk_{injection} \sim \text{PERT}(1, 1.23, 9.2)$$

The procedure-specific risk of HCV infection due to contaminated equipment was calculated for each procedure p as the ratio between the OR of this procedure (denoted OR_p) and the injection OR, multiplied by the risk due to injection with contaminated equipment, as follows:

$$Risk_p = \frac{OR_p}{OR_{injection}} \times Risk_{injection}$$

Individual risk assessment

For each patient, the cumulative risk of HCV acquisition over the entire hospitalisation was computed from the within-hospital individual trajectory, the ward-specific HCV prevalence and procedure-associated risks, as follows:

$$R = 1 - \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{m_i} (1 - r_{j,p} \times P_i \times (1 - A))$$

where n is the total number of wards visited by the patient, m_i the total number of procedures undergone by the patient in ward i , $r_{j,p}$ the risk of HCV acquisition while undergoing the j^{th} procedure if the equipment is contaminated, A the probability of proper equipment handling (i.e., equipment decontamination or use of disposable equipment) and P_i the HCV prevalence in ward i .

The risk $r_{j,p}$ was computed as described in the previous section, based on the procedure type p . The ward-specific prevalence P_i , was used as a proxy of the ward-specific probability of medical equipment being contaminated by HCV prior to infection control procedures. It was considered to be constant over time and equal to the proportion of HCV-positive patients among all patients that passed through ward i in our database. For simplicity, the probability of correct infection control in equipment handling was assumed independent of the procedure type. Syringe reuse was taken as a proxy to estimate this probability at 97%, based on a study by Anwar *et al.*²⁰ which found that 3% of nurses from two hospital departments in Egypt and Saudi Arabia reused syringes between patients.

Finally, to maximize statistical power in the identification of hotspots and at-risk profiles, we performed this individual risk assessment using the data from all 500 patients included in the IMMHoTHep study, irrespective of their HCV status upon admission, even though in reality the initially HCV-positive patients were not at-risk.

Ward-level risk assessment for hotspot identification

To determine the risk of HCV infection associated with each ward in the internal medicine and surgery departments, we calculated for each patient the risk of getting infected through invasive procedures undergone within each unique ward (based on subsets of their trajectories), as in the previous subsection. The distribution of a ward-specific risk was composed of the average risks of all patients visiting it. To shed light on the components of this risk, the ward-level HCV prevalence and average number of procedures per patient and procedure group were also calculated.

Statistical analyses of patient-level determinants of the HCV infection risk

We investigated differences between the clusters identified through the patient trajectory analyses across: (i) *age, HCV infection risk, duration of hospitalization and average number of procedures per patient* as quantitative variables; and (ii) *gender, education level, marital status, source of admission, source of admission, patient localization, history of hospitalization, hospitalization reason and status at the end of follow-up* as categorical variables. Differences were computed using the χ^2 test for qualitative variables and the Kruskal-Wallis test for quantitative variables.

We performed a beta regression to identify upon-admission factors associated with nosocomial HCV risk²¹. As some patients had an infection risk equal to 0, data was transformed following this formula: $y' = (y \times (n - 1) + 0.5)/n$, where y is the risk data and n is the sample size²². Explanatory variables included: *age, gender, source of admission, patient localization, history of hospitalization, and hospitalization reason, previous anti-schistosomiasis treatment and history of multiple invasive procedures*. A backward selection was performed to discriminate the best model based on the Akaike information criterion (AIC).

Finally, using logistic regression, we assessed the capacity of a score based on the variables appearing in the best beta regression model to identify at-high-risk patients. We defined high-risk patients as those belonging to the upper 25% of the risk distribution (over the 75th percentile). The training data was composed of 70% of the entire dataset whereas the other 30% was used for the testing dataset. If data unbalance was detected, up-sampling was used to equalise sample sizes for both groups. Cross-validation was performed over 50 folds. Area

under the ROC curve (AUC), specificity and sensitivity were computed using the R packages *caret*²³ and *Mlevel*²⁴. A sensitivity analysis was performed on the cut-off for dichotomization; for each case, the Informedness²⁵ metric was calculated and considered as a proxy of the quality of the model.

Assessment of patient and ward-focused strategies

We assessed the potential effectiveness of two strategies on the reduction of the HCV infection risk:

- i) A patient-focused strategy, assuming the probability A of proper equipment handling to be 1 for the most at-risk patients, selected following two sub-strategies: a) randomly (Random-selection) and b) using upon admission the calculated score based on our beta regression model. Here all potential HCV-positive patients within the most-at risk group were considered HCV-negative upon admission, so that they did not impact the risk of other patients visiting the same wards. Strategies targeted at 200 (40%), 150 (30%), 100 (20%), and 50 (10%) at-risk patients among 500 were explored.
- ii) A ward-focused intervention, assuming the probability A of proper equipment handling to be 1 within the most at-risk wards. Wards were ranked from higher to lower risk and the number of targeted wards was chosen based on the cumulative number of patients visiting at least once these particular wards, so that the total number of patients was the closest possible to the number of patients targeted in the corresponding patient-focused scenario.

Contributors

PH, KJ and LT conceived the study, wrote the protocol and data analysis plan. PH did the analyses. Data curation was carried by MEG, MR, WMH, IM and LT. PH wrote the first draft of the report with input from LT, KJ, WAA, MEG, SA, MR, WMH, DS and IM. All authors had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Declaration of interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Acknowledgements

This study was funded by INSERM-ANRS (France Recherche Nord and Sud Sida-HIV Hépatites), grant number 12320 B115.

Data availability statements

The data used in this study is available upon reasonable request to the corresponding author only, as de-identified data cannot be publicly shared.

References

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. Consultation on the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections (STIs), 2022–2030: virtual meeting report: Copenhagen, Denmark and online 16–17 June 2021. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2022.
2. Johannessen I, Danial J, Smith DB, *et al.* Molecular and epidemiological evidence of patient-to-patient hepatitis C virus transmission in a Scottish emergency department. *Journal of Hospital Infection* 2018; **98**: 412–8.
3. Mazzucco W, Chiara di Maio V, Bronte F, *et al.* Phylogenetic analysis in the clinical risk management of an outbreak of hepatitis C virus infection among transfused thalassaemia patients in Italy. *Journal of Hospital Infection* 2021; **115**: 51–8.
4. Senosy SA, El Shabrawy EM. Hepatitis C virus in patients on regular hemodialysis in Beni-Suef Governorate, Egypt: *Journal of the Egyptian Public Health Association* 2016; **91**: 86–9.
5. Metwally A, Mohsen A, Saleh R, *et al.* Prioritizing High-Risk Practices and Exploring New Emerging Ones Associated With Hepatitis C Virus Infection in Egypt. *Iran J Public Health* 2014; **43**: 1385–94.
6. Yazdanpanah Y, Boëlle P-Y, Carrat F, Guiguet M, Abiteboul D, Valleron A-J. Risk of hepatitis C virus transmission to surgeons and nurses from infected patients : model-based estimates in France. *Journal of Hepatology* 1999; **30**: 765–9.
7. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Risk of Hepatitis C Transmission From Infected Medical Staff to Patients: Model-Based Calculations for Surgical Settings. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 2313.
8. Thorburn D. Risk of hepatitis C virus transmission from patients to surgeons: model based on an unlinked anonymous study of hepatitis C virus prevalence in hospital patients in Glasgow. *Gut* 2003; **52**: 1333–8.
9. Rischitelli G, Lasarev M, McCauley L. Career Risk of Hepatitis C Virus Infection Among U.S. Emergency Medical and Public Safety Workers: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2005; **47**: 1174–81.
10. Gańczak M, Szczeniowski A, Jurewicz A, Karakiewicz B, Szych Z. Model-based estimates of the risk of HCV transmission from infected patients to gynaecologic and obstetric staff. *Przegl Epidemiol* 2012; **66**: 437–43.
11. Anwar WA, El Gaafary M, Girgis SA, *et al.* Hepatitis C virus infection and risk factors among patients and health-care workers of Ain Shams University hospitals, Cairo, Egypt. *PLoS ONE* 2021; **16**: e0246836.
12. Piccarreta R, Studer M. Holistic analysis of the life course: Methodological challenges and new perspectives. *Advances in Life Course Research* 2019; **41**: 100251.

13. Gosselin A, Desgrées du Loû A, Lelièvre E. How to use sequence analysis for life course epidemiology? An example on HIV-positive Sub-Saharan migrants in France. *J Epidemiol Community Health* 2018; **72**: 507–12.
14. Abbott A, Tsay A. Sequence Analysis and Optimal Matching Methods in Sociology: Review and Prospect. *Sociological Methods & Research* 2000; **29**: 3–33.
15. Ward JH. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association* 1963; **58**: 236–44.
16. Kornbrot D. Point Biserial Correlation. In: Balakrishnan N, Colton T, Everitt B, Piegorisch W, Ruggeri F, Teugels JL, eds. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online, 1st edn. Wiley, 2014.
17. Gabadinho A, Ritschard G, Müller N, Studer M (2011). “Analyzing and Visualizing State Sequences in R with TraMineR.” *Journal of Statistical Software*, **40**(4), 1–37.
18. Henriot P, Castry M, Luong Nguyen LB, Shimakawa Y, Jean K, Temime L. Meta-analysis: Risk of hepatitis C virus infection associated with hospital-based invasive procedures. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2022 (Published ahead of print). doi:10.1111/apt.17106
19. Clark CE. Letter to the Editor—The PERT Model for the Distribution of an Activity Time. *Operations Research* 1962; **10**: 405–6.
20. Anwar MM, Mohamed Lotfy AA, Alrashidy AA. Safe injection awareness and practices among nursing staff in an Egyptian and a Saudi hospital. *J Egypt Public Health Assoc* 2019; **94**: 21.
21. Ferrari S, Cribari-Neto F. Beta Regression for Modelling Rates and Proportions. *Journal of Applied Statistics* 2004; **31**: 799–815.
22. Smithson M, Verkuilen J. A better lemon squeezer? Maximum-likelihood regression with beta-distributed dependent variables. *Psychological Methods* 2006; **11**: 54–71.
23. Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the **caret** Package. *J Stat Soft* 2008; **28**.
24. Christopher R John (2020). MLeval: Machine Learning Model Evaluation. R package version 0.3. <https://CRAN.R-project.org/package=MLeval> (accessed Apr 4 2022)
25. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; **3**: 32–5.
26. Wicker S, Cinatl J, Berger A, Doerr HW, Gottschalk R, Rabenau HF. Determination of risk of infection with blood-borne pathogens following a needlestick injury in hospital workers. *Ann Occup Hyg.* 2008;52(7):615-622. doi:10.1093/annhyg/men044
27. Zaaijer HL, Appelman P, Frijstein G. Hepatitis C virus infection among transmission-prone medical personnel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Jul;31(7):1473-7

28. Okasha O., Munier A., Delarocque Astagneau,E., El Houssinie, M., Rafik, M. et al. (2015). Hepatitis C virus infection and risk factors in health-care workers at Ain Shams University Hospitals, Cairo, Egypt. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 21 (3), 199 - 212. World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255088> (accessed June 10 2022)
29. Gomaa A, Allam N, Elsharkawy A, El Kassas M, Waked I. Hepatitis C infection in Egypt: prevalence, impact and management strategies. *HMER* 2017; **Volume 9**: 17–25.
30. Schwander B, Feldstein J, Sulo S, Gonzalez L, ElShishiney G, Hassany M. Pursuing Elimination of Hepatitis C in Egypt: Cost-Effectiveness and Economic Evaluation of a Country-Wide Program. *Infect Dis Ther* 2022; **11**: 1193–203.
31. Waked I. Case study of hepatitis C virus control in Egypt: impact of access program. *Antiviral Therapy* 2022; **27**: 1-6.
32. Mostafa A, El-Sayed MH, El Kassas M, Elhamamsy M, Elsisi GH. Safety-Engineered Syringes: An Intervention to Decrease Hepatitis C Burden in Developing Countries—A Cost-Effectiveness Analysis From Egypt. *Value in Health Regional Issues* 2019; **19**: 51–8.

FIGURES AND TABLES

Table 1. Odds-ratios (OR) of HCV infection associated with exposure to iatrogenic procedures, based on a previously published meta-analysis¹⁸. The 15 procedure types in the IMMHoTHep data (second column) are aggregated into 8 of the 10 procedure groups defined in the meta-analysis and sorted from higher to lower risk. No procedures from the remaining 2 groups defined in the meta-analysis (dental care and transplantation) were observed in the IMMHoTHep data.

Procedure groups in meta-analysis	Procedures in data	OR [CI 95%]
Wound care	Stitches, Wound dressing	2.83 [1.85-4.32]
Blood transfusion	Blood transfusion	2.60 [2.09-3.22]
IV - Catheter	Intravenous, Cardiac catheter	2.42 [1.68-3.51]
Surgery	Surgery	2.30 [1.77-3.00]
Other procedures	Other invasive procedures, drainage catheter	2.28 [1.43-3.64]
Haemodialysis	Dialysis	2.02 [0.98-4.17]
Injection	Injection, Blood glucose, Blood sample	1.67 [1.17-2.38]
Endoscopy	Endoscopy, Endotracheal intubation, gastric lavage	1.48 [0.95-2.3]

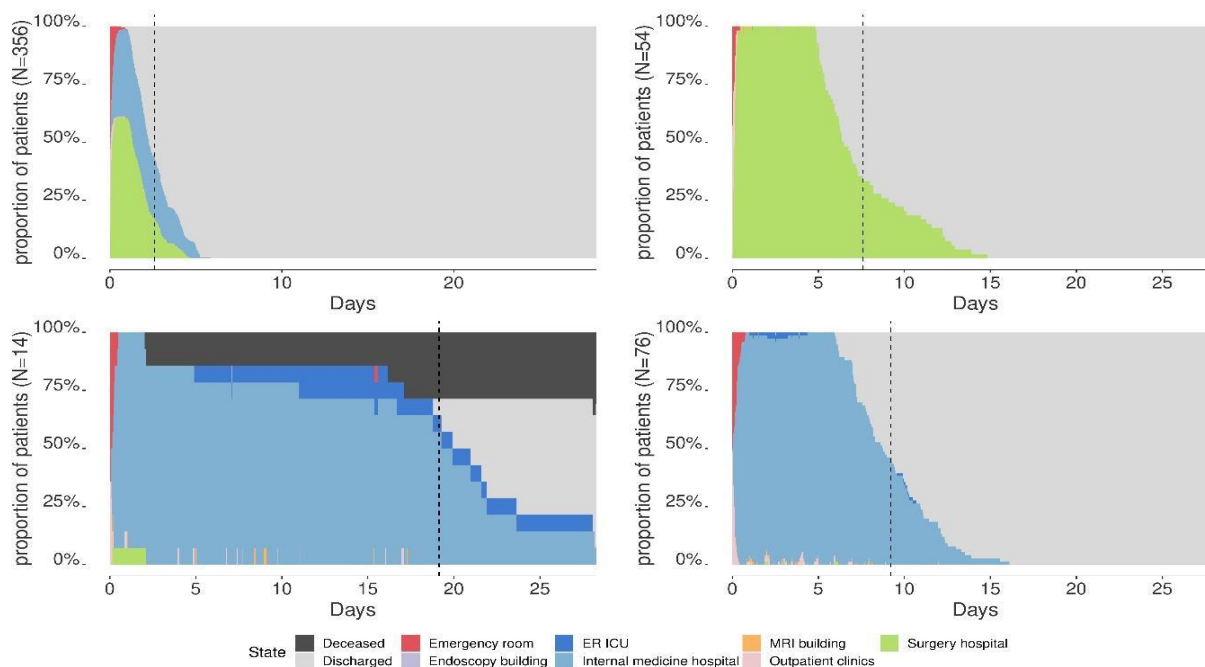


Figure 1. Chronograms for each of the four clusters of patients identified after sequence analysis. Dotted lines represent the average length of stay for each group of patients.

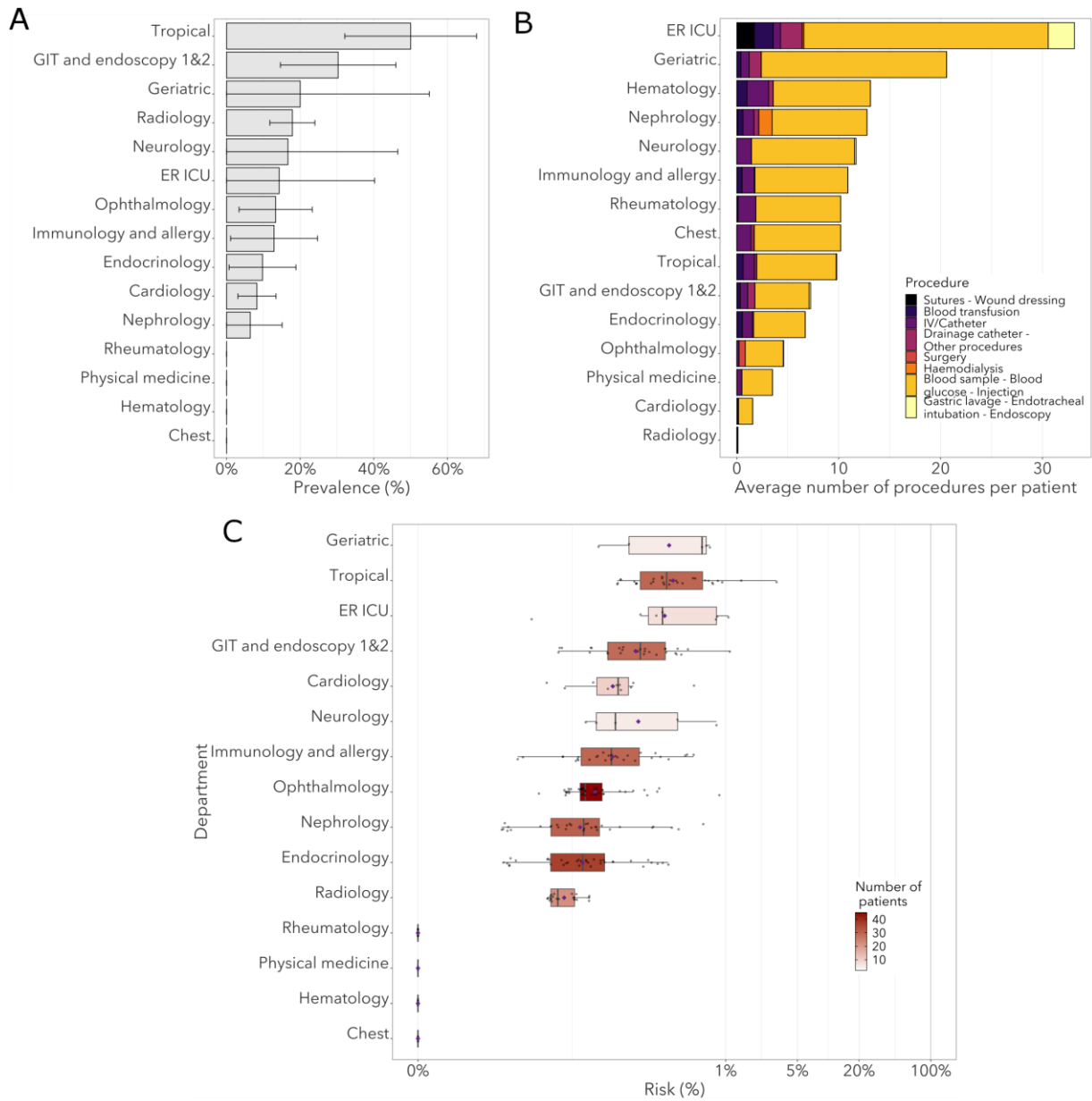


Figure 2. Panel of ward characteristics for each ward in the Internal medicine hospital. (A) HCV prevalence in each ward with their associated 95% confidence intervals. (B) Average number of procedures per patient. Procedure types are represented from the high-risk ones to the low-risk ones (from left to right). (C) Boxplots of average ward-specific risk of HCV infection, coloured according to the number of patients visiting these wards. Mean values are represented by purple diamond dots.

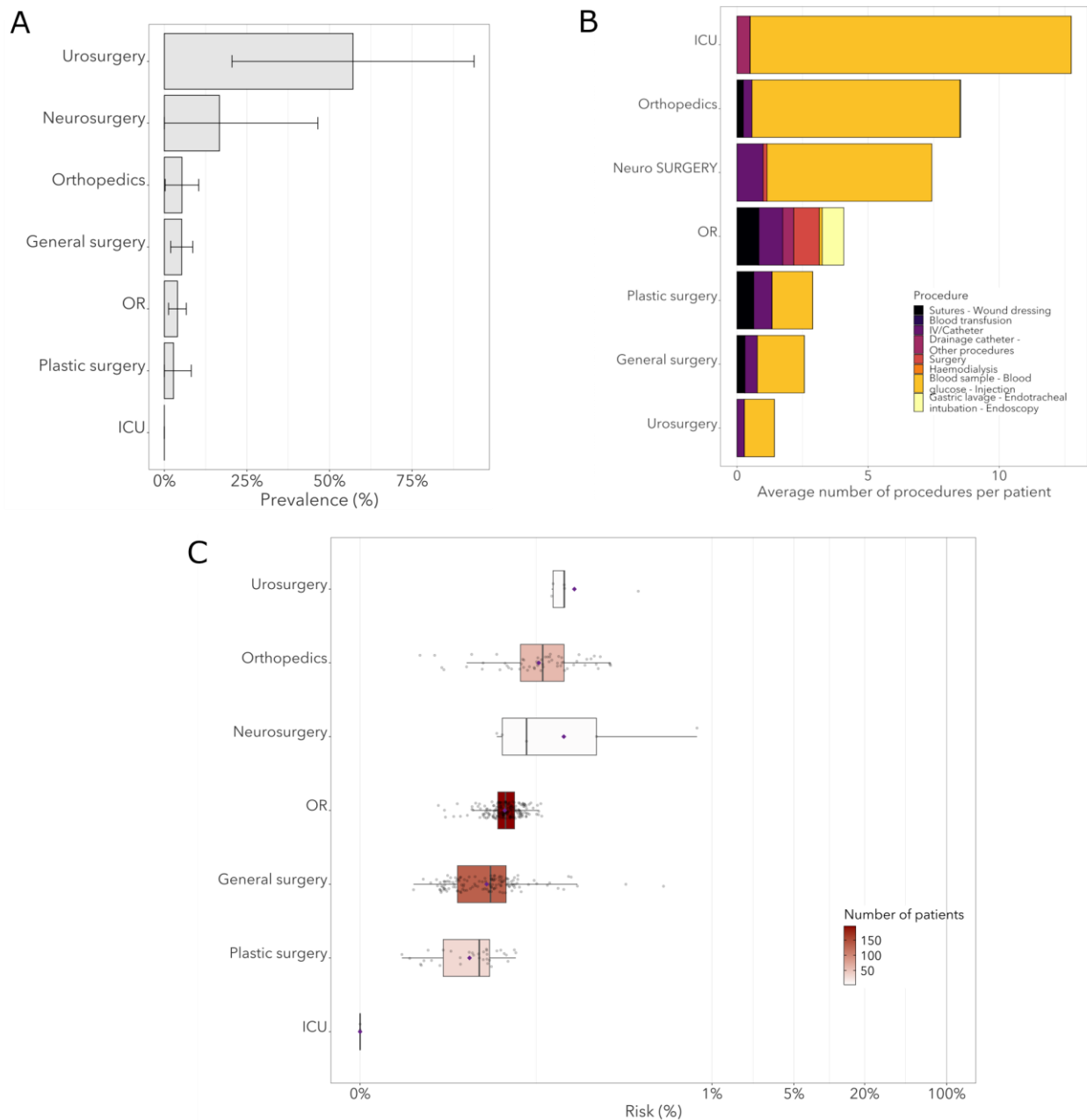


Figure 3. Panel of ward characteristics for each ward in the Surgery hospital. (A) HCV prevalence in each ward with their associated 95% confidence intervals. (B) Average number of procedures per patient. Procedure types are represented from the high-risk ones to the low-risk ones (from left to right). (C) Boxplots of average ward-specific risk of HCV infection, coloured according to the number of patients visiting these wards. Mean values are represented by purple diamond dots. Three wards are not represented because no patients underwent invasive procedures within them.

Table 2. Result of the multivariate beta-regression analysis. IM: internal medicine. GIT: gastro-intestinal

Characteristic	β	Std. Error	p-value
Source of admission			
Outpatient clinic	-	-	
Emergency room	0.081	0.051	0.114
Age	0.003	0.002	0.065
Reason for hospitalisation			
General surgery	-	-	
Special surgery	0.064	0.075	0.395
General IM	0.276	0.089	<0.01**
Special IM	0.195	0.068	<0.01**
Liver/ GIT complaint	0.443	0.092	<0.001***
Previous anti-schistosomiasis treatment			
No / Doesn't remember	-	-	-
Yes	0.169	0.084	0.043*
Previous injection			
No / Doesn't remember	-	-	-
Yes	0.097	0.052	0.062
Previous endoscopy			
No / Doesn't remember	-	-	-
Yes	0.118	0.072	0.102

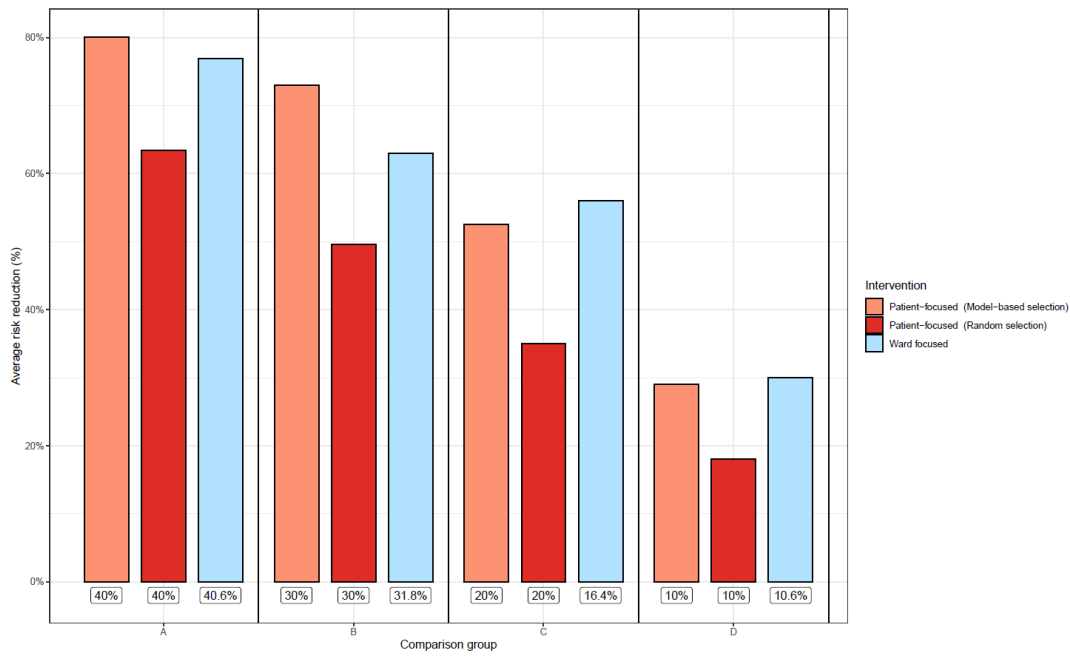


Figure 4.

Effect of simulated intervention on the overall risk of HCV infection during hospitalization. Labels under bars correspond to the proportion of concerned patients for a given intervention for the four sub-scenarios considered in the analysis (Comparison groups A, B, C and D). As proportions of patients for the ward-focused scenario were chosen based on the number of cumulative patients in these wards, they were not exactly equal to the proportions given for patient-based scenarios

Supplementary appendix

<i>Table S1:</i> Characteristics of each group found after sequence analysis.	1
<i>Figure S1:</i> Procedure-specific risks	3
<i>Figure S2:</i> Point Biserial Correlation.....	3
<i>Text S1:</i> Mode calculation	4
<i>Table S2:</i> Patient and ward-focused strategies	4
<i>Table S3:</i> Sensitivity analysis for the logistic regression	5

Table S1. Characteristics of each group found after sequence analysis.

<i>Characteristic</i>	<i>Group 1, N = 356</i>	<i>Group 2, N = 54</i>	<i>Group 3, N = 14</i>	<i>Group 4, N = 76</i>	<i>p-value</i>	<i>Overall, N = 500</i>
Gender					0.6	
<i>Female</i>	151 (42%)	19 (35%)	6 (43%)	36 (47%)		212 (42%)
<i>Male</i>	205 (58%)	35 (65%)	8 (57%)	40 (53%)		288 (58%)
Age	43 (30, 58)	42 (29, 57)	64 (46, 67)	53 (37, 64)	0.006	45 (30, 60)
Education level					0.058	
<i>No formal education</i>	156 (44%)	16 (30%)	8 (57%)	44 (58%)		224 (45%)
<i>Primary or preparatory school</i>	53 (15%)	10 (19%)	2 (14%)	11 (14%)		76 (15%)
<i>Secondary school or higher</i>	147 (41%)	28 (52%)	4 (29%)	21 (28%)		200 (40%)
Marital status					0.6	
<i>Single</i>	54 (15%)	8 (15%)	2 (14%)	7 (9.2%)		71 (14%)
<i>Married</i>	268 (75%)	38 (70%)	10 (71%)	58 (76%)		374 (75%)
<i>Widow</i>	27 (7.6%)	5 (9.3%)	2 (14%)	7 (9.2%)		41 (8.2%)
<i>Divorced</i>	7 (2.0%)	3 (5.6%)	0 (0%)	4 (5.3%)		14 (2.8%)
Localization					0.12	
<i>Cairo</i>	244 (69%)	37 (69%)	8 (57%)	42 (55%)		331 (66%)
<i>Other governate</i>	110 (31%)	17 (31%)	6 (43%)	34 (45%)		167 (34%)
<i>Unknown</i>	2	0	0	0		2
Patient Hospitalized before	258 (72%)	40 (74%)	12 (86%)	66 (88%)	0.031	376 (75%)
<i>Unknown</i>	0	0	0	1		1
Source of admission					0.082	
<i>Outpatient clinic</i>	151 (42%)	32 (59%)	5 (36%)	38 (50%)		226 (45%)

<i>Emergency room</i>	205 (58%)	22 (41%)	9 (64%)	38 (50%)		274 (55%)
Hospital recruitment at					<0.001	
<i>Surgery hospital</i>	219 (62%)	54 (100%)	1 (7.1%)	0 (0%)		274 (55%)
<i>Internal medicine hospital</i>	137 (38%)	0 (0%)	13 (93%)	76 (100%)		226 (45%)
Status at the end of following					<0.001	
<i>Deceased</i>	0 (0%)	0 (0%)	5 (36%)	0 (0%)		5 (1.0%)
<i>Discharged</i>	356 (100%)	54 (100%)	9 (64%)	76 (100%)		495 (99%)
Average estimated risk of HVC infection (%)	0.04% (0.02%, 0.07%)	0.07% (0.05%, 0.11%)	0.47% (0.08%, 0.82%)	0.12% (0.03%, 0.30%)	<0.001	0.04% (0.03%, 0.09%)
Duration of hospitalization (days)	2.3 (1.7, 3.3)	6.4 (5.4, 9.0)	20.4 (17.5, 23.2)	8.7 (7.2, 10.9)	<0.001	3.1 (1.9, 5.8)
Number of procedures	6 (4, 8)	14 (9, 23)	43 (15, 77)	12 (5, 23)	<0.001	7 (4, 11)
Reason for hospitalisation					<0.001	
<i>General surgery</i>	152 (43%)	26 (48%)	2 (14%)	1 (1.3%)		181 (36%)
<i>Special surgery</i>	54 (15%)	23 (43%)	2 (14%)	22 (29%)		101 (20%)
<i>General IM</i>	30 (8.4%)	0 (0%)	2 (14%)	12 (16%)		44 (8.8%)
<i>Special IM</i>	78 (22%)	4 (7.4%)	6 (43%)	33 (43%)		121 (24%)
Liver/ GIT complaint	42 (12%)	1 (1.9%)	2 (14%)	8 (11%)		53 (11%)

n (%); Median (IQR)

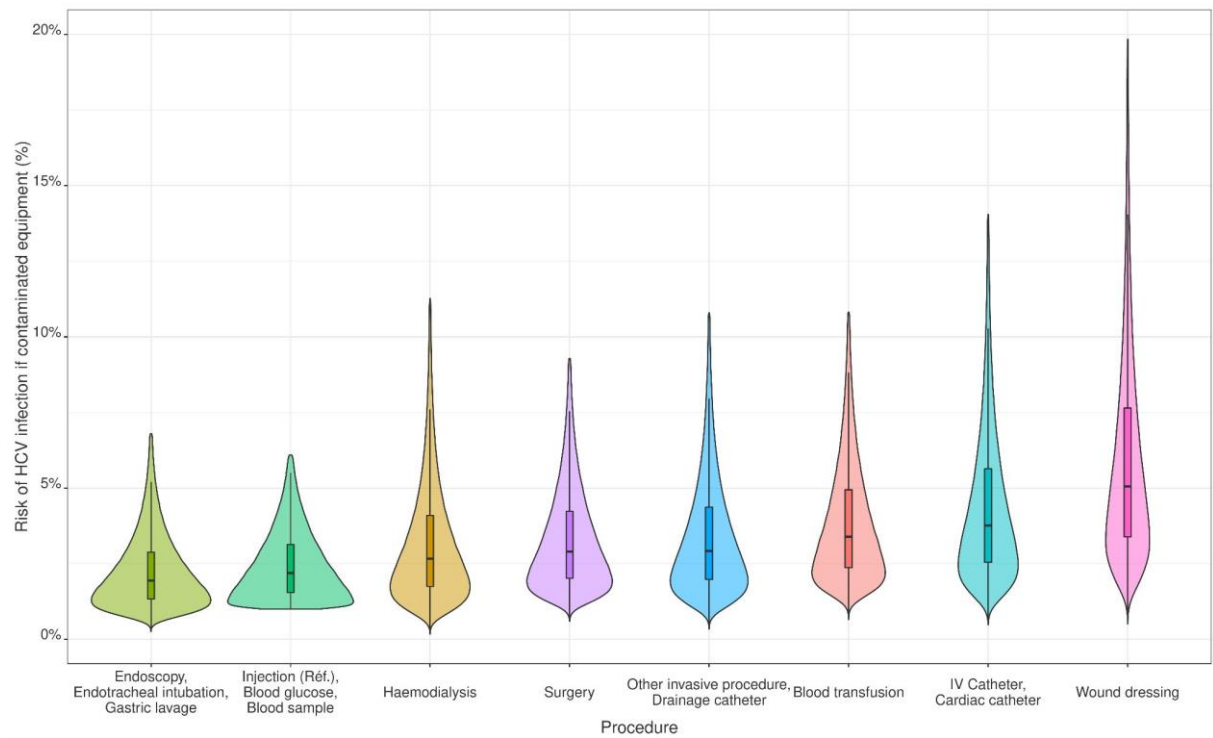


Figure S1. Distributions of the procedure-specific risks of HCV infection in case of contaminated equipment

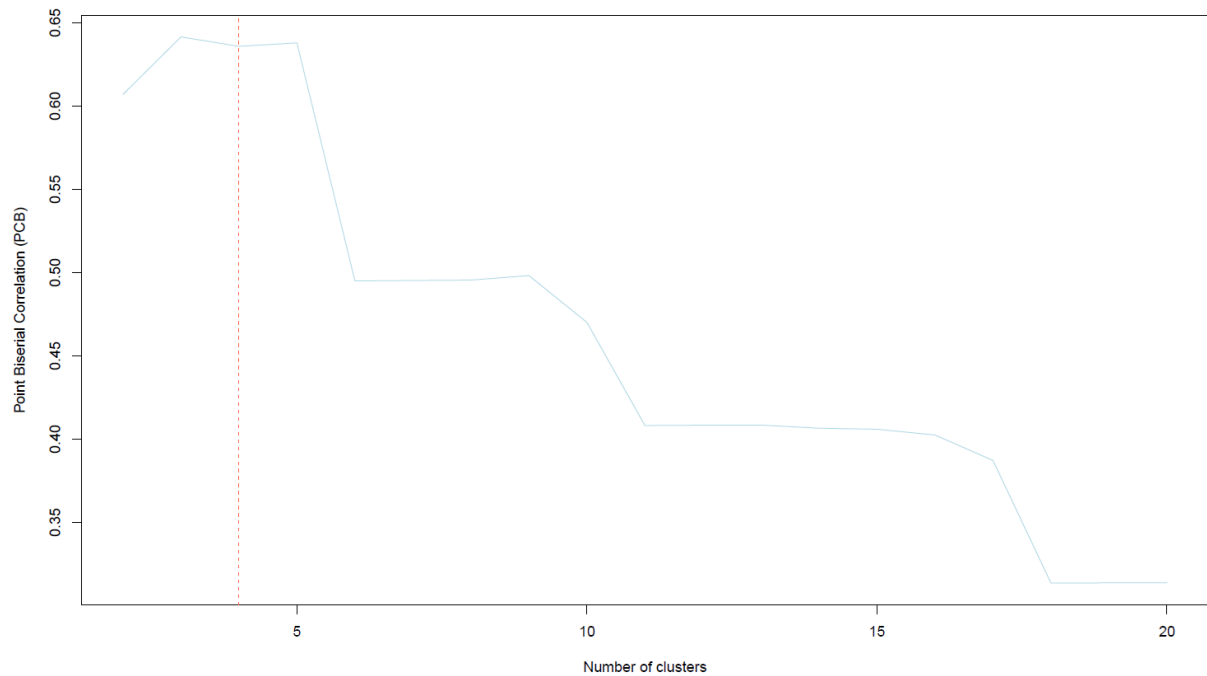


Figure S2. Point Biserial Correlation (PBC) for 1 to 20 clusters. PBC was very similar for 3, 4 and 5 partitions. Therefore, we chose to build 4 clusters of patients (vertical dashed line).

Text S1. Mode calculation

The median of a PERT distribution can be approximated by $\frac{a+6b+c}{8}$ where a and c correspond to the minimum and maximum values of the risk and b to the mode of the distribution. Knowing that $a = 1$ and $c = 9.2$, and assuming that the median is equal to 2.2%, we need to solve $\frac{a+6b+c}{8} = 2.2$ which gives $b = 1.23$.

Table S2. Summary of the impact of patient and ward-focused strategies on the risk of HCV infection during hospitalization.

Intervention	Average risk reduction (Std. error)	Average risk (Std. error)	Number of patients concerned by intervention (% of total)	Wards concerned for the ward-focused scenario (Number)
<i>Patient-focused (Model-based selection)</i>	80.12% (9.14x10 ⁻⁴)	0.023% (8.46x10 ⁻⁵)	200 (40%)	-
	79.09% (4.95x10 ⁻⁴)	0.025% (2.91x10 ⁻⁵)	175 (35%)	-
	73.01% (9.00x10 ⁻⁴)	0.031% (2.71x10 ⁻⁴)	150 (30%)	-
	56.71% (2.08x10 ⁻³)	0.049% (1.78x10 ⁻⁴)	125 (25%)	-
	52.51% (1.22x10 ⁻³)	0.058% (1.86x10 ⁻⁴)	100 (20%)	-
<i>Patient-focused (Random selection)</i>	63.39% (9.29x10 ⁻³)	0.042% (1.03x10 ⁻³)	200 (40%)	-
	55.10% (1.07x10 ⁻²)	0.052% (1.20x10 ⁻³)	175 (35%)	-
	49.56% (1.31x10 ⁻³)	0.058% (1.29x10 ⁻³)	150 (30%)	-
	42.77% (1.27x10 ⁻²)	0.066% (1.20x10 ⁻³)	125 (25%)	-
	34.95% (1.45x10 ⁻²)	0.075% (1.75x10 ⁻³)	100 (20%)	-
<i>Ward-focused</i>	76.93% (4.48x10 ⁻⁴)	0.027% (8.26x10 ⁻⁵)	203 (40.6%)	Rheumatology, Tropical medicine, ER ICU, GIT and endoscopy, Cardiology,Neurology,Immunology,Urosurgery,Ophtalmology (9)
	72.06% (7.41x10 ⁻⁴)	0.032% (7.23x10 ⁻⁵)	182 (36.4%)	Rheumatology, Tropical medicine, ER ICU, GIT and endoscopy, Cardiology,Neurology,Immunology (7)
	62.97%	0.043%	159 (31.8%)	Rheumatology, Tropical medicine,

	(7.47x10 ⁻⁴)	(7.83x10 ⁻⁵)		ER ICU, GIT and endoscopy, Cardiology (5)
	56.02% (1.07x10 ⁻³)	0.051% (1.21x10 ⁻⁴)	82(16.4%)	Rheumatology, Tropical medicine, ER ICU, GIT and endoscopy (4)

Table S3. Sensitivity analysis for the cut-off value of the risk considered in the logistic regression.

Quantile proba. for overall risk in baseline scenario	Cut-off value for the risk (%)	AUC [CI95%]	Specificity [CI95%]	Sensitivity [CI95%]	Precision [CI95%]	Informedness
0.60	0.056%	0.76 [0.69-0.83]	0.62[0.54-0.71]	0.69[0.58-0.78]	0.55[0.45-0.64]	0.31
0.65	0.066%	0.80[0.73-0.87]	0.76[0.68-0.83]	0.70[0.58-0.79]	0.61[0.5-0.71]	0.46
0.70	0.076%	0.82[0.75-0.89]	0.72[0.64-0.79]	0.73[0.61-0.83]	0.53[0.42-0.63]	0.45
0.75	0.096%	0.79[0.71-0.87]	0.73[0.65-0.79]	0.68[0.54-0.79]	0.45[0.35-0.57]	0.41
0.80	0.12%	0.78[0.69-0.87]	0.71[0.64-0.78]	0.70[0.55-0.82]	0.38[0.28-0.49]	0.41
0.85	0.16%	0.77[0.67-0.87]	0.75[-0.68-0.81]	0.67[0.39-0.73]	0.29[0.19-0.41]	0.32
0.90	0.25%	0.82[0.7-0.94]	0.64[0.57-0.71]	0.90[0.7-0.97]	0.22[0.14-0.32]	0.54
0.95	0.49%	0.72[0.54-0.9]	0.75[0.68-0.8]	0.60[0.31-0.83]	0.11[0.05-0.22]	0.35

7. 3^{ème} article – Modélisation individu-centré de la transmission de pathogènes transmis par le sang dans un hôpital

7.1 Résumé de l'article

Jusqu'à présent, aucun modèle mathématique dynamique de transmission de pathogènes transmis par le sang dans un hôpital n'a été proposé dans la littérature scientifique. Nous avons vu précédemment que les hôpitaux peuvent encore constituer des lieux de transmission du VHC, notamment dans les pays à faible revenu. Le but de ce 3^{ème} article était de présenter un travail de modélisation de ce risque, applicable au VHC, mais aussi à d'autres pathogènes transmis par le sang, comme le VHB ou le VIH.

Plusieurs processus majeurs sont représentés dans ce modèle : (1) la dynamique des patients entre les services de l'hôpital pendant leurs séjours, (2) la dynamique du matériel médical au sein de ces mêmes services et (3) la réalisation des procédures invasives, à risque de transmission, chez les patients hospitalisés.

Les patients évoluant dans l'hôpital peuvent présenter 3 statuts : Susceptible (sujet sain), Exposé (sujet infecté mais non infectieux) et Infecté (sujet infecté et infectieux). Un patient susceptible devient exposé avec une certaine probabilité après contact avec du matériel contaminé, et un patient exposé devient infecté lorsque la phase éclipse post-exposition prend fin. Le type de matériel utilisé sur un patient dépend de la procédure invasive subie. Le matériel médical peut lui aussi avoir 3 statuts différents : (1) neuf, (2) précédemment utilisé et non contaminé, (3) précédemment utilisé et contaminé. Le matériel neuf est utilisé tant que celui-ci est disponible ; si aucun matériel neuf n'est disponible le matériel est réutilisé et susceptible d'être contaminé. Un matériel médical devient contaminé lorsqu'il est utilisé sur un patient infecté et que la désinfection échoue. Le matériel est renouvelé avec une certaine fréquence.

Nous avons, dans un premier temps, appliqué ce modèle aux données égyptiennes afin de simuler la dynamique de diffusion du VHC au sein de l'hôpital Universitaire Ain Shams. Ces

données nous ont notamment permis d'informer les taux de transitions entre les services ainsi que la probabilité de subir un certain nombre de procédures invasives. La quantité de matériels disponibles par service pour chacune de ces procédures a été estimée à partir de données obtenues pour ce même hôpital en 2015. Ce scénario a ensuite été comparé à un second cas étudiant la transmission du virus dans un hôpital privé, avec moins de ressources et des mesures de contrôle des infections moins efficaces. Dans le cas d'un hôpital à fortes ressources nous avons estimé un très faible nombre de cas, avec une incidence annuelle moyenne cumulée de moins de 5/ 100 000 cas, contre environ 100/100 000 pour un hôpital à ressources limitées. Afin de diminuer virtuellement ce risque nous avons simulé des interventions visant dans un premier temps à tester systématiquement les patients dans les services à risque et dans un second temps à tester aléatoirement les patients à leur entrée dans l'hôpital. Dans les deux hôpitaux le test aléatoire des patients à leur entrée s'est révélé plus efficace que les tests systématiques dans les services à risque.

En conclusion, nous avons proposé le premier modèle dynamique de diffusion de pathogènes transmis par le sang dans un hôpital. Celui-ci, par la modification de certains paramètres, peut être appliqué à différents virus (VHC, VHB ou VIH) et à différents contextes, et pourrait notamment servir d'outil de compréhension de la transmission dans les pays où ces pathogènes représentent encore un lourd fardeau. De plus, celui-ci pourrait permettre de simuler des stratégies d'intervention et à évaluer leur efficacité.

7.2 Article 3 (en finalisation)

An agent-based model to simulate the transmission dynamics of bloodborne pathogens within hospitals

Paul Henriot^{1,2}, Mohammed El Kassas³, Wagida Anwar⁴, Samia Abdo⁵, Kévin Jean^{1,2}, Laura Temime^{1,2}

¹Laboratoire Modélisation, épidémiologie et surveillance des risques sanitaires, Conservatoire national des arts et métiers (CNAM)

²Unité PACRI, risques infectieux et émergents, CNAM-Institut Pasteur

³ Endemic Medicine Department, Faculty of Medicine, Helwan University

⁴ Department of Community, Environmental and Occupational Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University

⁵ Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Ain Shams University

1. Introduction

Bloodborne pathogens are a major public health concern as they can lead to a variety of medical conditions, including cirrhosis and cancers with significant mortality and morbidity (Pirozzolo and LeMay, 2007) . Three viruses are of major concern: hepatitis B and C viruses (HBV and HCV), and human immunodeficiency virus (HIV). Transmission is mostly community-associated, especially due to unsafe injections during drug use. Nevertheless, iatrogenic transmission may occur during invasive procedures when compliance to infection control measures is imperfect. Recent studies have highlighted the persisting increased risk of HBV and HCV infection in individuals exposed to invasive procedures, with high risk levels in some low- or middle-income countries (2,3).

Mathematical models are widely used to better understand pathogen transmission and assess control strategies, in particular within healthcare settings (4) Nevertheless, models investigating the bloodborne transmission of pathogens remain rare and often focused on community-level epidemics, notably among drug users (5). To our knowledge, no dynamic model has been proposed to specifically explore within-hospital transmission routes of bloodborne viruses and evaluate control measures.

Herein, we present a flexible agent-based model describing movements (from admission to discharge) of patients between wards in a hospital, their exposure to pathogen-contaminated blood through medical devices during invasive procedures, and the ensuing epidemic process. We apply this model to both the HCV, relying on detailed patients observation data, and extend it to the case of HBV, accounting for the level of infection control within the hospital, and simulate interventions in order to assess their effect on the risk of infection for hospitalized patients.

2. Methods

We developed a stochastic, discrete-time, individual-based model that describes the dynamics of patients within a hospital, from admission to discharge, as well as the dynamics of medical and surgical device used during at-risk invasive procedures. The model further simulates the between-patient spreading dynamics of a bloodborne pathogen through contaminated device (Fig 1). Transmission occurs during invasive procedures: device contamination from an infectious patient to an uncontaminated device and patient infection from a contaminated device to a susceptible patient. Herein we describe the mathematical framework of the model as well as its specificities from a user point of view, its parametrization and operation.

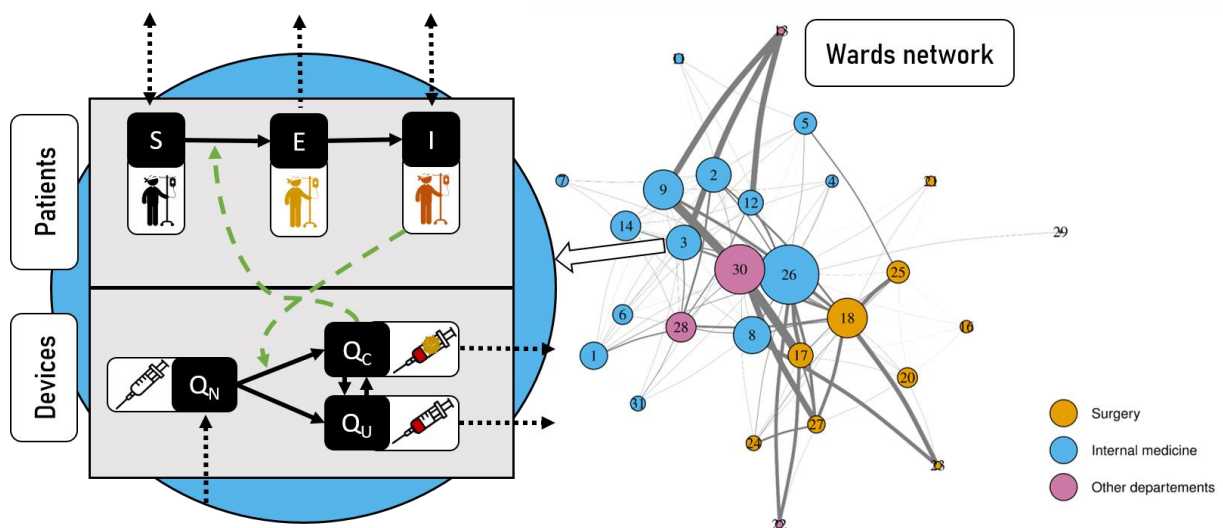


Figure 1. Model framework. Patients are categorized as either Susceptible (S), Exposed (E) or Infectious (I), while the available device may either be new (Q_N) and sterile, previously used but uncontaminated (Q_U) or previously used and contaminated (Q_C). Wards network represents the structure of the Ain Shams hospital, used as an example for our model application. Each number is associated with a ward, these associations are described in table S1.

Table 1A. Hospital-associated parameters

Entry parameters	Notation	Value		Reference
Initial quantity of new equipment k in ward w	$q_{n,k,w}^{init}$	Tables S7-S10		Data
Initial quantity of previously used uncontaminated equipment k in ward w	$q_{u,k,w}^{init}$			
Initial quantity of previously used contaminated equipment k in ward w	$q_{c,k,w}^{init}$			
Probability of successful sterilization for equipment k	$P_{ster,k}$	0.95 (for all devices in the high-resource setting) 0.80 (for all devices in the low-resource setting)		Expert opinion
Resupply frequency for equipment k	f_k	Text S1		Estimated from data
		Surgery	Internal medicine	
Total number of patients (capacity)	N_{pat}	400	570	Data
Number of patient profiles	N_g	1		Data
Probability of belonging to profile g	p^g	0.41	0.59	Estimated from data
Number of wards	N_w	11	15	Data
Number of distinct procedures	N_{proc}	15		Data
Number of equipment types	N_k	10		Data
Profile-specific probability of undergoing procedure p in ward i	$\alpha_{i,p}^g$	Table S5	Table S6	Estimated from data
Profile-specific transfer rate between ward i and j	$\tau_{i,j}^g$	Table S3	Table S4	Estimated from data

Table 1B. Pathogen-associated parameters

Entry parameters	Notation	Value	Reference
Profile-specific upon-admission prevalence in ward w	$Prev_w^g$	Table S1	Estimated from data
Transmission risk for procedure p	r_p	Figure S4	Henriot <i>et al.</i> , 2022
Duration of eclipse phase (min-max)	$(d_{e,min}, d_{e,max})$	(2-14) (HCV)	Martinello <i>et al.</i> , 2018
		(15-15) (HBV)	Candotti et Laperche 2018

2.1 Population Dynamics

Table 1 summarise the model's parameters. The total hospitalized population is assumed to remain constant over time, at hospital capacity N_{pat} , so that the number of patients leaving the hospital at time t is equal to the number of patients entering the hospital at time $t+1$. Patients may belong to any of N_g distinct profiles such as age, department of admission, etc... For each profile g and each ward w the upon-admission prevalence is defined as $Prev_w^g$.

At each time step, a patient with profile g can move from ward i to ward j with probability $\tau_{i,j}^g$. All transfer probabilities are provided in the square transfer matrix M_{tr}^g of size $(N_w + 1) \times (N_w + 1)$ with the last row being a vector of zeros except at last position (i.e., every discharged patient stays in the “discharged” compartment):

$$M_{tr}^g = \begin{bmatrix} \tau_{1,1}^g & \cdots & \tau_{1,j}^g \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \tau_{i-1,1}^g & \cdots & \tau_{i-1,j}^g \\ 0 & \cdots & 1 \end{bmatrix}$$

2.2 Procedures

In total, N_{proc} distinct invasive procedures are performed within the hospital. At each time step, a patient of group g from ward i undergoes procedure p with probability $\alpha_{i,p}^g$. The procedure probability matrix of size $N_w \times (N_{proc} + 1)$, is denoted M_{proc}^g . The last column of this matrix is the vector of probabilities associated with the event “no procedure” for each ward (i.e. the patient stays in a given ward without undergoing any procedure):

$$M_{proc}^g = \begin{bmatrix} \alpha_{1,1}^g & \dots & \alpha_{1,N_{proc}}^g & \left(1 - \sum_{i=1}^{N_{proc}} \alpha_{1,i}^g\right) \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \alpha_{N_w,1}^g & \dots & \alpha_{N_w,N_{proc}}^g & \left(1 - \sum_{i=1}^{N_{proc}} \alpha_{N_w,i}^g\right) \end{bmatrix}$$

2.3 Devices dynamics

Devices are classified into N_k types and associated with procedures by a table giving the device types in the first column and the associated procedures in the other columns. A procedure can be associated with the use of multiple devices.

The quantity of available devices is ward-dependent, type-dependent, and time-dependent. It is divided into 3 device groups: (a) new (sterile) device, (b) previously used uncontaminated device, and (c) previously used contaminated device.

The number of new available devices at time t of type j in ward i is given by $q_n^{i,j}(t)$; quantities of new devices over the entire hospital are provided in a $N_w \times N_k$ sized matrix:

$$Q_n(t) = \begin{pmatrix} q_n^{1,1}(t) & \dots & q_n^{1,k}(t) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ q_n^{w,1}(t) & \dots & q_n^{w,k}(t) \end{pmatrix}$$

The number of previously used uncontaminated devices at time t of type j in ward i is given by $q_u^{i,j}(t)$; quantities of used uncontaminated devices over the entire hospital are provided in a $N_w \times N_k$ sized matrix:

$$Q_u(t) = \begin{pmatrix} q_u^{1,1}(t) & \dots & q_u^{1,k}(t) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ q_u^{w,1}(t) & \dots & q_u^{w,k}(t) \end{pmatrix}$$

Finally, the number of previously used and contaminated devices at time t of type j in ward i is given by $q_c^{i,j}(t)$; quantities of contaminated devices over the entire hospital are provided in a $N_W \times N_K$ sized matrix:

$$Q_c(t) = \begin{pmatrix} q_c^{1,1}(t) & \dots & q_c^{1,k}(t) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ q_c^{w,1}(t) & \dots & q_c^{w,k}(t) \end{pmatrix}$$

2.4 Transmission dynamics

2.4.1 Patients

Upon admission, a patient can be either Susceptible (S) or Infectious (I). During hospitalization, a Susceptible patient can become Exposed (E) after exposure to a reused contaminated material. We denote $\rho^s(t)$ as the status (i.e., 0 for S, 1 for E, or 2 for I) of patient s at time t . Initial statuses of patients are randomly drawn according to a vector of upon-admission prevalences giving the initial prevalence (i.e., probability of being pathogen-positive when entering the hospital) for each group of patients.

A device of type k is reused on patient s at time t for procedure p in ward w if no new device is available in the ward (i.e., $q_n^{k,w}(t) = 0$). The contamination status of the device is defined by $X_c^{k,w}$, which follows a Bernoulli law with $P(X_c^{k,w} = 1; t) = \frac{q_c^{k,w}(t)}{q_u^{k,w}(t) + q_c^{k,w}(t)}$ (contaminated device) and $P(X_c^{k,w} = 0; t) = 1 - \frac{q_c^{k,w}(t)}{q_u^{k,w}(t) + q_c^{k,w}(t)}$ (uncontaminated device).

The time-dependent probability of a susceptible patient getting infected after exposure to reused contaminated devices during procedure p in ward w is computed as:

$$P_{S \rightarrow E}(t) = r_p \times \sum_{k \in \vec{v}_p} P(X_c^{k,w}; t)$$

Where \vec{v}_p is the vector of device types used during procedure p and r_p is the risk of infection after exposure to a contaminated device during the same procedure, randomly drawn in an associated risk distribution.

If infection occurs, the patient becomes exposed and his status changes to $\rho^s(t) = 1$. The patient stays in the exposed state until the end of an eclipse phase e is reached. This corresponds to the pre-ramp-up phase of the pathogen natural history during which the patient infectiousness is considered to be null. The eclipse phase duration is drawn in a uniform distribution with parameters e_{min} and e_{max} for each new patient s entering the hospital:

$$e^s \sim U(e_{min}, e_{max})$$

A counter $h^s(t)$ of the number of time-steps since exposure is initialized upon admission and is given at each time-step by:

$$\begin{cases} h^s(t+1) = 0 & \text{if } \rho^s(t) = 0 \text{ or } \rho^s(t) = 2 \\ h^s(t+1) = h^s(t) + 1 & \text{if } \rho^s(t) = 1 \end{cases}$$

If $h^s(t) \geq e^s$, the eclipse phase is over and the exposed patient becomes infectious ($\rho^s(t) = 2$) until he leaves the hospital.

2.4.2 Devices

At each time step, in each ward, patients undergo their procedures successively. When $N_{pat}^{w,k}(t)$ patients in ward w need to undergo a procedure requiring a device of type k , these procedures

requiring the same device type are performed in a random order. The rank of patient s is then denoted $O_s^{w,k}(t)$ among all procedures requiring device k at time t in ward w .

Any device that is not already contaminated and that is used on an infected individual is considered contaminated after exposure. However, after each procedure, the device undergoes a sterilization process, which successfully clears contamination with probability P_{ster}^k .

To that aim, we define Z_d^k an device-dependent random variable following a Bernoulli distribution (i.e., device is well disinfected, or supply is insufficiently disinfected) with $P(Z_d^k = 1) = P_{ster}^k$ and $P(Z_d^k = 0) = 1 - P_{ster}^k$.

Between times t and $t + 1$ the dynamics of device type k in ward w are thus described by the following systems of equation:

If $q_n^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) > 0$:

$$\begin{cases} q_n^{k,w}(t + \varepsilon_s) = q_n^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) - 1 \\ q_u^{k,w}(t + \varepsilon_s) = \begin{cases} q_u^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) + 1 & \text{if } \rho^s(t) \in \{0,1\} \text{ or } \rho^s(t) = 2 \text{ and } Z_d^k = 1 \\ q_{nc}^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) & \text{otherwise} \end{cases} \\ q_c^{k,w}(t + \varepsilon_s) = \begin{cases} q_c^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) + 1 & \text{if } \rho^s(t) = 2 \text{ and } Z_d^k = 0 \\ q_c^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) & \text{otherwise} \end{cases} \end{cases}$$

If $q_n^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) = 0$:

$$\left\{ \begin{array}{l} q_n^{k,w}(t + \varepsilon_s) = 0 \\ q_{nc}^{k,w}(t + \varepsilon_s) = \begin{cases} q_u^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) - 1 \text{ if } (X_c^{k,w} = 0 \text{ and } \rho^s(t) = 2 \text{ and } Z_d^k = 0) \\ q_u^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) + 1 \text{ if } (X_c^{k,w} = 1 \text{ and } Z_d^k = 1) \\ q_u^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) \text{ otherwise} \end{cases} \\ q_c^{k,w}(t + \varepsilon_s) = \begin{cases} q_c^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) + 1 \text{ if } (X_c^{k,w} = 0 \text{ and } \rho^s(t) = 2 \text{ and } Z_d^k = 0) \\ q_c^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) - 1 \text{ if } (X_c^{k,w} = 1 \text{ and } Z_d^k = 1) \\ q_c^{k,w}(t + \varepsilon_{s-1}) \text{ otherwise} \end{cases} \end{array} \right.$$

Where $\varepsilon_s = \frac{O_s^{w,k}(t)}{N_{pat}^{w,k}(t)}$ is the increment of time step generated by a procedure using device k performed on patient s and $N_{pat}^{w,k}(t)$ is the total number of patients undergoing a procedure requiring device k in ward w at time t .

Finally, each type of device undergoes a full renewal at a given device-dependent and ward-dependent frequency f_k^w . All previously used devices of that type are then replaced by new devices.

2.6 Model application

2.6.1 Application to HCV in an Egyptian hospital: baseline scenarios

We used detailed longitudinal data collected in an Egyptian hospital (Ain-Shams University Hospital, Cairo) in 2017 over a 6-month period to inform multiple parameters of our model. Five hundred patients were screened upon-admission for HCV positivity and followed over the course of their hospitalization in the Surgery and Internal medicine departments. Many data were collected: (a) Upon-admission patient characteristics such as age, gender and history of previous hospitalization, (b) patient location within the hospital, (c) procedures underwent by these same patients. More details on the data collected is available in Anwar *et al.*, 2021 (6).

These data were used to parametrize the model, in particular estimate: (a) The initial prevalence, (b) the number of patients, (c) the number of wards, (d) the number of procedures, (e) the transition matrix between wards within the hospital, and (f) the probability matrix associated with the procedures. These parameters were estimated for both departments (i.e. patient profiles). As the minimum duration of a procedure in our data was 5 minutes, we considered a 5 minutes time-step for our transition matrix and procedures probability matrix estimations. In addition, we used other data collected in 2015 to inform the quantity of available supply within this same hospital, the date of resupply, as well as the admission probability in each of the departments. The values of all these parameters and the method used to estimate the resupply date are available in the supplementary material (Tables S3-S10, Figures S1-S3, Text S1).

Finally, the per procedure transmission risks were retrieved from a previous work (7) and the minimum and maximum durations of the eclipse phase were found in the literature (8). No information was available to estimate the probability of successful sterilization for each device so these were informed based on an expert opinion. As Ain-Shams is a University Hospital, where adherence to control measures is usually high, the probability of successful sterilization was set to 95% for all device types.

In addition to the baseline scenario exploring transmission within a high-resource setting, we explored the case of a hospital with lower resources and lower adherence to control measures. To that aim, we divided the quantity of available supply by two, and the resupply frequency was estimated with this new information. In addition, the probability of successful sterilization was reduced to 80% for all device types.

Our model was run over a year, representing 105,120 time steps. The main outcomes retrieved from our simulations were the daily incidence rate as well as the yearly cumulative incidence at a hospital and ward level. In addition, we studied the yearly attributable portion to new HCV cases for each type of device.

2.6.2. Interventions : reinforced infection control

We then simulated two different interventions based on HCV testing to reduce the risk of infection for hospitalized patients:

- (i) **A systematic-screening intervention.** The three most at-risk wards (i.e., with the highest yearly estimated cumulative incidence) were identified after running baseline scenarios. Every patient entering one of these three wards was screened for HCV. Reinforced infection control was then implemented for identified positive patients, simulated as systematic successful sterilization of devices following use on these patients (i.e., the probability of successful sterilization was set to 1).

- (ii) **A random-screening intervention.** A random subset of patients entering the hospital were screened for HCV. Reinforced infection control was then implemented for identified positive patients, simulated as systematic successful sterilization of devices following use on these patients.

The total number of tests performed in the ward-level intervention over a year was retrieved so that the number of random tests in the random-testing intervention was set to be the same, in order to compare these two scenarios. Test sensitivity and specificity were both assumed to be 100%.

2.6.3. Sensitivity analysis

Various sources of uncertainty might have interfere with the per-procedure risk estimations. In particular, the risk associated with surgery was estimated based on ORs reported in multiple studies, but no information was available on whether this procedure was describing the procedure itself or took into account surgeries and other often associated sub-procedures (such as intubation or injection for example) as a whole. Then, a sensitivity analysis was performed in order to compare our baseline assumption (this risk is in fact associated with the act of surgery itself) with the case considering that this risk already takes into account the risk of other associated sub-

procedures, and then deleting in our data all procedures occurring in the operating room except the ones reported as surgeries.

2.6.3 Extension to HBV

In order to extend our field of application to the study of HBV transmission in hospitals, we applied our model to the case of an Ethiopian hospital, in which high levels of HBV prevalence were found recently. We assumed a similar hospital structure with three modified input parameters:

- i. **The initial prevalence.** We retrieved age-based HBV seroprevalence from Mohammed et al. (2022) (9), who explored HBV infections in two Ethiopian hospitals.
- ii. **The per-procedure infection risks.** We estimated per-procedure infection risk distributions for HBV by multiplying those computed for HCV by the ratio of the probability of HBV infection after exposure to contaminated blood (6-30%) over the same probability for HCV (1.8%) (10).
- iii. **The duration of the eclipse phase.** Its value was retrieved from the literature and estimated to be 15 days (11)

More information on these calculations is available in Supplementary Material. All other parameters were kept unchanged. We explored the same scenarios than for HVC: High-resource and low-resource hospitals.

2.6.6 Model simulations

This model was coded in C++ using the *Rcpp* interface in R version 4.3.1 (12). All simulations were performed using the same R version. The number of simulations needed to catch most of the variability produced by the model was estimated by studying the convergence of the cumulative mean of the number of yearly number of cases for the low-resource setting scenario. Figure S8

shows that the mean converges after approximately 100 simulations. Therefore, each scenario was simulated 100 times.

3. Results

3.1 HCV in Egypt

3.1.1. Baseline scenarios

The predicted yearly number of HCV acquisitions among hospitalized patients differed highly depending on the scenario.

In the High-resource setting case, this number was estimated around 4.6 cases per 100,000 patient/year (95% PI [0.6-9.5]) (Fig 2A). The yearly incidence rate was the highest in the OR (19.3 cases per 100,000 per year, 95% PI [0-40.4]), ER ICU (4.5 cases per 100,000 per year, 95% PI [0-88.8]) and Ophthalmology (1.1 cases per 100,000 per year, 95% PI [0-8.3]) wards (Fig 2B), though accounting for less than 3, 0.5 and 0.14 annual cases on average, respectively. The yearly cumulative incidence was higher in the surgery department (7.4 cases per 100,000 per year, 95% PI [0-15.2]) compared to the internal medicine department (0.4 cases per 100,000 per year, 95% PI [0-1.8]). The type of device associated with the largest number of HCV contaminations was the endotracheal tube with 90% of all cases on average (Fig 3A).

In the low-resource setting, the average yearly number of cases was estimated at 102.7 per 100,000 patient/year (95% PI [75.5-143.1]) (Fig 2C). The ER ICU, OR and ER wards were associated with the highest yearly incidence, with 273.6 cases per 100,000 patient/year (95% PI [0-658.9]), 157.8 cases per 100,000 patient/year (95% PI [88.6-235.3]) respectively (Fig 2D). Again, the yearly cumulative incidence was higher in the surgery department (60.8 cases per 100,000 per year, 95% PI [38.1-88.8]) compared to the internal medicine department (43.3 cases per 100,000 per year, 95% PI [22.9-74.4]). Here also, endotracheal tubes were associated with the highest number of HCV contaminations, representing almost 30% of all HCV infections on average, followed by IV canula (around 15% of all infection cases) (Fig 3B).

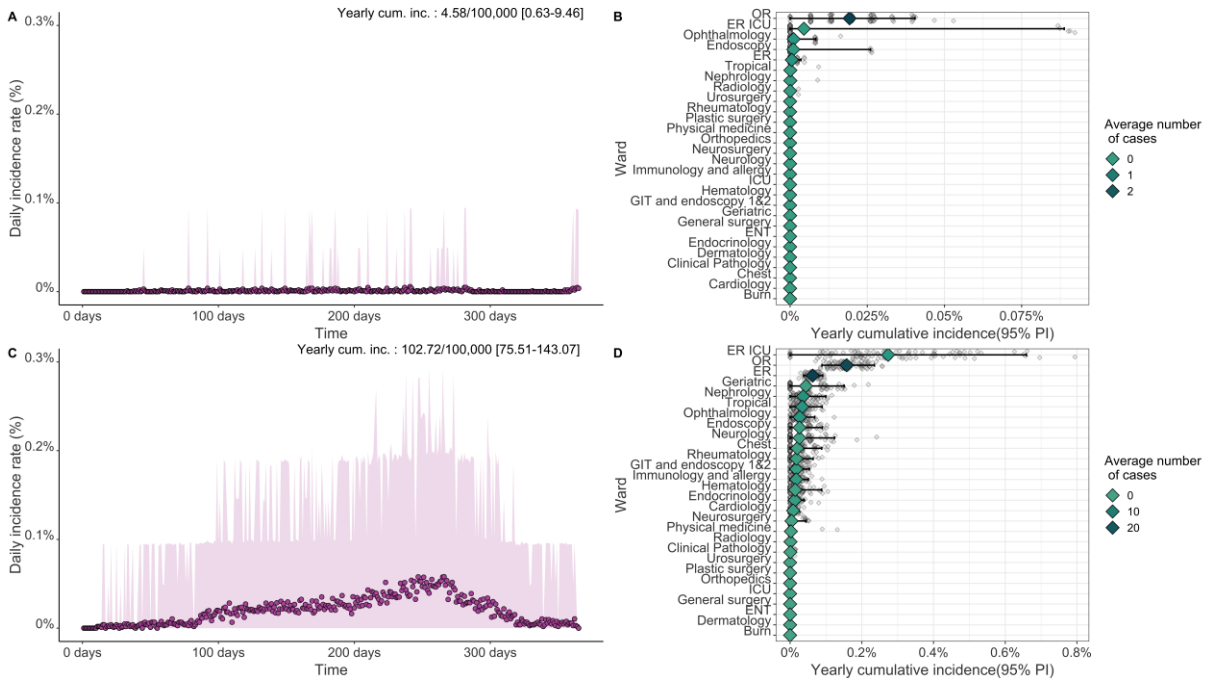


Figure 2. Results of the model for baseline scenarios (HCV case). (A) and (C): Daily incidence rate for the high-resource hospital and low-resource hospital, respectively. (B) and (D) Yearly cumulative incidence (mean and 95% PI) and average number of cases for each ward, ranked by mean cumulative incidence values.

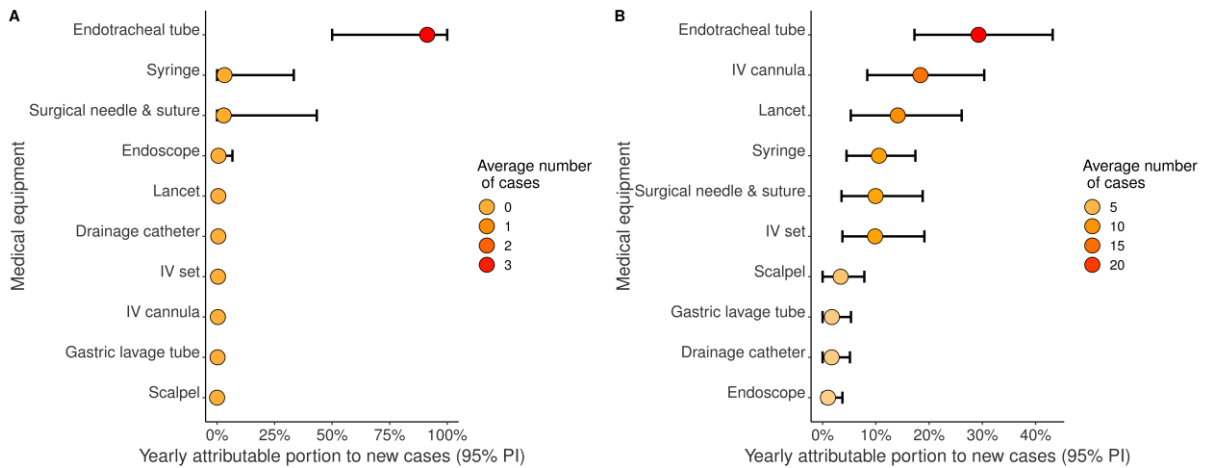


Figure 3. Yearly attributable portion to new cases for each device, in (A) Baseline scenario for the high-resource and (B) Baseline scenario for the low-resource hospital.

3.1.2 Interventions

In each case (i.e. High-resource setting or Low-resource setting), the efficacy of the random testing interventions was found to be superior compared to the systematic screening ones (Figure 4).

For the High-resource setting, a total average number of 30,375 patients (40.5%) went through the OR, ER ICU or Ophthalmology wards during their hospitalization. Performing systematic screening in at-risk wards reduced the annual number of cases by 24% (3.5 cases per 100,000 patient/year (95% PI [0.3-10.4]) on average compared to the baseline scenario, whereas random testing in 40.5% of patients upon-admission reduced the annual number of cases by an average of 47.6%, with 2.4 cases per 100,000 patient/year (95% PI [0-4.1])

Trends were similar for the low-resource setting case. The three most at-risk wards were the ER ICU, OR, and ER wards, representing 53,472 patients (71%). Performing systematic screening allowed a reduction of 11.7%, with 90.7 cases per 100,000 patient/year (95% PI [66.4-124.1]). Performing random screening in 71% of patients reduced the annual number of cases by an average of 74%, with 27 cases per 100,000 patient/year (95% PI [12.2-38.7])

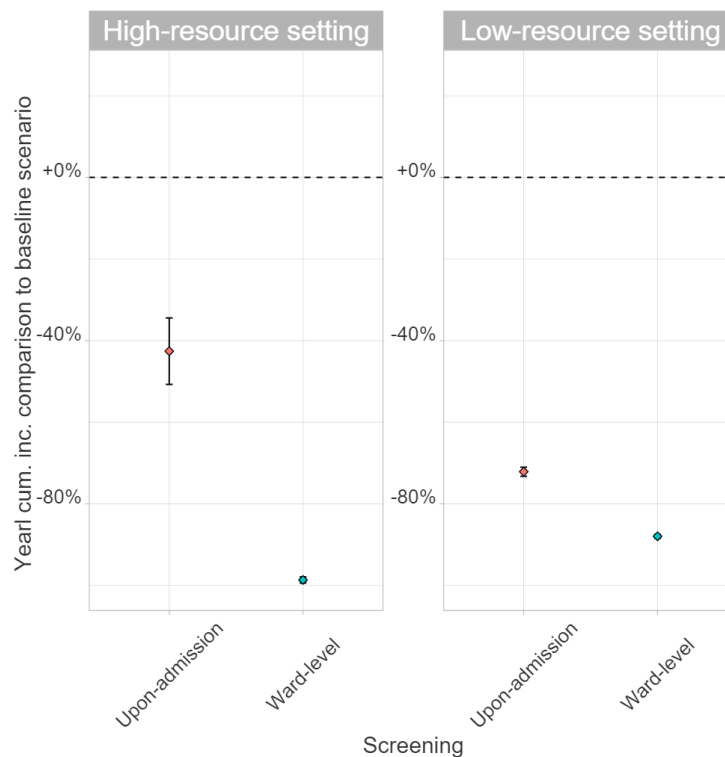


Figure 4. Yearly cumulative incidence comparison to baseline scenarios for two different intervention strategies for (A) High-resource and (B) Low-resource hospitals. Baseline scenarios corresponds to the no-intervention scenarios. For the high-resource and low-resource settings on average of 30,380 patients (40.5%) and 53,472 (71%) patients were screened, respectively, (i) either systematically (in the three most at-risk wards) or (ii) randomly upon admission.

3.1.3. Sensitivity analysis

When considering that our estimate of HCV infection risk associated with surgery already takes into account the risk of other associated sub-procedures, the yearly cumulative incidence was reduced by 73.7% in the high-resource setting baseline scenario (with 1.2 cases per 100,000 patient/year ; 95% PI [0-3.7]) and by 22.9% in the low-resource setting baseline scenario (79.2 cases per 100,000 patient/year ; 95% PI [52.2-117.9]) compared to the baseline case where each of the procedures occurring in the operating room was taken into account individually.

3.2 HBV in Ethiopia

3.2.1. Baseline scenarios

The predicted number of HBV acquisitions among hospitalized patients again differed highly between low- and high-infection control hospital settings (Fig. S5).

In the high-resource setting, this number was estimated at 49.8 cases per 100,000 patient/year (95% PI [38.2-70.2]), with the OR ward being the most at-risk, with a yearly cumulative incidence of 210 cases per 100,000 patient/year (95% PI [160-291.2]), followed by the ER ICU ward (17 cases per 100,000 patient/year, 95% PI [0-91]) and the Endoscopy ward (11.5 cases per 100,000 patient/year, 95% PI [0-47.9]). The type of device associated with highest number of HCV contaminations was the endotracheal tube with more than 80% of all cases on average (Fig S6).

For low-resource setting, the yearly cumulative incidence reached 860.8 cases per 100,000 patient/year (95% PI [667.8-1119]), with the ER ICU ward again being one of the most at-risk with a yearly cumulative incidence of 1823.9 cases per 100,000 patient/year (95% PI [533-3635]), followed by the OR ward (1608.3 cases per 100,000 patient/year, 95% PI [1122.5-2288.6]), and the ER ward (492.6 cases per 100,000 patient/year, 95% PI [388.2-628.1]). Again, the endotracheal tube was associated with the highest number of contaminations, accounting for a bit more than 30% of all contaminations, on average (Fig S6).

3.2.2 Interventions

The same trends than for the HCV case were observed in the HBV case (Fig. S7). Systematic screening in the most at-risk wards (representing 28.2% of all patients) was found to reduce the yearly average number of cases by 20.4% in the high-resource hospital, from an average of 49.8 cases per 100,000 patient/year to 39.7 (95% PI [25.6-57.2]). On the other hand, the reduction was

of 35.3% on average with random screening upon admission, with a yearly cumulative incidence of 32.2 contaminations per year per 100,000 patients (95% PI [18-50.5]).

For the low-resource hospital, the average reductions were of 7.4% (796.8 cases per 100,000 patient/year, 95% PI [606.4-972.6]), and 70.6% (253.1 cases per 100,000 patient/year, 95% PI [192.3-325.5]), for the systematic and random screening interventions (by selecting 71% of all patients), respectively.

4. Discussion

Herein we describe the framework of a novel agent-based model of the nosocomial transmission of bloodborne pathogens. Using data on patient movements within the hospital, procedures underwent by patients and the hospital structure, we were able to reproduce the dynamics of patients and medical device within the hospital. We showed that the risk of HCV infection is low in a hospital with high resources and great disinfection practices (less than 5 cases per 100,000 patients per year) but was higher for a low-resource hospital with around 100 cases per 100,000 patients per year. For the HBV case, the trends were the same but with higher absolute risk values.

Until now, and to our knowledge, no such model was available in the literature and all the previous modelling approaches to explore bloodborne pathogen spread in healthcare settings were based on quantitative risk assessment (13,14). However, dynamic models had already been used to study the transmission dynamics of HCV and other bloodborne pathogens in the community, especially within IDU networks as reviewed by Cousien et al. (2015). Most of these models were fully compartmental and only few used an individual-based approach.

Our results suggest that hospitals might still generate new HCV and HBV contaminations, especially in low resource settings. This is in line with recent studies highlighting a persisting increased risk of HBV and HCV infection associated with medical and surgical procedures (2). Community incidence of HCV in rural villages in Egypt was estimated at 37/100,000 per year in 2018, soon after the implementation of a mass HCV screening campaign. Even if this may not be fully comparable with our results, our estimations remain in the same order of magnitude (15). We showed that nosocomial acquisitions could however be tackled by improving control measures and by a better allocation of financial resources to make more sterile device available for hospitals.

Some limitations related to the model structure and data used to inform the model may be highlighted.

First, the model only accounts for between-patient transmission without considering transmission from healthcare workers to patients or from patients to healthcare workers. Cases of contamination through these routes have been reported, leading us to potentially underestimate acquisition risks. However, such cases are usually quite rare (16).

In addition, our results highly depends on the per-procedure risks of transmission through blood contact. However, as mentioned in the method section, these risks might have been over or under estimated. Our sensitivity analysis showed that the estimated yearly cumulative incidence could vary depending on the assumption made on the risk associated with surgery: considering that this risk takes into account the risk of other associated sub-procedures led to a lower yearly cumulative incidence.

Our model allowed us to assess the effectiveness of systematic and random testing in the hospital. Random testing was overall more efficient in reducing the yearly number of cases. Nevertheless, we assumed perfect disinfection of devices used on positive patients, which might be difficult to reach in practice. Other interventions could be assessed using our model. In particular, a more realist intervention would be device reallocation between wards which could reduce the overall number of infections by setting the risk to zero in most at risk wards while potentially increasing it in other wards.

Then, the data used to inform the quantity of available devices within wards was approximated using the available devices at the entire Ain Shams hospital level, assuming that these devices were allocated to wards proportionally to admissions. This may not be reflective of the real supply allocation. In addition, we assumed that the available quantity of devices in low-resource hospitals was twice lower than for high-resource hospitals, without any data to base this on. Finally, probabilities of successful disinfection were chosen based on expert opinion but do not rely on data collected within hospitals. All these limitations stem from a lack of data to correctly inform the corresponding model parameters, forcing us to make assumptions. However, our aim here was mostly to describe a new modelling framework and to illustrate its potential applications, rather than to directly inform public health decision-making regarding HCV or HBV control in hospitals.

On a related note, our results may not accurately describe the current Egyptian situation as we used data from 2017. The current upon-admission prevalence of HCV infected patients might be much lower, as a massive test and treat program launched by the Egyptian government in 2018 led to the treatment of more than 2 million Egyptian and the national prevalence in 2023 is expected to fall around 0.5% (17). Nevertheless, many countries are still affected by HCV and other bloodborne pathogens and the model we propose would be useful to predict their burden within hospitals.

The advantage of this model lies in its high flexibility. It can account for heterogeneity between patient profiles by informing different transition matrices and could be easily applied to other hospitals in other contexts beyond those described here. In addition, computation time remains acceptable in respect of the model complexity.

Some countries still report a high HCV or HBV prevalence. A recent meta-analysis focusing on HBV prevalence in sub-continental countries showed that Pakistan and India still have a national prevalence over 5% (18). In addition, outbreaks of infections still occur nowadays, even in developed countries. Between 2006 and 2020, 91 outbreaks of transmission of HBV and HCV within hospitals have been reported in Europe, corresponding to 442 cases of infections (19). In the USA, such events were reported 66 times between 2008 and 2019, corresponding to more than 500 new infections (20). Our model could help predict such outbreaks, track past contamination events and assess the effectiveness of intervention measures.

To conclude, the modelling tool we propose may be useful to study the spread of bloodborne pathogens at a hospital level and assess the efficacy of multiple interventions measure on the reduction of their transmission, as well as the associated costs. It could help implementing more efficient prevention measures in hospitals and, for instance, make WHO HCV elimination targets more easily achieved. Our model could help study the transmission of other existing bloodborne pathogens such as Zika virus, or prions, which are yet poorly understood. In addition, as experienced with the COVID-19 pandemics, emerging pathogens can lead to a huge public health burden. Being able to model the transmission of potential emerging bloodborne pathogens could help predict the associated disease burden in hospitals and help implement efficient public health policies.

References

1. Pirozzolo JJ, LeMay DC. Blood-Borne Infections. *Clinics in Sports Medicine* 2007; **26**: 425–31.
2. Caminada S, Mele A, Ferrigno L, *et al.* Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to invasive procedures in Italy: SEIEVA surveillance 2000-2021. *Journal of Hepatology* 2023; **79**: 61–8.
3. Henriot P, Castry M, Luong Nguyen LB, Shimakawa Y, Jean K, Temime L. Meta-analysis: risk of hepatitis C virus infection associated with hospital-based invasive procedures. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; **56**: 558–69.
4. Smith DRM, Chervet S, Pinettes T, *et al.* How have mathematical models contributed to understanding the transmission and control of SARS-CoV-2 in healthcare settings? A systematic search and review. *Journal of Hospital Infection* 2023; : S0195670123002980.
5. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Dhersin J-S, Yazdanpanah Y. Dynamic modelling of hepatitis C virus transmission among people who inject drugs: a methodological review. *J Viral Hepat* 2015; **22**: 213–29.
6. Anwar WA, El Gaafary M, Girgis SA, *et al.* Hepatitis C virus infection and risk factors among patients and health-care workers of Ain Shams University hospitals, Cairo, Egypt. *PLoS ONE* 2021; **16**: e0246836.
7. Anwar WA, El Gaafary M, Girgis SA, *et al.* Hepatitis C virus infection and risk factors among patients and health-care workers of Ain Shams University hospitals, Cairo, Egypt. *PLoS ONE* 2021; **16**: e0246836.
8. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; **15**: 412–24.
9. Mohammed H, Eshetie A, Melese D. Prevalence of hepatitis B virus and associated risk factors among adults patients at Dessie referral and Kemise general hospitals in northeastern Ethiopia. *Health Science Reports* 2022; **5**: e659.
10. Centres for Disease Prevention and Control (CDC) C. Exposure to blood : What healthcare personnel need to know. 2003.
https://www.cdc.gov/hai/pdfs/bbp/exp_to_blood.pdf.

11. Candotti D, Laperche S. Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? *Front Med* 2018; **5**: 29.
12. Eddelbuettel D. Seamless R and C++ Integration with Rcpp. New York, NY: Springer New York, 2013 DOI:[10.1007/978-1-4614-6868-4](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6868-4).
13. Ross RS, Viazov S, Gross T, Hofmann F, Seipp HM, Roggendorf M. Transmission of hepatitis C virus from a patient to anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1851–4.
14. Laporte F, Tap G, Jaafar A, *et al*. Mathematical modeling of hepatitis C virus transmission in hemodialysis. *American Journal of Infection Control* 2009; **37**: 403–7.
15. Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Easterbrook P. Reduced incidence of hepatitis C in 9 villages in rural Egypt: Progress towards national elimination goals. *Journal of Hepatology* 2021; **74**: 303–11.
16. Pozzetto B. Health care-associated hepatitis C virus infection. *WJG* 2014; **20**: 17265.
17. Waked I, Esmat G, Elsharkawy A, *et al*. Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1166–74.
18. Hogan S, Page A, Dixit S, McBride K. HBV prevalence in Sub-continental countries: a systematic review and meta-analysis. *Medrxiv*, 2023 (pre-print)
DOI:[10.1101/2023.04.23.23288908](https://doi.org/10.1101/2023.04.23.23288908).
19. Singh J, Stoitsova S, Zakrzewska K, Henszel L, Rosińska M, Duffell E. Healthcare-associated hepatitis B and C transmission to patients in the EU/EEA and UK: a systematic review of reported outbreaks between 2006 and 2021. *BMC Public Health* 2022; **22**: 2260.
20. Centres for Disease Prevention and Control (CDC). Health care-Associated Hepatitis B and C Outbreaks (≥ 2 cases). Reported to the CDC 2008–2019.
<https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/pdfs/healthcareinvestigationtable.pdf>.

Supplementary Appendix

Table S1. Ward ID and names.....	2
Table S2. Matrix of association between devices and procedures.....	3
Text S1. Method used to estimate the resupply frequency.....	3
Table S3. Transition matrix for patients hospitalized in the surgery department.....	4
Table S4. Transition matrix for patients hospitalized in the internal medicine department.....	5
Table S5. Ward-specific probabilities of undergoing each of the procedures in the surgery department.....	6
Table S6. Ward-specific probabilities of undergoing each of the procedures in the internal medicine department.....	7
Table S7. Yearly initial quantity of new devices in each ward for the high-resource setting.....	8
Table S8. Yearly initial quantity of previously used devices in each ward for the high-resource setting	8
Table S9. Yearly initial quantity of new devices in each ward for the low-resource setting.....	9
Table S10. Yearly initial quantity of previously used devices in each ward for the low-resource setting	9
Figure S1. Use of devices over available quantity for the high-resource setting.....	10
Figure S2. Use of devices over available quantity for the low-resource setting.....	10
Figure S3. Yearly equipment uses in each ward.	11
Figure S4. Distribution of the risk of HCV infection associated with different procedures.....	11
Figure S5. Results of the model for baseline scenarios (HBV case).	12
Figure S6. Yearly attributable portion to new cases for each device (HBV case).....	12
Figure S7. Yearly cumulative incidence for two different intervention strategies (HBV case)	13
Figure S8. Cumulative mean of the number of annual cases for 1 to 200 simulations.	13

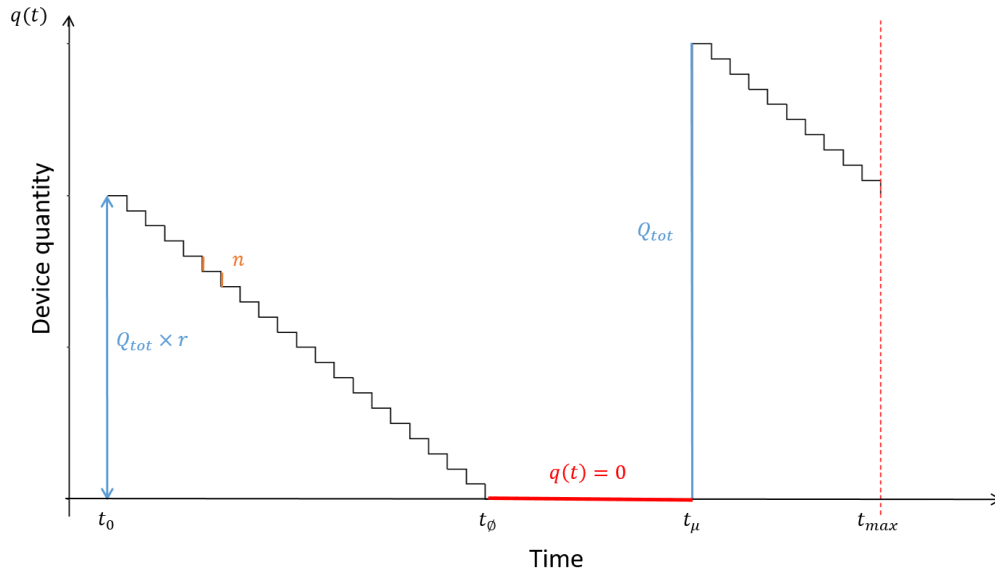
Table S1. Ward ID and names

Ward ID	Ward name	Initial prevalence (HCV)	Initial prevalence (HBV)
1	GIT & Endoscopy	0%	0%
2	Endocrinology	50%	11.5%
3	Immunology & Allergy	0%	0%
4	Hematology	0%	7.1%
5	Rheumatology	0%	9.3%
6	Geriatric	0%	0%
7	Chest	0%	6%
8	Nephrology	0%	3%
9	Cardiology	0%	13%
11	Neurology	0%	14%
12	Tropical medicine	51.8%	8.4%
13	Dermatology	0%	0%
14	Ophtalmology	13.6%	7.5%
16	ICU	0%	0%
17	Orthopedics	3.1%	7.4%
18	General surgery	4.2%	7.4%
20	Neurosurgery	25%	9%
21	Urosurgery	100%	6.3%
22	Burn	0%	0%
23	ENT	0%	0%
24	Plastic surgery	5.3%	6.2%
25	Operating room (OR)	0%	0%
26	Radiology	0%	0%
27	Clinical pathology	0%	3%
28	Endoscopy	0%	0%
29	Physical medicine	0%	9.5%
30	Emergency room (ER)	9%	7.3%
31	Emergency room ICU	0%	0%

Table S2. Matrix of association between devices and procedures. Each one represents an association between a procedure and a device.

Device \ Procedure	Procedure													
	Surgery	IV catheter	Suture	Blood transfusion	Blood sample	Injection	Endoscopy	Gastric lavage	Cardiac catheter	Dialysis	Wound dressing	Blood glucose	Endotracheal intubation	
Syringes	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
IV Set	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
IV Cannula	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
Scalpel	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lancet	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
Surgical needles & suture kits	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
Endotracheal tube	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Drainage catheter	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gastric lavage tube	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
Endoscope	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

Text S1. Method used to estimate the resupply frequency



The date of device renewal (t_μ) was calculated based on the available quantity of a given device for one year (Q_{tot}) and the per-time-step quantity use of this same device (n). It was defined so that the initial quantity of new device for year 1 is equal to the initial quantity of new device for year 2.

We define r , the ratio of the available device quantity over the yearly usage: $r = Q_{tot}/(n \times t_{max})$

We can infer the following device use :

- From t_0 to t_ϕ : $Q_{tot} \times r$
- From t_μ to t_{max} : $Q_{tot} \times (1 - r)$
- From t_ϕ to t_μ : $(n \times t_{max}) - Q_{tot}$

Finally, we have $t_\mu = \frac{Q_{tot} \times (r-1) + (n \times t_{max})}{n}$

Table S3. Transition matrix for patients hospitalized in the surgery department

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	16	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	out	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,875	0	0	0	0	0	0,09375	0,03125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,998093	0,000636	0,000318	0,000636	0	0	0	0	0	0,000318	0	0	0	0	0	0	
17	0	0	0	0	0	0	0	0	3,50E-05	0	0	0	0	0	0,997379	0,000104	2,30E-05	0	0	0	2,30E-05	0,000543	0,001028	0,000115	0	0	5,80E-05	0	0,000693	
18	0	0	0	0	0	0	0	0	9,00E-06	0	0	0	0	0	4,30E-05	0,996972	1,70E-05	9,00E-06	0	0	1,70E-05	0,000981	0,00037	0,000146	1,70E-05	0	0	0	0,001419	
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000107	0,000107	0	0,997964	0	0	0,000107	0	0,000429	0,000536	0,000107	0	0	0	0	0,000643	
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,997276	0	0	0	0,000227	0,000908	0	0	0	0	0	0,001589	
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,035714	0	0	0	0	0,928571	0	0	0,035714	0	0	0	0	0	0	
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,047619	0	0	0	0	0,952381	0	0	0	0	0	0	0	0	
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4,60E-05	4,60E-05	0	0	0	0	0,996007	0,001393	0,000325	0,000557	0	0	0	0	0,001625	
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000421	0,006453	0,016552	0,000421	0,00014	0	0	0,004208	0,971665	0	0	0	0	0	0	0,00014	
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000759	0,040971	0,021624	0,001897	0,001517	0,000379	0	0,00569	0,001138	0,901745	0,000759	0	0	0,02352	0	0	
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,018519	0,034722	0	0	0,002315	0	0,020833	0	0,030093	0,837963	0	0	0,055556	0	0	
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,022989	0	0	0	0	0	0	0	0	0,977011	0	0	0	0	
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,004843	0,017528	0,000231	0,000461	0	0	0,002076	0,000692	0,02214	0,006227	0	0	0,945803	0	0	
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
out	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Table S4. Transition matrix for patients hospitalized in the internal medicine department

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	16	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	out	
1	0,997737	0,000112	2,80E-05	0	0	0,000112	0	0,000251	0,000168	0	0	0	5,60E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000698	0	0,00014	0	0	2,80E-05	0,000671	
2	6,20E-05	0,997485	6,20E-05	0	4,10E-05	0	2,10E-05	0,000144	0,000247	8,20E-05	4,10E-05	0	2,10E-05	0	0	2,10E-05	0	0	0	0	0	0	0,000928	0	0,000124	0	2,10E-05	0	0,000701	
3	2,20E-05	8,80E-05	0,997426	2,20E-05	4,40E-05	4,40E-05	0	0,000242	0,000396	0	0	4,40E-05	6,60E-05	0	0	4,40E-05	0	0	0	0	0	0	0,000902	0	6,60E-05	0	6,60E-05	2,20E-05	0,000506	
4	0	0	5,40E-05	0,998757	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000756	0	0	0	0	5,40E-05	0,000378	
5	0	5,10E-05	5,10E-05	0	0,997434	0	0	0,000154	0,000462	5,10E-05	0	0	0,000205	0	0	0	0	0	0	0	0	5,10E-05	0,000873	0	0	0	0	0	0,000667	
6	0,000338	8,40E-05	0	0	0	0,998649	0	0,000169	0,000169	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000253	0	8,40E-05	0	0	0	0,000253	
7	0	0	0	0	0	0	0,998868	0	0,000113	0	0	0	0,000113	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000566	0	0	0	0	0	0,00034	
8	0,000184	0,00021	0,000315	2,60E-05	7,90E-05	5,20E-05	0	0,99701	0,000184	0	0,000184	0	5,20E-05	0	0	5,20E-05	0	0	0	0	7,90E-05	0	0	0,000865	0	5,20E-05	0	5,20E-05	5,20E-05	0,000551
9	0,000874	0,000874	0,001661	0,000175	0,000874	0,000175	0,000437	0,000787	0,988372	0	0,000612	0	0,003147	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001049	0	0,000175	0	0	0	0,000787	
11	0	0,000427	0	0	0,000142	0	0	0	0	0,998151	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000569	0	0	0	0	0	0,000711	
12	2,50E-05	2,50E-05	0	0	0	0	0	0,000175	0,00015	0	0,996926	2,50E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001849	0	7,50E-05	0	0	2,50E-05	0,000725	
13	0	0	0,0625	0	0	0	0	0	0,0625	0	0,0625	0,8125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	2,30E-05	2,30E-05	3,40E-05	0	5,70E-05	0	1,10E-05	4,60E-05	0,000402	0	1,10E-05	0	0,998794	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5,70E-05	0	1,10E-05	0	1,10E-05	0	0,000517
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0,020833	0,010417	0	0	0	0	0,010417	0	0	0	0	0,010417	0	0	0,927083	0	0	0	0	0	0,010417	0	0	0	0	0,010417	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0,040541	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,959459	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0,013889	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,013889	0	0	0	0	0	0,972222	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0,005892	0,012319	0,011784	0,003214	0,004017	0,000803	0,00241	0,008034	0,00616	0,001339	0,019014	0	0,001875	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,905731	0	0,000268	0,001339	0,015801	0	0	
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0,014577	0,020408	0,011662	0	0	0,002915	0	0,008746	0	0	0,011662	0	0,002915	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,915452	0	0,005831	0,005831	0	
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001572	0	0	0,997799	0	0	0,000629	
30	0,002532	0,003271	0,002849	0	0,000739	0,000211	0,000317	0,002427	0,001161	0,000106	0,000317	0	0,000211	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,006753	0	0,000422	0	0,978685	0	0	
31	0,000201	0	0	0	0	0	0	1,00E-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,00E-04	0	0	0,999197	0,000402	
out	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Table S5. Ward-specific probabilities of undergoing each of the procedures in the surgery department

	surgery	intravenous	sutures	blood_transfusion	blood_sample	injection	endoscopy	gastric_lavage	cardiac_catheter	dialysis	wound_dressing	bloodglucose	endotrachealintu	drainagecatheter	other_invproc	no_proc
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
16	0	0	0	0	0,004766	0,000636	0	0	0	0	0	0,010168	0	0	0,000636	0,983794
17	0	0,000289	0	0	0,001235	0,005381	2,30E-05	0	0	0	0,000208	0,000312	0	0	0	0,992552
18	0	0,000714	9,00E-06	1,70E-05	0,001239	0,001093	0	0	0	0	0,000439	0,000404	0	0	0	0,996086
20	0,000107	0,00075	0	0	0,000536	0,001929	0	0	0	0	0	0,00225	0	0	0	0,994428
21	0	0,000454	0	0	0,001362	0,000681	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,997503
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
24	0	0,001161	0	0	0,001347	0,001254	0	0	0	0	0,001114	4,60E-05	0	0	0	0,995078
25	0,027213	0,02567	0,022444	0,000421	0	0,002946	0,00014	0	0	0	0,000701	0,00014	0,023145	0,006453	0,005471	0,885257
26	0	0,001138	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,998862
27	0	0	0	0	0,159427	0	0	0	0	0	0	0	0,002311	0	0	0,838262
28	0	0	0	0	0	0	0,022989	0	0	0	0	0	0	0	0	0,977011
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
30	0	0,015219	0,000231	0	0,023289	0,001384	0	0	0	0	0,000692	0,000231	0	0	0,000461	0,958495
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Table S6. Ward-specific probabilities of undergoing each of the procedures in the internal medicine department

	surgery	intravenous	sutures	blood_transfusion	blood_sample	injection	endoscopy	gastric_lavage	cardiac_catheter	dialysis	wound_dressing	bloodglucose	endotrachealintu	drainagecatheter	other_invproc	no_proc
1	0	0,000671	0	0,000307	0,002989	0,000838	5,60E-05	8,40E-05	0	0	0	0,00109	0	0	0,000643	0,993323
2	0	0,000825	0	0,000474	0,003319	0,000577	0	0	0	0	0	0,000495	0	0	0,000124	0,994186
3	0	0,000814	0	0,000352	0,003629	0,001342	0	0	0	0	0	0,001254	0	0	4,40E-05	0,992565
4	0	0,001027	0	0,000486	0,003404	0,001243	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000216	0,993625
5	0	0,001335	0	0,000103	0,003593	0,001386	0	0	0	0	0	0,001437	0	0	0	0,992147
6	0	0,000338	0	0,000169	0,002618	0,001267	0	0	0	0	0	0,0038	0	0	0,000507	0,991301
7	0	0,000792	0	0	0,003961	0,000226	0	0	0	0	0	0,000622	0	0	0,00017	0,994228
8	0	0,000839	5,20E-05	0,000446	0,002937	0,002727	0	0	2,60E-05	0,001049	0	0,001914	0	2,60E-05	0,000367	0,989615
9	0	0,000525	8,70E-05	0	0,002798	0,006557	0	0	0,000525	0	0	0,003934	0	0	0,000437	0,985137
11	0	0,001422	0	0	0,002133	0,003981	0,000142	0	0	0	0	0,003981	0	0	0	0,98834
12	0	9,00E-04	0	5,00E-04	0,002699	0,002024	0	5,00E-05	0	0	0	0,001524	0	0	0,000175	0,992129
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
14	0,000425	0,000161	0	0	0,000769	0,001183	0	0	0	0	0	7,00E-04	3,40E-05	0	0	0,996728
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
25	0,027778	0	0	0,013889	0	0,027778	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,930556
26	0,001339	0,001071	0	0,000268	0	0,00241	0,000268	0	0	0	0	0	0	0	0,004016	0,990628
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
28	0	0,002915	0	0	0,002915	0,002915	0,052478	0,002915	0	0	0	0	0	0	0	0,93586
29	0	0,000314	0	0	0,001572	0,000314	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,997799
30	0,000106	0,012239	0	0,001266	0,014771	0,001794	0	0,001372	0	0	0	0,003798	0	0	0,001583	0,963072
31	0	0,000502	1,00E-04	0,001305	0,003213	0,00241	0	0,001305	0	1,00E-04	0,001104	0,011245	0,000502	0	0,001506	0,976707

Table S7. Yearly initial quantity of new devices in each ward for the high-resource setting

Device \ Ward	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	16	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Syringes	115526 3	165435 6	198450 1	70892 5	92328 2	48467 2	57792 8	188412 1	88082 8	39742 5	159623 5	0	1775710	81079	2858066	1346126	112612	46574	0	0	266490	1012436	119147	357612	306	4846 2	3987 9	41960 0
IV Set	21171	40436	33712	15993	19258	4664	7657	56117	7030	6760	33219	0	33252	0	58692	205191	17417	5204	0	0	59330	845891	11308	0	162	576	3044 1	10147
IV Cannula	13550	25878	21571	10237	12327	2984	4900	35914	4498	4325	21261	0	21278	0	28756	100547	8537	2548	0	0	29069	415002	6613	0	162	371	3044 1	6497
Scalpel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1726388 0	0	0	0	55	0	0	0	0	39434	214905 7	0	0	0	144	0
Lancet	15249	9251	23820	0	12718	22324	3974	30616	17948	12712	24539	0	23393	685564	615017	1163877	449300	0	0	0	20551	25776	0	0	0	0	6046	39707
Surgical needles & suture kits	604358	813480	810317	31219 7	36956 8	21497 8	31605 4	619479	17987 5	78270	546694	0	504489	2040949 0	15979601 4	23798190 3	737133 2	776186 6	0	0	6239845 9	44417802 0	93270	8864318 0	160	2181 1	3965 2	25378 8
Endotracheal tube	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4331	0	0	0	15	0	0	0	0	4843	498	16	0	0	144	489
Drainage catheter	0	0	0	0	0	0	0	145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6867	0	0	0	0	0	0
Gastric lavage tube	405	0	0	0	0	0	0	0	0	0	334	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	149	0	2086	2316
Endoscope	4096	0	0	0	0	0	0	0	0	2507	0	0	0	0	8396	0	0	0	0	0	0	4688	2289	0	297 8	0	0	0

Table S8. Yearly initial quantity of previously used devices in each ward for the high-resource setting

Device \ Ward	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	16	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Syringes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV Set	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV Cannula	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Scalpel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lancet	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Surgical needles & suture kits	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endotracheal tube	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	861	0	0	0	29	0	0	0	0	11079	151	28	0	0	0	160
Drainage catheter	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastric lavage tube	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endoscope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S9. Yearly initial quantity of new devices in each ward for the low-resource setting

Device \ Ward	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	16	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Syringes	288816	413589	496125	17723 1	23082 1	121168	144482	471030	220207	99356	399059	0	443928	20270	714516	336531	28153	11644	0	0	66623	253109	29787	89403	76	12116	9970	104900
IV Set	5293	10109	8428	3998	4814	1166	1914	14029	1757	1690	8305	0	8313	0	14673	51298	4354	1301	0	0	14833	211473	2827	0	40	144	7610	2537
IV Cannula	3387	6470	5393	2559	3082	746	1225	8979	1124	1081	5315	0	5320	0	7189	25137	2134	637	0	0	7267	103751	1653	0	40	93	7610	1624
Scalpel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4315970	0	0	0	14	0	0	0	0	9859	537264	0	0	0	36	0
Lancet	3812	2313	5955	0	3180	5581	994	7654	4487	3178	6135	0	5848	171391	153754	290969	112325	0	0	0	5138	6444	0	0	0	0	1512	9927
Surgical needles & suture kits	151090	203370	202579	78049	92392	53744	79013	154870	44969	19567	136674	0	126122	5102373	39949004	59495476	1842833	1940466	0	0	1559961 5	11104450 5	23318	2216079 5	40	5453	9913	63447
Endotracheal tube	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1083	0	0	0	4	0	0	0	0	1211	125	4	0	0	36	122
Drainage catheter	0	0	0	0	0	0	0	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1717	0	0	0	0	0	0
Gastric lavage tube	101	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	0	522	579
Endoscope	1024	0	0	0	0	0	0	0	0	627	0	0	0	0	2099	0	0	0	0	0	0	1172	572	0	744	0	0	0

Table S10. Yearly initial quantity of previously used devices in each ward for the low-resource setting

Device \ Ward	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	16	17	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Syringes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	0	9970	0
IV Set	188	0	0	386	0	0	278	63	122	0	463	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	12	7610	438
IV Cannula	997	1422	1246	948	426	5	528	2295	379	171	1699	0	1068	0	0	0	0	0	0	0	0	0	196	0	40	33	7610	756
Scalpel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	0	0	0	0	6871	0	0	0	0	36	0
Lancet	1196	769	1365	0	416	198	419	1721	1292	418	1699	0	1986	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1512	4457
Surgical needles & suture kits	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	9913	0
Endotracheal tube	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1513	0	0	0	18	0	0	0	0	6750	200	18	0	0	36	202
Drainage catheter	0	0	0	0	0	0	0	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1717	0	0	0	0	0	0
Gastric lavage tube	101	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	0	522	579
Endoscope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	744	0	0	0

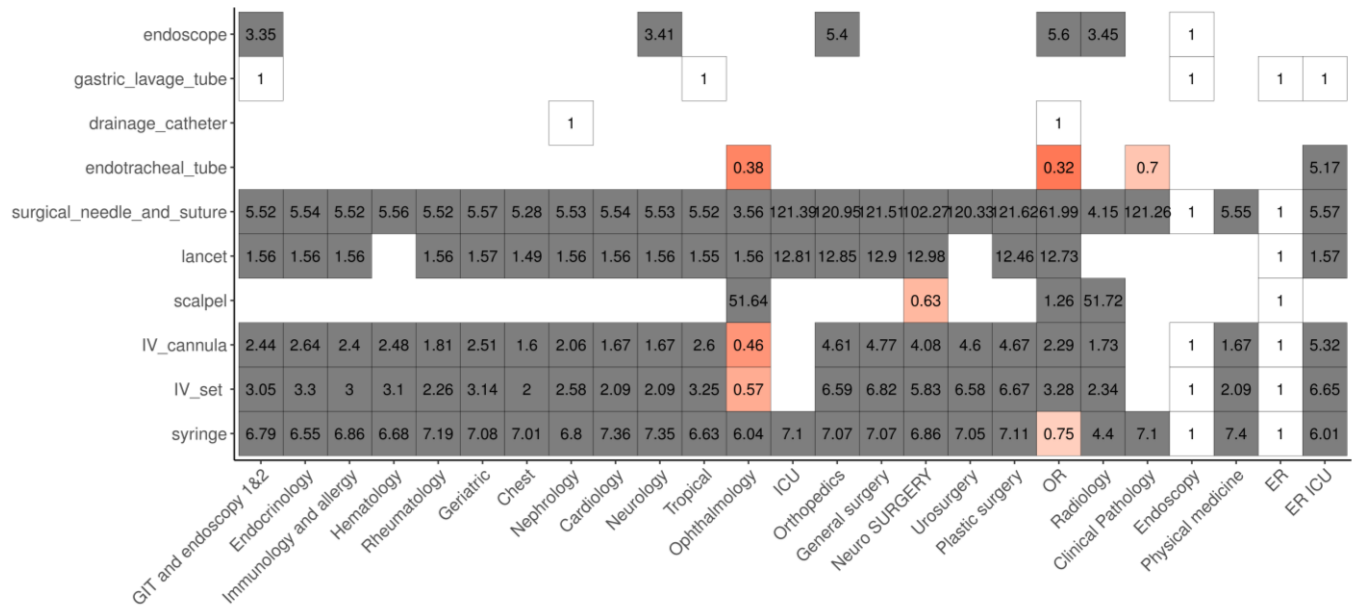


Figure S1. Use of devices over available quantity of devices for each type in each ward in the high-resource hospital. There is insufficient devices when the value < 1.

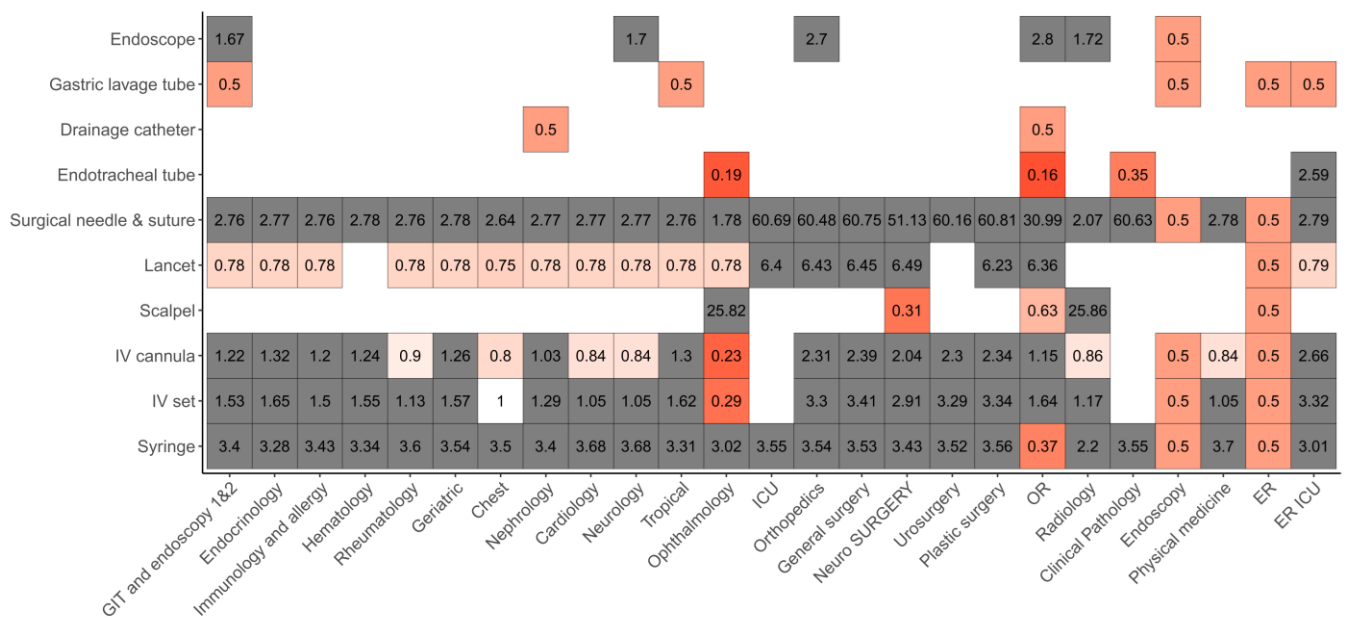


Figure S2. Use of devices over available quantity of devices for each type in each ward in the low-resource hospital. There is insufficient devices when the value < 1.

ER ICU	11271	986	986	0	18295	9638	816	0	2127	0
ER	42845	28452	28452	169	6109	40519	169	0	2163	0
Physical medicine	981	165	165	0	0	820	0	0	0	0
Endoscopy	328	168	168	0	0	160	0	0	165	3261
Clinical Pathology	9357	0	0	0	0	9357	135	0	0	0
Radiology	2473	1891	1891	824	0	3295	824	0	0	163
OR	30230	51232	51232	26513	137	54117	48798	6218	0	134
Plastic surgery	7577	3375	3375	0	140	7166	0	0	0	0
ENT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Burn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urosurgery	1229	274	274	0	0	820	0	0	0	0
Neuro SURGERY	3227	1082	1082	135	2821	804	135	0	0	0
General surgery	36918	11235	11235	0	6355	26526	0	0	0	0
Orthopedics	77983	3417	3417	0	3664	16995	0	0	0	278
ICU	2304	0	0	0	4358	2303	0	0	0	0
Ophthalmology	34072	8411	8411	6107	10033	17144	6615	0	0	0
Dermatology	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tropical	34491	5942	5942	0	10077	18962	0	0	334	0
Neurology	7077	1648	1648	0	4604	2468	0	0	0	165
Cardiology	17598	1977	1977	0	7392	6251	0	0	0	0
Nephrology	38410	12037	12037	0	12035	21077	0	169	0	0
Chest	12773	2413	2413	0	1891	12592	0	0	0	0
Geriatric	7861	659	659	0	7377	6052	0	0	0	0
Rheumatology	16319	4270	4270	0	4613	11544	0	0	0	0
Hematology	15574	3113	3113	0	0	10981	0	0	0	0
Immunology and allergy	39881	6096	6096	0	9400	27531	0	0	0	0
Endocrinology	34890	6586	6586	0	3941	27471	0	0	0	0
GIT and endoscopy 1&2	24399	3951	3951	0	6428	21451	0	0	490	336

Syringe IV set IV cannula Scalpel Lancet Surgical needle & suture Endotracheal tube Drainage catheter Gastric lavage tube Endoscope

Figure S3. Yearly equipment uses in each ward.

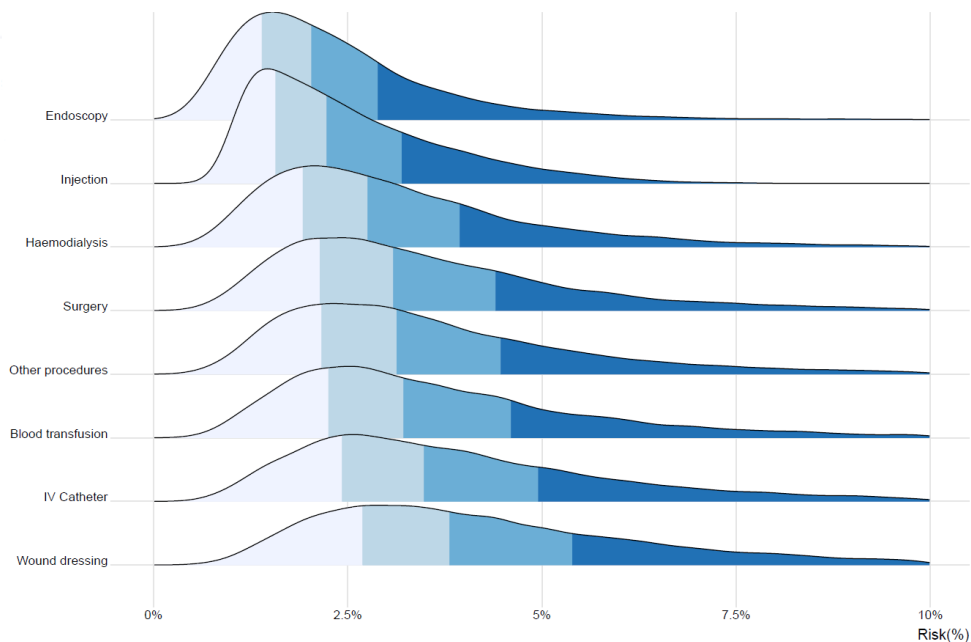


Figure S4. Distribution of the risk of HCV infection associated with different group of procedures considered in our work (Henriot *et al.*, 2022)

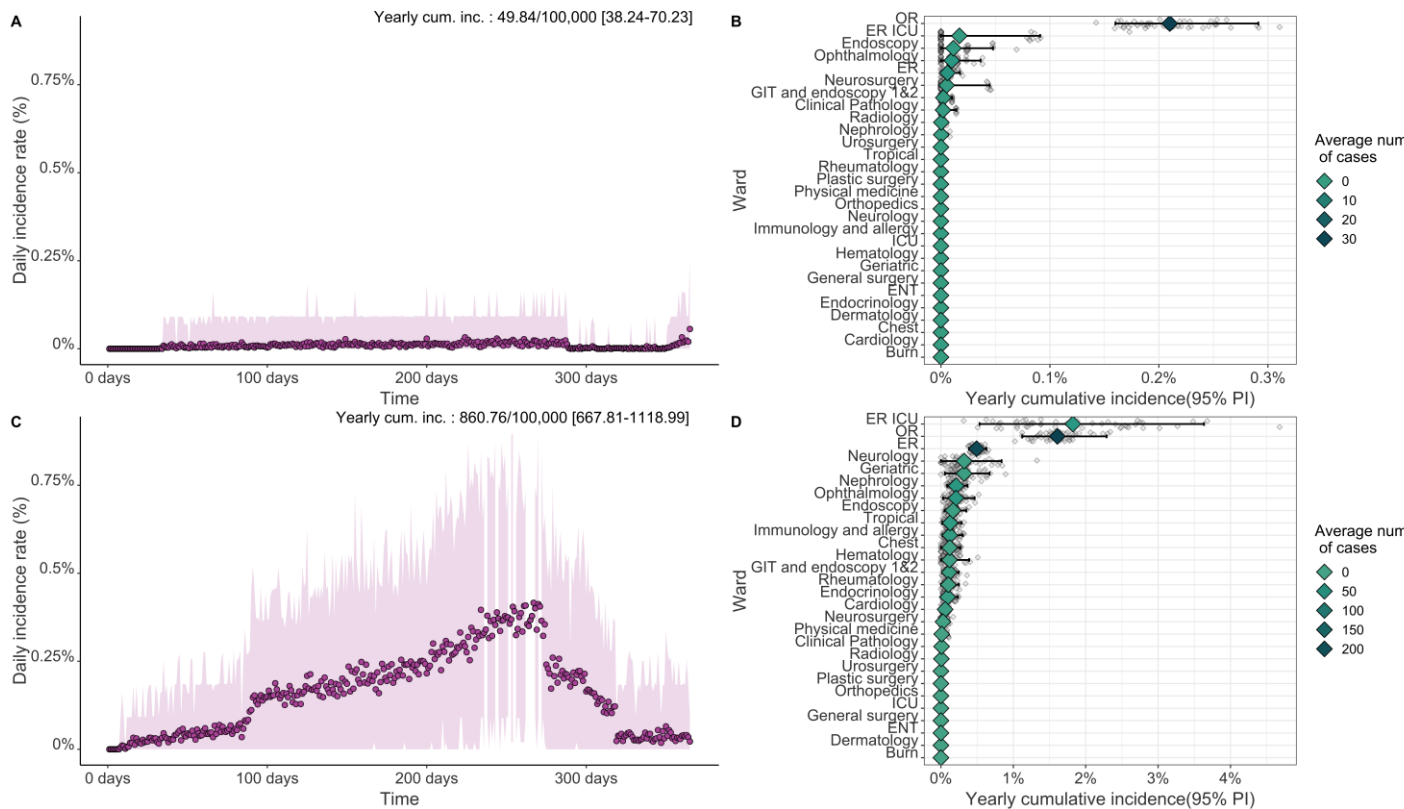


Figure S5. Results of the model for baseline scenarios (HBV case). (A) and (B): Daily incidence rate for the high-resource hospital and low-resource hospital, respectively. (C) and (D) Yearly cumulative incidence (mean and 95% PI) and average number of cases for each ward, ranked by mean cumulative incidence values.

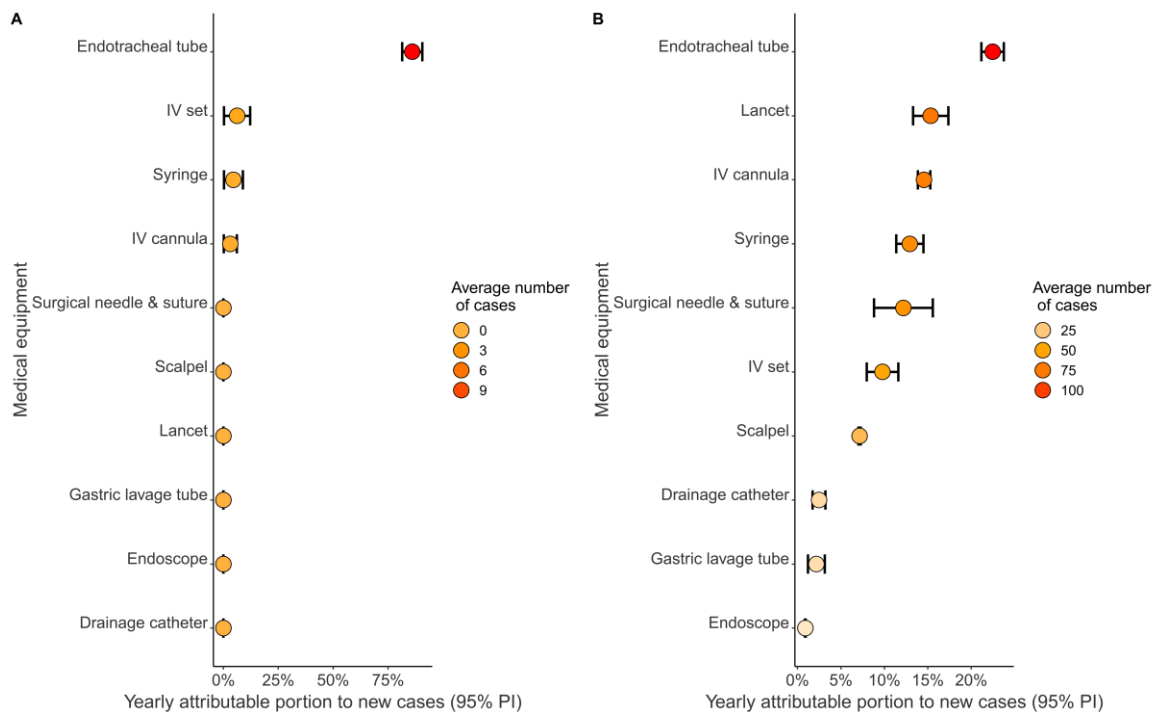


Figure S6. Yearly attributable portion to new cases for each device, in (A) Baseline scenario for the high-resource hospital and (B) Baseline scenario for the the low-resource hospital.

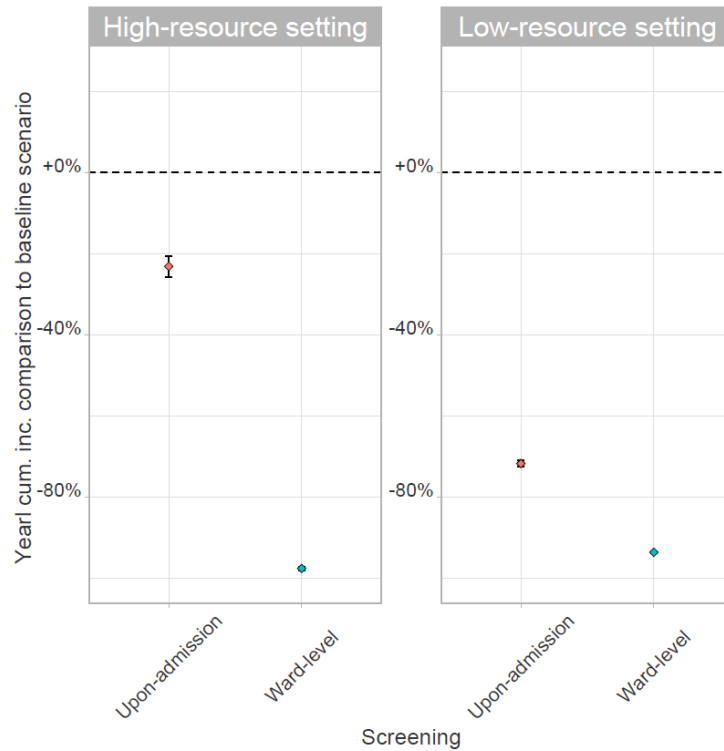


Figure S7. Yearly cumulative incidence for two different intervention strategies for (A) High-resource and (B) Low-resource hospitals. Baseline scenarios corresponds to the no-intervention scenarios. For the high-resource and low-resource settings on average of 30,380 patients (40.5%) and 53,472 (71%) patients were screened, respectively, (i) either systematically (in the three most at-risk wards) or (ii) randomly upon admission.

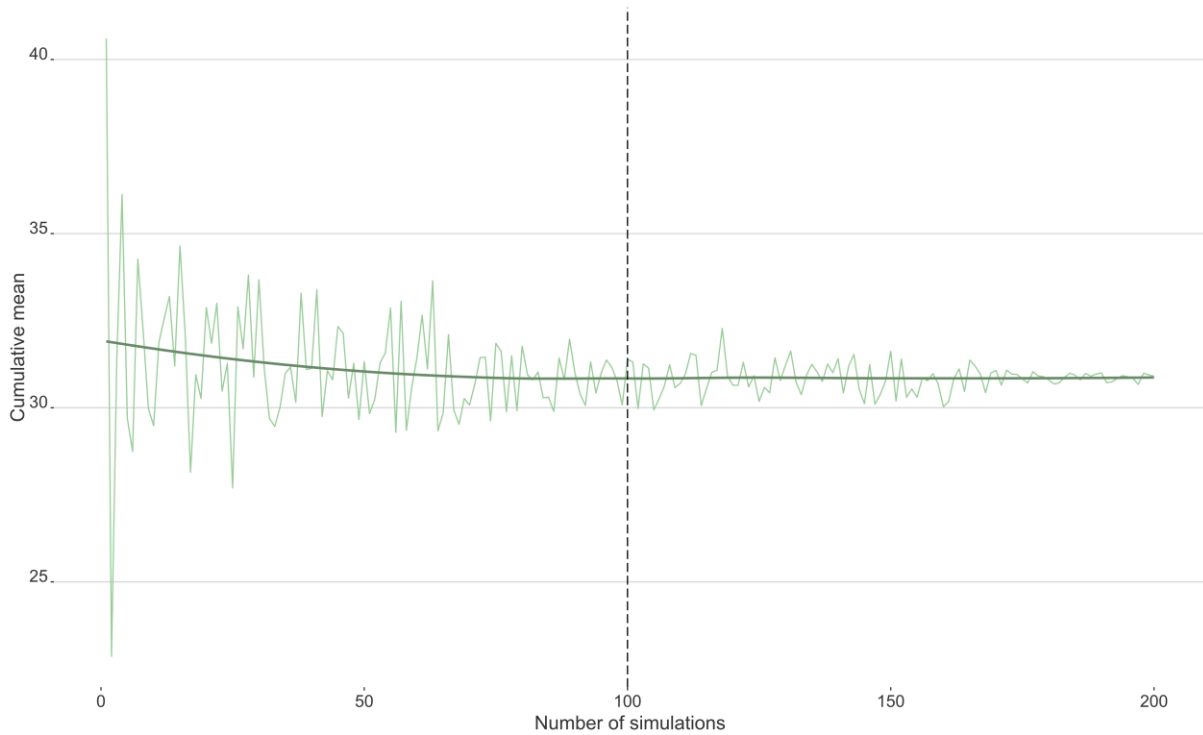


Figure S8. Cumulative mean of the number of annual cases for 1 to 200 simulations. This graph shows that the mean seems to converge after 100 simulations.

Troisième partie :
Discussion et conclusion

8. Discussion

La dernière grande partie de cette thèse sera consacrée à la discussion des résultats obtenus. Dans un premier temps, nous ferons une synthèse générale de nos résultats, en particulier au regard du contexte égyptien. Ensuite, nous présenterons les limites des travaux présentés dans cette thèse ainsi que leurs forces et les perspectives qu'ils ouvrent. Finalement, nous étudierons l'apport pratique de ces travaux pour la gestion de la problématique du VHC en Egypte, mais aussi comment les outils de modélisation peuvent servir d'outil d'aide à la décision dans d'autres contextes.

8.1. Synthèse des résultats obtenus

Une des questions fondamentales soulevée au commencement de ces travaux était la suivante : Existe-t-il encore un risque d'infection au VHC pour les patients hospitalisés ? La réponse à cette question conditionnait l'intérêt des recherches réalisées par la suite puisqu'elle allait constituer un élément central, sans lequel les travaux de modélisation n'auraient eu de sens. La lecture préliminaire de certains travaux précédemment publiés nous amenait à penser que ce risque n'était pas négligeable mais la littérature scientifique manquait de résultats quantitatifs agrégés, permettant d'avoir une vue d'ensemble de l'association entre les procédures invasives subies dans les hôpitaux et l'infection au VHC. Pour apporter une réponse plus précise à cette question, nous avons alors dans un premier temps mené une revue systématique et une méta-analyse afin d'estimer le risque d'infection au VHC associé à différentes procédures réalisées au sein des hôpitaux.

Nous avons vu au travers de nos résultats que de nombreux actes hospitaliers restent aujourd'hui à risque d'infection au VHC, et une hiérarchie semble émerger de nos analyses, avec la transplantation qui apparaît comme l'une des procédures les plus à risque, alors que les procédures où le contact avec le sang est plus limité (les endoscopies et les procédures dentaires) apparaissent comme moins à risque.

Néanmoins, on observe des hétérogénéités selon les pays, et notamment selon le niveau de prévalence, avec des risques plus élevés dans les pays à forte prévalence comme l'Egypte ou

le Pakistan, ou la transmission du virus s'est effectuée en grande partie raison de pratique d'injections non sûres (Kermode, 2004).

A travers l'étude du risque associé au transfusion sanguine nous avons pu mettre en avant qu'il pouvait exister un effet de temporalité sur l'intensité de l'association entre des procédures iatrogènes et l'infection à VHC : les procédures plus récentes apparaissent logiquement moins à risque que celle ayant eu lieu avant la mise en place de mesures de contrôle infectieux à l'échelle mondiale, notamment des contrôles plus stricts du sang transfusé. Néanmoins, comme notre méta-analyse porte sur des articles publiés jusqu'en 2020 nous pouvons raisonnablement penser que les événements d'infections rapportés ne sont sûrement pas postérieurs aux années 2016-2017 si l'on tient compte du temps de mise en place de l'étude et du délai de publication. Cependant, des travaux plus récents ont montré que des événements de contaminations au VHB et VHC ont été décrits après cette période en Europe, (Singh *et al.*, 2022) et aux Etats-Unis (CDC, 2019), soulignant que cette problématique reste d'actualité, même dans les pays considérés comme ayant des systèmes de soins plus performants.

Les résultats de la méta-analyse nous ont servi de base afin de construire un modèle simple d'analyse de risque nous permettant de déterminer des points chauds de contamination au sein de l'hôpital et calculer un score de risque d'acquisition du VHC à l'aide de caractéristiques des patients à l'admission. Ainsi, dans le cas de l'hôpital Ain Shams, nous avons pu mettre en avant que les patients les plus âgés, hospitalisés en médecine interne, et présentant des antécédents de procédures invasives comme une vaccination contre la bilharziose, des injections ou des endoscopies étaient les plus à risque d'être infectés. En utilisant ce score nous avons pu montrer que pour réduire le risque d'acquisition du VHC, des interventions ciblées sur les patients étaient souvent plus efficaces que des interventions ciblées sur les services lorsque cela concernait un nombre important de patients mais devenait moins efficace lorsque celles-ci étaient appliquées à de petits groupes de patients.

Cette approche nous a permis d'explorer de manière simple le risque d'infection au VHC pour les patients hospitalisés. Néanmoins, il s'agissait d'une analyse statique ne tenant compte que d'un nombre limité de facteurs. Pour étudier plus en profondeur la transmission du VHC au sein de l'hôpital, nous avons par la suite construit un modèle mathématique individu-centré de la transmission de virus hématogènes dans un hôpital, prenant notamment en compte la dynamique géographique des patients, ainsi que la dynamique du matériel médical, vecteur de

transmission. En simulant une structure hospitalière identique à celle de l'hôpital Ain Shams nous avons pu comparer plusieurs scénarios de transmission : (i) le cas d'un hôpital une possédant une bonne adhérence aux mesures de prévention ainsi qu'un stock important de matériel médical et (ii) le cas d'un hôpital avec des mesures d'hygiène moins efficaces et un stock réduit de matériel. Le nombre annuel d'acquisitions nosocomiales du VHC était très faible dans le premier cas (moins de 5 cas pour 100 000 patients par an en moyenne) et modéré pour l'hôpital avec moins de ressources (un peu plus de 100 cas pour 100 000 patients). Une étude dans plusieurs villages égyptiens a révélé au moment de la campagne de dépistage de 2018 une incidence d'environ 37/100 000 par an. Même si cette incidence en communauté est difficilement comparable avec nos estimations à l'hôpital, elle reste dans le même ordre de grandeur que celles-ci (Shiha *et al.*, 2020).

L'un des principaux intérêts du modèle est son applicabilité à différents contextes et pathogènes. Ainsi, à partir de données de prévalence obtenues dans deux hôpitaux en Ethiopie (Hussein *et al.*, 2022) nous avons ainsi pu simuler un jeu de données prenant en compte la prévalence par âge d'infection au VHB et dès lors, en gardant une même structure hospitalière, modéliser sa transmission et démontrer son important potentiel de diffusion.

Ainsi, nous avons pu améliorer la compréhension globale du processus de transmission des pathogènes hématogènes au sein des hôpitaux, puisqu'à notre connaissance il s'agit du premier modèle dynamique de transmission nosocomiale de ces pathogènes proposé dans la littérature.

8.2. Limites et propositions d'amélioration

Plusieurs grandes limites peuvent être mises en avant concernant les travaux présentés précédemment, et nos prédictions nécessitent d'être interprétés avec parcimonie pour plusieurs raisons. Celles-ci peuvent être de différentes natures : d'ordre méthodologique ou encore liées à la qualité des données utilisées.

Les premières limites liées aux données affectent en particulier les travaux de cette thèse portant sur l'estimation des mesures d'associations entre les procédures invasives et l'infection au VHC. En effet, bien que toutes les publications incluses soient postérieures à 2000, certaines d'entre elles comprenaient les mesures d'association concernant des procédures réalisées antérieurement à cette période et pour la plus grande majorité, aucune information sur la date de réalisation des procédures n'était disponible. Cela a pu amener à

une surestimation des risques liés à celle-ci sachant que les mesures de contrôle infectieux ont beaucoup évoluées depuis la découverte du virus (OMS, 2018). D'autre part, nous avons d'importantes incertitudes concernant la valeur de plusieurs estimations, puisque celles-ci ont été calculées en utilisant parfois seulement une ou deux observations. Il faudrait dans ce cadre, afin d'améliorer la précision de ces estimations, favoriser la récolte de données de cohortes qui permettent de dater précisément les procédures réalisées et y associer plus facilement les évènements de transmission.

Une autre faiblesse, liée aux données de l'étude IMMHoTHep, utilisées dans ces travaux, peut être mentionnée. En effet, l'hôpital a, afin de ne pas être tenu responsable de potentielles infections, préféré ne pas mettre en place de dépistage systématique des patients inclus dans l'étude à leur sortie de l'hôpital. Nous n'avons donc aucune information issue d'observations directes sur le nombre d'infections secondaires qui avaient pu avoir eu lieu dans l'hôpital pendant la période de recueil. Disposer de telles données nous aurait permis de quantifier le risque d'acquisition du VHC au cours de l'hospitalisation, et donc de valider les résultats de notre évaluation de risque et les prédictions de notre modèle dynamique. Néanmoins, compte tenu des faibles niveaux de risque que nous avons estimés, une estimation fiable aurait nécessité d'inclure des effectifs très importants de patients. De plus, connaître le statut des patients à la sortie ne nous aurait pas assuré de capturer l'ensemble des cas de contaminations dans l'hôpital, notamment pour les patients avec des durées de séjour courtes. En effet, la dynamique virale intra-hôte fait que le temps avant détection de l'infection est d'environ 1 à 2 semaines, ce qui aurait probablement sous-estimé le nombre de nouvelles contaminations ayant eu lieu dans l'hôpital.

Nous pouvons relever d'autres limites inhérentes aux données utilisées dans notre modèle dynamique. En particulier, la quantité de matériel dans les différents services a dû être estimées à partir de données globales au niveau de l'hôpital, et non de données détaillées au niveau des services, lorsque que celles-ci étaient connues. La fréquence de rachat du matériel a du elle aussi être estimée à partir de ces données approximées. Afin d'informer notre modèle, il faudrait avoir accès à des données précises de la quantité disponible de matériel pour chacun des services mais aussi de la fréquence à laquelle le matériel est renouvelé.

De plus, nous manquons d'information sur la réelle adhésion aux mesures de prévention des hôpitaux considérés, nous obligeant à utiliser des valeurs arbitraires, identiques pour chaque type de matériel. Notamment, nous avons considéré dans le cas des hôpitaux à ressources élevées, une probabilité de désinfection quasi-parfaite de 95%, contre 80% pour le cas des hôpitaux à ressources limitées. Formellement, une des hypothèses du modèle peut être source d'une incertitude supplémentaire : la réutilisation n'intervient que lorsque la quantité de matériel disponible est insuffisante, ce qui occulte la possibilité de réutilisation anticipée du matériel. Néanmoins, nous avons considéré qu'en modifiant la valeur des probabilités de bonne stérilisation, cela revenait à prendre un compte implicitement la possibilité d'une réutilisation même lorsque du matériel neuf était encore disponible. Ici, ce paramètre représenterait donc, dans notre cas, un élément implicite tenant compte de la probabilité de bonne désinfection et de la probabilité de réutilisation anticipée du matériel déjà utilisé. En pratique, ces valeurs sont difficilement interprétables mais une amélioration du modèle pourrait être proposé afin de l'incorporer dans la dynamique de transmission des pathogènes.

Nous pourrions tenter de palier à ce manque d'informations en mettant en place des études observationnelles afin d'étudier le comportement des soignants quant à la réutilisation et la stérilisation du matériel. Cependant, le comportement du personnel soignant pourrait être largement modifié et l'effet Hawthorne pourrait être important. D'autre part, si la collecte de données observationnelles incluant la réutilisation du matériel devait être mise en place, l'aspect éthique de la position de l'observateur aurait une place centrale puisqu'il faudrait qu'il accepte d'être témoin de comportements à risque sans pouvoir réagir. Nous pourrions donc imaginer le marquage d'une certaine quantité de matériel, qui récoltée après un certain temps serait analysée afin de comptabiliser le nombre de séquences d'ADN différentes (comme utilisé lors de la résolution de crimes ; Tan, 2011), et ainsi déterminer si celui-ci a été réutilisé ou, dans le cas où le matériel est censé l'être, si celui-ci a subi une désinfection efficace.

Un autre moyen permettant d'informer ces paramètres serait de les estimer en comparant les résultats de notre modèle avec des données en vie réelle. Néanmoins, comme dit précédemment, nous n'avons pas la certitude de pouvoir observer toutes les infections ayant eu lieu dans les hôpitaux, notamment pour les patients ayant des hospitalisations courtes, du fait du délai existant entre l'infection et la séroconversion détectable. Afin de pouvoir

comparer au mieux les sorties du modèle avec des données hospitalières, il faudrait mettre en place une étude longitudinale dans les départements regroupant une majorité de patients à séjour long. Cependant mettre en place un telle étude pourrait se révéler difficile, puisqu'il faudrait que l'hôpital accepte un dépistage systématique à la sortie des patients, qui pourrait lui être préjudiciable si l'on démontre que des contaminations ont eu lieu dans celui-ci. D'autre part, compte tenu de nos estimations et des incidences relativement faibles observées, il faudrait que la taille de l'échantillon soit assez grande pour pouvoir observer des événements de contamination.

8.3. L'apport de la modélisation

Nos travaux ont aussi permis de montrer l'intérêt de la modélisation pour décrire des phénomènes de transmission et son rôle pour essayer d'entrevoir de potentielles interventions applicables dans les hôpitaux. Nous avons proposé deux approches différentes, qui possèdent chacune leurs avantages et inconvénients.

Dans un premier temps, nous avons construit un modèle statique d'analyse du risque d'infection au VHC pour les patients d'un hôpital. Celui-ci à l'avantage d'être simple d'utilisation, en ne prenant en entrée que trois paramètres : la prévalence par service, le risque de contamination par procédure et la probabilité d'adhésion aux mesures de contrôle infectieux. De plus, il ne nécessite pas autant de données que le modèle individu-centré et permet malgré tout d'individualiser le risque et présente un temps computationnel intéressant comparé à un modèle plus complexe. Il permet néanmoins d'étudier la sensibilité des résultats à la modification de certains de ses paramètres et reste un bon outil afin d'aborder une problématique donnée. En le couplant à des analyses exploratoires comme des analyses de séquences et des statistiques multivariées, il permet de détecter des facteurs susceptibles d'influencer le risque d'infection.

Les résultats, notamment concernant les services les plus à risque, obtenus à l'aide du modèle dynamique de transmission ont permis de nuancer ceux obtenus avec notre premier modèle statique. En effet, parmi les services avec la plus forte incidence annuelle estimée on retrouve dans le premier cas : les services de gériatrie et de médecine tropicale, et dans le second, on estime que les services les plus à risque sont le service des urgences et les salles d'opérations.

Cette différence s'explique par la complexité supplémentaire introduite dans le modèle individu-centré par rapport au modèle statique et particulièrement par son caractère dynamique qui rend les prévalences par service dépendantes du temps alors que le premier n'autorise pas le mouvement de patients infectés dans des services initialement indemnes de cas. Le modèle dynamique tient compte de facteurs liés à la structure de l'hôpital ; en particulier, les transferts de patients entre les services, la quantité de matériel disponible. Ces données introduites en entrée du modèle nous ont permis d'estimer les périodes de pénurie de matériel au cours d'une année qui conduisent aux situations de réutilisation. De plus, la durée de la phase éclipse, un autre paramètre lié aux pathogènes, a pu être pris en compte grâce à ce modèle.

Tout en ayant conscience des limites des prédictions fournies par notre modèle dynamique, l'intérêt des résultats reste important. En effet, même dans le cas où certaines sorties du modèle ne pourraient pas être interprétables en valeurs absolues, celles-ci pourraient être très informatives une fois interprétées relativement. Ainsi, nous pouvons avoir une idée des services les plus à risque, pour lesquels l'incidence annuelle d'infection étaient les plus élevées, du matériel induisant le plus de contamination et nous pouvons comparer les incidences observées selon différents scénarios, nous offrant la possibilité de mesurer les différences selon le type d'hôpital, l'adhérence aux mesures de contrôle, la prévalence à l'entrée etc...

Un point fort de nos travaux réside dans le fait que les outils proposés, appliqués dans un premier temps au contexte égyptien peuvent s'appliquer à d'autres contextes, notamment à d'autres pays présentant de fortes prévalences du VHC, mais aussi dans les pays où d'autres pathogènes transmissibles par le sang comme le VHB ou le VIH sont un problème de santé publique. Bien que nous ayons étudié le cas du VHB en Ethiopie, ces analyses restent exploratoires, en partie car tous les paramètres associés à la structure hospitalière ont été considérés comme identique au cas égyptien. Cependant, notre modèle de transmission pourrait être utilisé dans un cadre clinique afin d'effectuer des prédictions du risque de transmission de différents pathogènes hématogènes sur des temps plus ou moins longs. Des études longitudinales pourraient être réalisées afin d'alimenter le modèle, notamment pour définir les fréquences de déplacements entre les différents services, les fréquences de réalisation des différentes procédures invasives, ainsi que pour mesurer l'adhérence aux

mesures de contrôles infectieux. Ainsi, notre modèle pourrait servir d'outil afin de soutenir les objectifs fixés par l'OMS d'éradication de certains pathogènes hématogènes d'ici 2030. Il pourrait de plus être étendu et complexifié en y incorporant par exemple la dynamique des soignants, afin de calculer le risque d'acquisition pour ces derniers, mais aussi la dynamique de transmission d'autres pathogènes à transmissions manuportée ou aéroportée.

8.3. Implications de santé publique

8.3.1 Comment agir pour limiter la transmission du VHC à l'hôpital ?

Dans nos travaux, nous avons proposé plusieurs interventions visant à réduire la transmission du VHC dans l'hôpital. Cependant, même si leur simulation est aisée informatiquement, leur mise en place en vie réelle peut poser des questions d'ordre éthique et la problématique de l'allocation de ressources limitées reste délicate. En pratique, plusieurs solutions, dont une seule a été étudiée dans nos travaux, pourraient être envisagées.

Dans un premier temps, une possibilité, étudiée par simulation à l'aide de notre modèle serait de conserver une réutilisation du matériel entre les patients en portant une attention particulière à désinfecter efficacement le matériel. Nos résultats montrent qu'avec une désinfection parfaite, dans les hôpitaux à ressources limitées, le nombre de nouveaux cas d'infections pourrait diminuer significativement. Néanmoins, ceci nécessiterait de respecter des règles strictes de désinfection, en particulier pour éviter une contamination similaire à celle qui est à l'origine de l'épidémie d'hépatite C en Egypte.

D'autre part, nous pourrions imaginer une intervention consistant à « marquer » (ce qui en pratique reviendrait à le mentionner sur leur dossier médical) certains patients détectés comme positifs à leur admission puis à leur attribuer en priorité, si le matériel n'était pas suffisant pour répondre aux besoins de l'hôpital, du matériel déjà réutilisé, étant donné qu'ils sont déjà infectés. Cela serait, pour des raisons éthiques évidentes, difficilement acceptable ; par les patients infectés, qui pourraient ne pas comprendre la décision de les négliger en leur affectant un matériel précédemment utilisé ; mais aussi par les soignants qui devraient accepter d'exposer les patients à d'autres types d'infections. En effet, de telles pratiques, même si elles s'avéraient bénéfiques pour le contrôle de la diffusion d'un pathogène

particulier, poseraient d'autres complications, notamment car on s'appliquerait ici à contrôler la propagation d'un pathogène unique et qu'il en existe un certain nombre d'autres transmissibles par le sang, qui pourraient être inoculés aux patients subissant des procédures incluant du matériel réutilisé.

Un troisième type d'intervention pourrait être mise en place, qui serait en réalité considérée comme une « non-intervention » ; celle-ci consisterait à simplement reporter les actes médicaux lorsque le matériel manque. C'est en pratique l'attitude adoptée par l'hôpital Ain Shams lorsque les soignants sont confrontés à une pénurie de matériel ; ceux-ci s'exposent à des punitions si cette règle n'est pas respectée. C'est une solution qui peut s'avérer efficace mais qui entraîne, dans le cas où le matériel est insuffisant, le report d'interventions hospitalières, ce qui pourrait avoir des conséquences à court ou moyen terme sur la qualité de vie, voire la survie des patients.

Parmi les différentes interventions présentées précédemment, seule la réutilisation du matériel sous condition de désinfection parfaite a pu être explorée grâce à notre modèle. Même si à première vue celle-ci semble idéale elle poserait deux problèmes majeurs, qui ne peuvent pas être pris en compte dans notre modèle actuellement. Le premier est logistique ; une telle intervention nécessiterait une réorganisation du système hospitalier et la mise en place d'un protocole précis de désinfection pour chacun des types d'équipements utilisés, notamment pour ceux qui ne sont pas à l'origine destinés à l'être. Le second est évidemment financier et imposerait une contrainte supplémentaire à l'hôpital qui peut ne pas avoir les moyens à court terme de mettre en place cette réorganisation ou de payer du matériel dédié à la désinfection, en particulier si l'acquisition d'équipements neufs en quantités suffisantes représente déjà un défi.

L'aspect financier de la mise en place de ce genre d'interventions n'a pas été étudié dans cette thèse, et constitue alors naturellement une perspective d'amélioration des analyses déjà réalisées. Ainsi, il serait indispensable, avant de penser à une implémentation en vie réelle, de coupler notre modèle à une approche cout-efficacité afin d'évaluer les couts associés à différentes interventions mais aussi les couts relatifs de celles-ci entre elles.

8.3.2 Quelle place pour la prévention en Egypte ? Quel rôle pour le gouvernement ?

Les travaux présentés dans cette thèse ont tenté de déterminer le risque d'infection au VHC au sein d'un hôpital égyptien, en se basant sur des données récoltées en 2017. Nous avons vu au début de cette thèse que le gouvernement égyptien a mis en place une stratégie agressive et rapide de dépistage et de traitement de la population, qui a pris un tournant majeur seulement 1 an après le recueil de ces données, en 2018. Il est important d'évoquer et de rappeler ici la particularité du contexte égyptien et l'efficacité avec laquelle le gouvernement a mis en place une telle campagne. Les taux de guérisons des traitements actuels sont extrêmement bons, même lorsque les infections en causes sont liées au génotype 4 (majoritaire en Egypte). D'autre part, dans le cas particulier de l'Egypte, le traitement est devenu très abordable depuis les négociations avec le laboratoire Gilead permettant un accès facilité avec des rabais de plus de 99% sur le prix des lignes de traitement, mais encore plus depuis l'installation sur le territoire Egyptien de laboratoires synthétisant des médicaments génériques, diminuant davantage les prix déjà très bas. L'apport de ce traitement massif de la population dans la réduction de la transmission du virus, en communauté ou à l'hôpital, est évidemment non négligeable, mais celui-ci ne peut pas constituer la seule voie de contrôle du VHC en Egypte. Il est évident que la part de patients admis à l'hôpital présentant une virémie positive a diminué depuis le traitement de plus de 1.3 millions de personnes. Néanmoins, il faut insister sur le fait qu'il est impossible, même dans le meilleur des scénarios, de traiter l'entièreté de la population (d'ailleurs, 20% de la population initialement éligible, soit 12 millions d'adultes, n'ont pas pu être dépistés) ; il subsiste alors un risque résiduel d'infection à l'échelle du territoire. De plus, les traitements utilisés ne préviennent pas de réinfections potentielles, en particulier, chez les personnes ayant des comportements à risque de manière répétée comme les utilisateurs de drogues injectables. Hassanin et al. (2021) évoquent notamment les insuffisances des programmes mises en place concernant la prévention primaire chez les utilisateurs de drogues et les travailleurs du sexe. De plus, il existe un risque résiduel de développer un CHC après traitement, bien que celui-ci soit réduit d'environ 75% (D'Ambrosio *et al.*, 2015). Enfin, il existerait potentiellement, selon plusieurs études, un risque de récurrence du CHC, même après traitement et guérison, bien qu'aucun consensus scientifique n'ait émergé à ce sujet jusqu'à aujourd'hui (Sapena *et al.*, 2019 ; Jean *et al.*, 2023).

D'autre part, la désorganisation hospitalière engendrée par l'arrivée de la Covid-19 a fait passer, au moins momentanément, la lutte contre ces infections au second plan. La campagne de dépistage de masse menée par le gouvernement étant antérieure à celle-ci, il n'est pas impossible que de nouvelles infections aient pu émerger et soient passées inaperçues, ayant un impact sur la qualité de vie des personnes infectées et sur l'efficacité des mesures mises en place à l'échelle nationale, néanmoins difficilement quantifiable.

Dans ce cadre la prise en charge de la problématique du VHC en Egypte doit aussi passer par mise en place de mesures préventives efficaces, afin de pérenniser les efforts fournis par le gouvernement égyptien. Les épidémies d'hépatite C se développant de manière extrêmement silencieuse, la prévention doit agir comme un traitement de fond afin de conserver des niveaux de prévalence et d'incidence bas à l'échelle nationale et régionale. Ces résultats mettent en avant de la nécessité de l'implication du gouvernement dans le financement des hôpitaux, et notamment que son implication dans le subventionnement de certains établissements moins dotés pourrait permettre de renouveler plus fréquemment le matériel médical ou alors de former encore plus efficacement le personnel médical, ce qui accélérerait encore les efforts d'éradication du VHC dans le pays.

9. Conclusion générale

Les travaux présentés dans cette thèse ont permis d'apporter une meilleure compréhension de la diffusion du VHC en milieu hospitalier, en particulier dans le contexte Egyptien. Ceux-ci ont aussi permis une mise à jour du risque d'infection lors de procédures hospitalières

L'originalité des résultats présentés ici réside dans le fait qu'ils ont été générés à l'aide du premier modèle individu-centré de transmission dynamique du VHC dans un hôpital mais sont difficilement comparables avec d'autres résultats de modélisation présent dans la littérature, de par leur caractère unique. Nos résultats ont montré plusieurs choses. Premièrement, le risque d'acquisition du VHC dans un hôpital universitaire Egyptien comme celui d'Ain Shams reste faible, même en prenant des données de prévalence de 2017. Dans les hôpitaux possédant moins de moyens et ayant une adhérence aux mesures de prévention (considérés comme étant du secteur privé) on prédit toujours des cas d'infections avec des niveaux d'incidence modérés. Dans le cas particulier de l'Egypte, certains des résultats présentés peuvent être en décalage avec la situation épidémiologique actuelle du pays puisque qu'elle a évolué de manière exceptionnelle ces 5 dernières années. Il est difficile d'extrapoler ces résultats à l'échelle nationale mais si l'hôpital ne semble pas constituer un lieu propice à la résurgence d'une nouvelle épidémie ces derniers montrent le potentiel de certains hôpitaux à entretenir la transmission du VHC. D'autres part, nous avons montré que des mesures de préventions simples pourraient avoir un impact sur celle-ci, notamment renforcer la vigilance sur la désinfection du matériel après utilisation sur des patients infectés ou dans des services à risque accru d'infection.

En menant d'autres études longitudinales complètes dans les hôpitaux publics ou les hôpitaux du secteur privé, il serait possible d'estimer plus précisément le risque d'infection pour les patients après la mise en place de la campagne de dépistage et de traitement en Egypte. En particulier, des informations supplémentaires à celles se trouvant dans l'étude Immhothep pourraient être récoltés afin d'informer les paramètres pour lesquels des valeurs arbitraires ont été fixées comme l'efficacité des mesures de désinfection ou la quantité de matériel se trouvant dans chacun des services. Par ailleurs, le couplage de notre modèle à des analyses

cout-efficacité pourrait orienter davantage sur les stratégies à adopter afin de réduire la transmission de certains pathogènes transmissibles par le sang dans les hôpitaux.

Il est important de souligner que la campagne mise en place par le gouvernement Egyptien, bien qu'imparfaite, a été un succès au vu du nombre de personnes traitées et guéries. Dans des contextes similaires à celui de l'Egyptien, la nécessité d'instaurer un traitement est indéniable si son cout est attractif. Cependant, la prévention doit occuper une place des plus importantes lors de l'instauration d'une campagne d'éradication du VHC. Dans un contexte hospitalier, celle-ci doit passer par un financement non négligeable de la formation du personnel soignant ou de la mise à disposition suffisante de matériel médical, en particulier dans les établissements de soin du secteur privé (généralement moins bien dotés). Il apparait que tant qu'un vaccin sûr et efficace contre le VHC n'est pas disponible, la lutte contre ce pathogène passe par la mise en place conjointe de traitements et de mesures de prévention efficaces dans les hôpitaux et en communauté.

Enfin, l'intérêt de nos travaux repose aussi sur la désinvisibilisation du risque lié au VHC (et au VHB) à l'hôpital. En effet, son mode de transmission particulier, et de sa faible incidence en milieu hospitalier peut conduire les praticiens à avoir des comportements à risque sans imaginer les conséquences sur sa transmission. Pouvoir chiffrer de manière concrète le nombre cas de contaminations en milieu de soin donne un poids plus important au potentiel du risque d'infection. Les outils présentés au sein de cette thèse, en particulier le modèle mathématique de transmission de pathogènes hématogènes dans un hôpital pourraient servir à étudier la diffusion de multiples pathogènes transmis par le sang. Il pourrait s'appliquer à la transmission d'hepacivirus hématogènes dans d'autres contextes mais pourrait aussi être utile pour comprendre la diffusion hospitalière d'autres pathogènes existants ou émergents, comme le virus Zika ou encore les prions, fréquemment associés à des événements de contaminations lors de transfusions sanguines (Wagner *et al.*, 2019 ; Salamat *et al.*, 2021).

Bibliographie

Abdel-Aziz F, Habib M, Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Gamil F, Madkour S, et al. Hepatitis C virus(HCV) infection in a community in the Nile delta: Population description and HCV prevalence. *Hepatology*. juill 2000;32(1):111-5.

Abdel-Razek W, Hassany M, El-Sayed MH, El-Serafy M, Doss W, Esmat G, et al. Hepatitis C Virus in Egypt: Interim Report From the World's Largest National Program. *Clinical Liver Disease*. déc 2019;14(6):203-6.

Aisyah DN, Shallcross L, Hully AJ, O'Brien A, Hayward A. Assessing hepatitis C spontaneous clearance and understanding associated factors-A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. juin 2018;25(6):680-98.

Akhtar S, Carpenter TE. Stochastic modelling of intra-household transmission of hepatitis C virus: Evidence for substantial non-sexual infection. *Journal of Infection*. févr 2013;66(2):179-83.

Alter H. Discovery of non-A, non-B hepatitis and identification of its etiology. *The American Journal of Medicine*. déc 1999;107(6):16-20.

Anwar WA, El Gaafary M, Girgis SA, Rafik M, Hussein WM, Sos D, et al. Hepatitis C virus infection and risk factors among patients and health-care workers of Ain Shams University hospitals, Cairo, Egypt. *Drummer HE, éditeur. PLoS ONE*. 8 févr 2021;16(2):e0246836.

Ayoub HH, Abu-Raddad LJ. Impact of treatment on hepatitis C virus transmission and incidence in Egypt: A case for treatment as prevention. *J Viral Hepat*. juin 2017;24(6):486-95.

Ayoub HH, Chemaitelly H, Kouyoumjian SP, Abu-Raddad LJ. Characterizing the historical role of parenteral antischistosomal therapy in hepatitis C virus transmission in Egypt. *International Journal of Epidemiology*. 1 juin 2020;49(3):798-809.

Ayoub HH, Chemaitelly H, Omori R, Abu-Raddad LJ. Hepatitis C virus infection spontaneous clearance: Has it been underestimated? *International Journal of Infectious Diseases*. oct 2018;75:60-6.

Bacaër N. *A Short History of Mathematical Population Dynamics* [Internet]. London: Springer London; 2011 [cité 13 août 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-0-85729-115-8>

Benova L, Awad SF, Miller FD, Abu-Raddad LJ. Estimation of hepatitis C virus infections resulting from vertical transmission in Egypt. *Hepatology*. mars 2015;61(3):834-42.

Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 15 sept 2014;59(6):765-73.

Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, Estes C, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *Journal of Hepatology*. janv 2021;74(1):31-6.

Blach S, Terrault NA, Tacke F, Gamkrelidze I, Craxi A, Tanaka J, et al. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. mai 2022;7(5):396-415.

Boraik A, Fyala A, Abdelmonem M, Shedid M, Naguib S, Mohamed A. Hepatitis C Virus (HCV) Transmitted Transfusion Risk Among β -Thalassemia Patients in Egypt. *American Journal of Clinical Pathology*. 11 sept 2019;152(Supplement_1):S107-8.

Brandão P, De Luna TDDC, Bazilio TR, Ching Lam S, Góes FGB, Ávila FMVP. Cumprimento das medidas de precauções-padrão por profissionais de saúde: comparação entre dois hospitais. *Enf Global*. 1 janv 2022;21(1):1-42.

Breban R, Arafa N, Leroy S, Mostafa A, Bakr I, Tondeur L, et al. Effect of preventive and curative interventions on hepatitis C virus transmission in Egypt (ANRS 1211): a modelling study. *The Lancet Global Health*. sept 2014;2(9):e541-9.

Caminada S, Mele A, Ferrigno L, Alfonsi V, Crateri S, Iantosca G, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to invasive procedures in Italy: SEIEVA surveillance 2000-2021. *Journal of Hepatology*. juill 2023;79(1):61-8.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare-Associated Hepatitis B and C Outbreaks (≥ 2 cases) Reported to the CDC 2008-2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/pdfs/HealthcareInvestigationTable.pdf>

Chauveau Ph. Epidemiology of hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 janv 1996;11(supp4):39-41.

Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Dhersin JS, Yazdanpanah Y. Dynamic modelling of hepatitis C virus transmission among people who inject drugs: a methodological review. *J Viral Hepat*. mars 2015;22(3):213-29.

Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Mabileau G, Dhersin JS, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interventions targeting harm reduction and chronic hepatitis C cascade of care in people who inject drugs: The case of France. *J Viral Hepat*. oct 2018;25(10):1197-207.

Crowley D, Van Hout MC, Lambert JS, Kelly E, Murphy C, Cullen W. Barriers and facilitators to hepatitis C (HCV) screening and treatment—a description of prisoners' perspective. *Harm Reduct J*. déc 2018;15(1):62.

D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. *IJMS*. 19 août 2015;16(8):19698-712.

Darwish MA, Edelman R, Rao MR, Constantine NT, Raouf TA, Rushdy P. Risk Factors Associated with a High Seroprevalence of Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Blood Donors. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 oct 1993;49(4):440-7.

De Villiers M. The role of technology in mathematical modelling. *Pythagoras*. déc 1994;35:34-42.

de Torres M, Poynard T. Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2003;2(1):5-11.

Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *The Lancet Global Health*. déc 2017;5(12):e1192-207.

Desta M, Ayenew T, Sitotaw N, Tegegne N, Dires M, Getie M. Knowledge, practice and associated factors of infection prevention among healthcare workers in Debre Markos referral hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Health Serv Res*. déc 2018;18(1):465.

Dhiman RK, Premkumar M. Hepatitis C Virus Elimination by 2030: Conquering Mount Improbable. *Clinical Liver Disease*. déc 2020;16(6):254-61.

Di Bella S, Riccardi N, Giacobbe DR, Luzzati R. History of schistosomiasis (bilharziasis) in humans: from Egyptian medical papyri to molecular biology on mummies. *Pathogens and Global Health*. 4 juill 2018;112(5):268-73.

Di Marco L, La Mantia C, Di Marco V. Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination. *Viruses*. 28 févr 2022;14(3):505.

Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE, Yawn DH, McAllister HA, et al. The Declining Risk of Post-Transfusion Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 6 août 1992;327(6):369-73.

Edelman R, Rao MR, Constantine NT, Raouf TA, Rushdy P, Darwish MA. Risk Factors Associated with a High Seroprevalence of Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Blood Donors. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 oct 1993;49(4):440-7.

Egypt's Ministry of Health and Population (MOHP). Plan of Action for the Prevention, Care & Treatment of Viral Hepatitis, Egypt 2014-2018 [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.emro.who.int/images/stories/egypt/VH_Plan_of_Action_FINAL_PRINT1.pdf

El Kassas M, Funk AL, Salaheldin M, Shimakawa Y, Eltabbakh M, Jean K, et al. Increased recurrence rates of hepatocellular carcinoma after DAA therapy in a hepatitis C-infected Egyptian cohort: A comparative analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. juin 2018;25(6):623-30.

Elgharably A, Gomaa AI, Crossey MME, Norsworthy PJ, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C in Egypt – past, present, and future. *IJGM*. déc 2016;Volume 10:1-6.

El-Ghazzawi E, Drew L, Hamdy L, El-Sherbini E, Sadek S el-D., Saleh E. Intravenous drug addicts: a high risk group for infection with human immunodeficiency virus, hepatitis viruses, cytomegalo virus and bacterial infections in Alexandria Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*. 1995;70(1-2):127-50.

El-Ghitany EM, Abdel Wahab MM, Abd El-Wahab EW, Hassouna S, Farghaly AG. A comprehensive hepatitis C virus risk factors meta-analysis (1989-2013); Do they differ in Egypt? *Liver Int*. févr 2015;35(2):489-501.

Elghitany I. Hepatitis C Virus Infection in Egypt: Current Situation and Future Perspective. *Journal of High Institute of Public Health*. 1 avr 2019;49(1):1-9.

El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. juill 2016;64(1):130-7.

Elsisi GH, Aburawash A, Waked E. Cost-Effectiveness Analysis of New HCV Treatments in Egyptian Cirrhotic and Non-Cirrhotic Patients: A Societal Perspective. *Value in Health Regional Issues*. sept 2017;13:7-15.

Ezzat S, Gamkrelidze I, Osman A, Gomaa A, Roushdy A, Esmat G, et al. Impacts of the Egyptian national screening and treatment programme for viral hepatitis C: A cost-effectiveness model. *Liver International*. juill 2023;43(7):1417-26.

Feldman EB, Balise R, Schiff E, Whitehead N, Thomas E. Barriers to Hepatitis C Screening in a Minority Population: A Comparison of Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Screening Rates at a Community STD Clinic in Miami, Florida. *J Community Health*. oct 2017;42(5):921-5.

Forni D, Cagliani R, Pontremoli C, Pozzoli U, Vertemara J, De Gioia L, et al. Evolutionary Analysis Provides Insight Into the Origin and Adaptation of HCV. *Front Microbiol*. 1 mai 2018;9:854.

Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *The Lancet*. mars 2000;355(9207):887-91.

Gańczak M, Szczeniowski A, Jurewicz A, Karakiewicz B, Szych Z. [Model-based estimates of the risk of HCV transmission from infected patients to gynaecologic and obstetric staff]. *Przeegl Epidemiol*. 2012;66(3):437-43.

Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. nov 2014;61(1):S45-57.

Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat Rev Microbiol*. juin 2008;6(6):477-87.

Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology*. déc 1997;26(S3):43S-47S

Guerra J, Garenne M, Mohamed MK, Fontanet A. HCV burden of infection in Egypt: results from a nationwide survey: HCV burden of infection in Egypt. *Journal of Viral Hepatitis*. août 2012;19(8):560-7.

Harris M, Rhodes T. Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs: a review mapping the role of social factors. *Harm Reduct J*. 2013;10(1):7.

Hashim A, Almahdi F, Albaba EA, Barkia O, Alkasam R, Almahmoud A, et al. Efficacy of DAAs in the Treatment of Chronic HCV: Real-World Data from the Private Health-Care Sector of the Kingdom of Saudi Arabia: JEGH. 2020;10(2):178.

Hassanin A, Kamel S, Waked I, Fort M. Egypt's Ambitious Strategy to Eliminate Hepatitis C Virus: A Case Study. Glob Health Sci Pract. 31 mars 2021;9(1):187-200.

Hawsawi NM, Saber T, Salama HM, Fouad WS, Hagag HM, Alhuthali HM, et al. Genotypes of Hepatitis C Virus and Efficacy of Direct-Acting Antiviral Drugs among Chronic Hepatitis C Patients in a Tertiary Care Hospital. TropicalMed. 30 janv 2023;8(2):92.

Heiza M, Elmola K, Salama B. Unsafe Practices Associated with HCV Infection Among Adults: A Case Control Study. Int J Prev Med. 2021;12:60.

Henderson DK. Managing Occupational Risks for Hepatitis C Transmission in the Health Care Setting. Clin Microbiol Rev. juill 2003;16(3):546-68.

Henriot P, Anwar W, El Gaafary M, Abdo S, Rafik M, Hussein W, et al. Preventing iatrogenic HCV infection: A quantitative risk assessment based on observational data in an Egyptian hospital [Internet]. *Medrxiv*; 2022 juill [cité 13 août 2023]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.07.22.22277938>

Henriot P, Castry M, Luong Nguyen LB, Shimakawa Y, Jean K, Temime L. Meta-analysis: risk of hepatitis C virus infection associated with hospital-based invasive procedures. Aliment Pharmacol Ther. août 2022;56(4):558-69.

Henry B. Drug pricing & challenges to hepatitis c treatment access. J Health Biomed Law. sept 2018;14:265-83.

Himmelsbach K, Mueller S, Kress J, Fiedler SA, Miskey C, Ivics Z, et al. Second hepatitis C virus transmission by blood components since introduction of mandatory NAT screening in Germany. Transfusion. févr 2023;63(2):339-47.

Hornbeck T, Naylor D, Segre AM, Thomas G, Herman T, Polgreen PM. Using Sensor Networks to Study the Effect of Peripartetic Healthcare Workers on the Spread of Hospital-Associated Infections. *Journal of Infectious Diseases*. 15 nov 2012;206(10):1549-57.

Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver International*. janv 2009;29:82-8.

Iwasaki M, Kanda D, Toyoda M, Yuasa K, Hashimoto Y, Takagi H, et al. Absence of specific symptoms in chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology*. 1 sept 2002;37(9):709-16.

Huang K-H, Lo Y-C, Huang H-L, Huang P-C. An Outbreak of Hepatitis C Virus Infections in a Hospital Hemodialysis Unit, Taiwan, 2020. *Epidemiology Bulletin*. 25 juill 2023;39(14).

Jakupi X, Mlakar J, Lunar MM, Seme K, Rudhani I, Raka L, et al. A very high prevalence of hepatitis C virus infection among patients undergoing hemodialysis in Kosovo: a nationwide study. *BMC Nephrol*. déc 2018;19(1):304.

Jean K, Tawheed A, Luong Nguyen LB, Heikal T, Eldaly U, Elhadidy N, et al. Changes in Presentation, Treatment, and Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma in Damietta, Egypt, 2007–2019: A Retrospective Monocentric Cohort Study. *JHC*. janv 2023;Volume 10:99-111.

Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *Pharmacoeconomics*. mai 2011;29(5):371-86.

Joshi SN. Hepatitis C screening. *Ochsner J*. 2014;14(4):664-8.

Kamal E, Asem N, Hassany M, Elshishiney G, Abdel-Razek W, Said H, et al. Nationwide hepatitis C virus screening and treatment of adolescents in Egyptian schools. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. juill 2022;7(7):658-65.

Kamel MoamenaA, Ghaffar YasinA, Wasef MonaA, Wright M, Clark LarryC, Miller FD. High HCV prevalence in Egyptian blood donors. *The Lancet*. août 1992;340(8816):427.

Kandeel A, Genedy M, El-Refai S, Funk AL, Fontanet A, Talaat M. The prevalence of hepatitis C virus infection in Egypt 2015: implications for future policy on prevention and treatment. *Liver Int.* janv 2017;37(1):45-53.

Kato N. Genome of Human Hepatitis C Virus (HCV): Gene Organization, Sequence Diversity, and Variation. *Microbial & Comparative Genomics.* janv 2000;5(3):129-51.

Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc Lond A.* août 1927;115(772):700-21.

Kermode M. Healthcare worker safety is a pre-requisite for injection safety in developing countries. *International Journal of Infectious Diseases.* nov 2004;8(6):325-7.

Kerollos KMN, El-Ameen HA, El Wahed LA, Azoz NMA. Prevalence and seroconversion of hepatitis C among hemodialysis patients in Assiut governorate, Egypt. *Egypt J Intern Med.* déc 2020;32(1):2.

Kim SY, Goldie SJ. Cost-Effectiveness Analyses of Vaccination Programmes: A Focused Review of Modelling Approaches. *PharmacoEconomics.* 2008;26(3):191-215.

Kouyoumjian SP, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Characterizing hepatitis C virus epidemiology in Egypt: systematic reviews, meta-analyses, and meta-regressions. *Sci Rep.* 26 janv 2018;8(1):1661.

Kretzschmar M, Gabriela M. Gomes M, Coutinho RA, Koopman JS. Unlocking pathogen genotyping information for public health by mathematical modeling. *Trends in Microbiology.* sept 2010;18(9):406-12.

Kretzschmar M, Wallinga J. Mathematical Models in Infectious Disease Epidemiology. In: Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K, éditeurs. *Modern Infectious Disease Epidemiology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2009 [cité 27 sept 2023]. p. 209-21. (Statistics for Biology and Health). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-93835-6_12

Laporte F, Tap G, Jaafar A, Saune-Sandres K, Kamar N, Rostaing L, et al. Mathematical modeling of hepatitis C virus transmission in hemodialysis. *American Journal of Infection Control*. juin 2009;37(5):403-7.

Lesnard L, de Saint Pol T. Introduction aux méthodes d'appariement optimal (Optimal Matching Analysis). *Bulletin de méthodologie sociologique*. 2006;90:5-25.

Li HC. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *WJH*. 2015;7(10):1377.

Lim SH, Lee S, Lee YB, Lee CH, Lee JW, Lee SH, et al. Increased prevalence of transfusion-transmitted diseases among people with tattoos: A systematic review and meta-analysis. Khan MR, éditeur. *PLoS ONE*. 27 janv 2022;17(1):e0262990.

Lin MV, Chung R. Recent FDA approval of sofosbuvir and simeprevir. Implications for current HCV treatment: Interaction of Antiviral Agents with HCV. *Clinical Liver Disease*. mars 2014;3(3):65-8.

Lot F, Delarocque-Astagneau E, Thiers V, Bernet C, Rimlinger F, Desenclos JC, et al. Hepatitis C Virus Transmission From a Healthcare Worker to a Patient. *Infect Control Hosp Epidemiol*. févr 2007;28(2):227-9.

Madhavan A, Sachu A, Balakrishnan AK, Vasudevan A, Balakrishnan S, Vasudevapanicker J. Prevalence of hepatitis C among haemodialysis patients in a tertiary care hospital in South India. *IJM* [Internet]. 30 déc 2020 [cité 13 août 2023]; Disponible sur: <https://ec2-18-184-16-47.eu-central-1.compute.amazonaws.com/index.php/IJM/article/view/5041>

Maegraith BG. Treatment of bilharziasis in Egypt, UAR. 1964.

Manning L, Soon JM. Mechanisms for assessing food safety risk. *British Food Journal*. 15 mars 2013;115(3):460-84.

Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2022;19(8):533-50.

Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juill 2018;15(7):412-24.

Mata-Marín JA, De Pablos-Leal AA, Mauss S, Arroyo-Anduiza CI, Rodríguez-Evaristo MS, Uribe-Noguéz LA, et al. Risk factors for HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men in México. Siegel MO, éditeur. *PLoS ONE*. 15 juill 2022;17(7):e0269977.

Maucort-Boulch D, De Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide: Liver cancer attributable to hepatitis viruses worldwide. *Int J Cancer*. 15 juin 2018;142(12):2471-7.

McCaughan GW. Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection. *Gut*. 1 mars 2004;53(3):318-21.

Miller FD, Abu-Raddad LJ. Evidence of intense ongoing endemic transmission of hepatitis C virus in Egypt. *Proc Natl Acad Sci USA*. 17 août 2010;107(33):14757-62.

Médecins du Monde and Treatment Action Group. MapCrowd: online global data on hepatitis C; 2023. Disponible sur : <https://mapcrowd.org/>.

Millman AJ, Nelson NP, Vellozzi C. Hepatitis C: Review of the Epidemiology, Clinical Care, and Continued Challenges in the Direct-Acting Antiviral Era. *Curr Epidemiol Rep*. juin 2017;4(2):174-85.

Moftah FM. Integration of blood transfusion services into National Health System, Egypt, experience. *ISBT Science Series*. mars 2009;4(1):124-8.

Mohamed AA. Hepatitis C virus: A global view. *WJH*. 2015;7(26):2676.

Mohammed H, Eshetie A, Melese D. Prevalence of hepatitis B virus and associated risk factors among adults patients at Dessie referral and Kemise general hospitals in northeastern Ethiopia. *Health Science Reports*. mai 2022;5(3):e659.

Mohd Suan MA, Said SM, Lim PY, Azman AZF, Abu Hassan MR. Risk factors for hepatitis C infection among adult patients in Kedah state, Malaysia: A case–control study. Blackard J, éditeur. *PLoS ONE*. 29 oct 2019;14(10):e0224459.

Mohsen A, Bernier A, LeFouler L, Delarocque-Astagneau E, El-Daly M, El-Kafrawy S, et al. Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C. *Trop Med Int Health*. janv 2015;20(1):89-97.

Moneim IA, Mosa GA. Modelling the Hepatitis C with Different Types of Virus Genome. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2006;7(1):3-13.

Mostafa A, Shimakawa Y, Medhat A, Mikhail NN, Chesnais CB, Arafa N, et al. Excess mortality rate associated with hepatitis C virus infection: A community-based cohort study in rural Egypt. *Journal of Hepatology*. juin 2016;64(6):1240-6.

Mueller N, Anderle R, Brachowicz N, Graziadei H, Lloyd SJ, De Sampaio Morais G, et al. Model Choice for Quantitative Health Impact Assessment and Modelling: An Expert Consultation and Narrative Literature Review. *Int J Health Policy Manag*. 30 janv 2023;1.

Obach D, Deuffic-Burban S, Esmat G, Anwar WA, Dewedar S, Canva V, et al. Effectiveness and Cost-effectiveness of Immediate Versus Delayed Treatment of Hepatitis C Virus–Infected Patients in a Country With Limited Resources: The Case of Egypt. *Clinical Infectious Diseases*. 15 avr 2014;58(8):1064-71.

Pace NR, Sapp J, Goldenfeld N. Phylogeny and beyond: Scientific, historical, and conceptual significance of the first tree of life. *Proc Natl Acad Sci USA*. 24 janv 2012;109(4):1011-8.

Paez Jimenez A, Mohamed MK, Sharaf Eldin N, Abou Seif H, El Aidi S, Sultan Y, et al. Injection Drug Use Is a Risk Factor for HCV Infection in Urban Egypt. Baylis M, éditeur. PLoS ONE. 28 sept 2009;4(9):e7193.

Parsons G. Hepatitis C: epidemiology, transmission and presentation. Prescriber. juin 2022;33(6):20-3.

Pfaender S, Brown RJ, Pietschmann T, Steinmann E. Natural reservoirs for homologs of hepatitis C virus. Emerging Microbes & Infections. janv 2014;3(1):1-9.

Pollack HA. Cost-effectiveness of Harm Reduction in Preventing Hepatitis C among Injection Drug Users. Med Decis Making. oct 2001;21(5):357-67.

Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. juill 2002;9(4):295-303.

Raab M, Struffolino E. Sequence analysis. Los Angeles: SAGE; 2023. 171 p. (Quantitative applications in the social sciences).

Radi S. Débats de presse, scandale et mise en place d'une politique de prévention. A propos de l'hépatite C en Egypte. [Internet]. 2006 [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.sciencespo.fr/ceri/sites/sciencespo.fr/ceri/files/art_sr_0.pdf

Radi S. L'hépatite C et les défaillances du système égyptien de santé public. Égypte/Monde arabe. 2007;4:127-45.

Rinaldi L, Perrella A, Guarino M, De Luca M, Piai G, Coppola N, et al. Incidence and risk factors of early HCC occurrence in HCV patients treated with direct acting antivirals: a prospective multicentre study. J Transl Med. déc 2019;17(1):292.

Rosen HR. Acquisition of hepatitis C by a conjunctival splash. American Journal of Infection Control. juin 1997;25(3):242-7.

Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Risk of Hepatitis C Transmission From Infected Medical Staff to Patients: Model-Based Calculations for Surgical Settings. *Arch Intern Med.* 14 août 2000;160(15):2313.

Saeed AA, Fairclough D, Al-Admawi AM, Bacchus R, Al-Raseed AM, Waller DK. High Prevalence of HCV-Antibody Among Egyptian Blood Donors. *Ann Saudi Med.* sept 1991;11(5):591-2.

Salamat MKF, Blanco ARA, McCutcheon S, Tan KBC, Stewart P, Brown H, et al. Preclinical transmission of prions by blood transfusion is influenced by donor genotype and route of infection. *Bartz JC, éditeur. PLoS Pathog.* 18 févr 2021;17(2):e1009276.

Salari N, Kazeminia M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease.* mars 2022;46:102255.

Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* mars 2022;71(3):593-604.

Selvarajah S, Busch MP. Transfusion transmission of HCV, a long but successful road map to safety. *Antivir Ther.* 2012;17(7 Pt B):1423-9.

Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Easterbrook P. Reduced incidence of hepatitis C in 9 villages in rural Egypt: Progress towards national elimination goals. *Journal of Hepatology.* févr 2021;74(2):303-11.

Shore RE, Iyer V, Altshuler B, Pasternack BS. Use of human data in quantitative risk assessment of carcinogens: Impact on epidemiologic practice and the regulatory process. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* avr 1992;15:180-221.

Sikora C, Chandran AU, Joffe AM, Johnson D, Johnson M. Population Risk of Syringe Reuse: Estimating the Probability of Transmitting Bloodborne Disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* juill 2010;31(7):748-54.

Simmonds P. The Origin of Hepatitis C Virus. In: Bartenschlager R, éditeur. Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 12 août 2023]. p. 1-15. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-27340-7_1

Singh J, Stoitsova S, Zakrzewska K, Henszel L, Rosińska M, Duffell E. Healthcare-associated hepatitis B and C transmission to patients in the EU/EEA and UK: a systematic review of reported outbreaks between 2006 and 2021. BMC Public Health. 3 déc 2022;22(1):2260.

Sosa-Jurado F, Palencia-Lara R, Xicoténcatl-Grijalva C, Bernal-Soto M, Montiel-Jarquín Á, Ibarra-Pichardo Y, et al. Donated Blood Screening for HIV, HCV and HBV by ID-NAT and the Residual Risk of Iatrogenic Transmission in a Tertiary Care Hospital Blood Bank in Puebla, Mexico. Viruses. 6 juin 2023;15(6):1331.

Strickland GT. Liver disease in Egypt: Hepatitis C superseded schistosomiasis as a result of iatrogenic and biological factors. Hepatology. mai 2006;43(5):915-22.

Struthers A. From schistosomiasis to hepatitis C: the spread of HCV in Egypt. MJoTa. 2007;1(3):213-21.

Studer M. WeightedCluster Library Manual: A practical guide to creating typologies of trajectories in the social sciences with R. 2013 [cité 21 août 2023]; Disponible sur: <https://www.centre-lives.ch/fr/bibcite/reference/84>

Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. avr 2011;8(4):212-23.

Tan E. Sample Collection System for DNA Analysis of Forensic Evidence: Towards Practical, Fully-Integrated STR Analysis [Internet]. 2010. Disponible sur: <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/sample-collection-system-dna-analysis-forensic-evidence-towards>

Tatar M, Keeshin SW, Mailliard M, Wilson FA. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Hepatitis C Virus Screening in the United States. *JAMA Netw Open*. 3 sept 2020;3(9):e2015756.

Thorburn D. Risk of hepatitis C virus transmission from patients to surgeons: model based on an unlinked anonymous study of hepatitis C virus prevalence in hospital patients in Glasgow. *Gut*. 1 sept 2003;52(9):1333-8.

Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG, et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. juin 2019;4(6):435-44.

Van Der Poel CL. Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks. *Journal of Hepatology*. janv 1999;31:101-6.

Vázquez-Morón S, Ardizzone Jiménez B, Jiménez-Sousa MA, Bellón JM, Ryan P, Resino S. Evaluation of the diagnostic accuracy of laboratory-based screening for hepatitis C in dried blood spot samples: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 13 mai 2019;9(1):7316.

Vickerman P, Hickman M, Judd A. Modelling the impact on Hepatitis C transmission of reducing syringe sharing: London case study. *International Journal of Epidemiology*. avr 2007;36(2):396-405.

Wagner SJ, Leiby DA, Roback JD. Existing and Emerging Blood-Borne Pathogens. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. oct 2019;33(5):739-48.

Waked I, Doss W, El-Sayed MH, Estes C, Razavi H, Shiha G, et al. The current and future disease burden of chronic hepatitis C virus infection in Egypt. *Arab Journal of Gastroenterology*. juin 2014;15(2):45-52.

Waked I, Esmat G, Elsharkawy A, El-Serafy M, Abdel-Razek W, Ghalab R, et al. Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt. *N Engl J Med*. 19 mars 2020;382(12):1166-74.

World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cité 27 sept 2023]. 84 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/273174>

World Health Organization. Hepatitis C fact sheets [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Woyesa SB, Amente KD. Hepatitis C Virus Dynamic Transmission Models Among People Who Inject Drugs. *IDR*. févr 2023;Volume 16:1061-8.

Wu J-R, Lin C-W, Wang J-T, Lee T-F. Investigation of Acute Hepatitis C Outbreak in A Hospital in Southern Taiwan, 2017. *Epidemiology Bulletin*. 14 avr 2020;36(7).

Yang Y, Wu FP, Wang WJ, Shi JJ, Li YP, Zhang X, et al. Real life efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for treatment of patients infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2 and 3 in northwest China. *WJG*. 28 nov 2019;25(44):6551-60.

Yazdanpanah Y, Boëlle PY, Carrat F, Guiguet M, Abiteboul D, Valleron AJ. Risk of hepatitis C virus transmission to surgeons and nurses from infected patients: model-based estimates in France. *Journal of Hepatology*. mai 1999;30(5):765-9.

Zeng H, Li L, Hou Z, Zhang Y, Tang Z, Liu S. Direct-acting Antiviral in the Treatment of Chronic Hepatitis C: Bonuses and Challenges. *Int J Med Sci*. 2020;17(7):892-902.