

## HEPATITE VIRALE C ET GROSSESSE

### HEPATITIS C AND PREGNANCY

ARFAOUI DALEND A<sup>1</sup>, FKI H MERIEM<sup>2</sup>, HAFSA ALAA EDDINE<sup>2</sup>, KAABIA NAOUFEL<sup>3</sup>

1- Service de Gastroentérologie. CHU Sahloul – Sousse

2-Service de Gynécologie. CHU Farhat Hached- Sousse

3-Service de Maladies Infectieuses, Unité de Recherche 04/UR/08-21 CHU Farhat Hached- Sousse

#### Correspondance

Arfaoui Dalenda

Service de Gastroentérologie. CHU Sahloul – Sousse

Téléphone : 98 455 398

E-mail : arfaouidalenda@yahoo.fr

---

#### RESUME :

La transmission verticale du virus de l'hépatite C (VHC) représente une source de contamination par le VHC chez l'enfant. Le but de ce travail est d'analyser à travers une revue de la littérature, les caractéristiques et les particularités de l'hépatite virale C chez la femme enceinte et le nouveau né.

La transmission maternofoetale du VHC *in utero* est possible mais survient le plus souvent au cours de l'accouchement du fait d'une forte transmission du VHC par voie sanguine. L'intensité de la charge virale maternelle et la co-infection pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont des facteurs de risque démontrés pour lesquels la voie d'accouchement doit être discutée même s'il n'existe pas, pour le moment, de recommandations. Parmi les facteurs de risque obstétricaux, les données de la littérature ne permettent pas actuellement de conclure au bénéfice de la césarienne dans le but de diminuer le risque de transmission, cependant les situations obstétricales à haut risque de contact sanguin entre la parturiente et le foetus doivent être prises en compte et si possible évitées.

**Mots clés :** ARN - VHC – Transmission verticale – Coinfection VIH – Grossesse – Accouchement.

#### SUMMARY :

Mother-to-child transmission of hepatitis C virus (HCV) is a route of HCV infection among children. The aim of this literature review was to determine the characteristics of hepatitis viral C in pregnant women and neonates.

Mother-to-child transmission of HCV is possible *in utero* but the highest risk of infection is during delivery because of an important blood transmission of hepatitis C virus. Mothers with high viral loads and HIV co-infection are documented to have risk factors for vertical transmission of HCV. Thus, the mode of delivery must be discussed even if there are no specific recommendations currently. Among obstetrical risk factors, literature data fails to demonstrate a benefit of Caesarean section delivery to reduce vertical transmission of HCV. However, obstetrical situations with a high risk of blood contact between mother and fetus must be considered and if possible avoided.

**Keywords :** HCV - RNA – Vertical transmission – HIV co-infection – Pregnancy – Delivery.

## INTRODUCTION

La prévalence d'anticorps anti-VHC chez les femmes enceintes est identique à celle de la population générale, elle varie entre 0,3 à 3,9% en fonction des régions [1,2]. Parmi les femmes infectées par le VHC, 70 à 80% sont virémiques (ARN du VHC positive) [3, 4, 5]. La réalisation des tests sérologiques systématiques ayant réduit la fréquence de transmission parentérale du VHC, la transmission maternofoetale ou transmission verticale pourrait dans les années à venir constituer la principale source de contamination chez l'enfant, posant un véritable problème de santé publique. L'objectif de cette étude est d'analyser à travers une revue de la littérature, les caractéristiques et les particularités de l'hépatite virale C chez la femme enceinte et le nouveau né.

## METHODES

Nous avons procédé à une revue de la littérature à travers l'interrogation de la base de données MEDLINE en utilisant une requête documentaire combinant par l'opérateur booléen (AND) les mots clés (MeSH) suivants : « HCV-RNA » ; « Vertical transmission » ; « HIV co-infection » ; « Pregnancy » ; « Delivery ». Nous avons inclus les articles en langue française ou anglaise. Cette requête a permis de retrouver 908 articles à la date du 30 décembre 2008. En appliquant les limites suivantes : mot clé majeur (MeSH Major Topic), langue française ou anglaise, article de type « Review », Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial et publié durant les 12 dernières années et en texte intégral et gratuit, nous avons retenu 58 articles qui ont fait l'objet de cette synthèse bibliographique.

### Données épidémiologiques

La transfusion reste le mode principal de contamination, cependant la réalisation systématique des tests sérologiques chez les donneurs de sang a réduit considérablement ce mode de transmission. L'usage des drogues, le tatouage et le piercing constituent actuellement les principaux modes de contamination du VHC en général et en particulier chez la femme en âge de procréer [1, 2]. Suivant les recommandations de la conférence de consensus européenne, il n'est pas envisageable d'instaurer un dépistage systématique des anticorps anti-VHC chez toutes femmes enceintes [6]. Toutefois, celui-ci devra être proposé aux femmes ayant des facteurs de risque. De même, il pourra être proposé aux femmes enceintes originaires de zones endémiques (Afrique sub-saharienne, Asie) et aux femmes séropositives pour le VIH. La détection au cours de

la grossesse des anticorps anti-VHC doit faire rechercher la présence de l'ARN du VHC dans le sérum [6]. En cas de mise en évidence d'une infection par le VHC une information précise doit être donnée à la patiente sur les risques de transmission maternofoetale, sur l'allaitement et sur la possibilité d'un traitement antiviral après l'accouchement.

L'interaction entre grossesse et VHC comporte deux volets : d'une part l'influence de la grossesse sur l'évolution de l'hépatite C et, d'autre part, l'influence du VHC sur le déroulement de la grossesse.

### Influence de la grossesse sur l'hépatite C

Bien que l'hépatite C ne constitue certainement pas une contre-indication à la grossesse [6], celle-ci pourrait induire une aggravation de l'hépatopathie en post partum. En effet, les modifications de l'immunité maternelle avec une période d'immunotolérance au cours de la grossesse suivie d'un effet rebond immunitaire au cours de la période du post partum expliquent les modifications biologiques et virologiques observées. Chez les femmes virémiques ayant une élévation de l'activité des transaminases (ALAT) avant la grossesse, on observe une diminution progressive de l'activité des ALAT avec une normalisation au troisième trimestre dans 80% à 90% des cas [7-10]. Cependant, la charge virale augmente pour devenir maximale au troisième trimestre [7-9]. Après l'accouchement, on observe une augmentation de l'activité sérique de l'ALAT avec retour de la charge virale à des concentrations équivalentes à celles mesurées avant la grossesse (figure 1). De même, il a été constaté une aggravation des lésions histologiques aussi bien nécrotico-inflammatoires que les lésions de fibroses après l'accouchement [7].

### Influence de l'hépatite C sur le déroulement de la grossesse

Chez les femmes enceintes ayant une hépatite chronique C, il n'a pas été rapporté de morbidité ou de mortalité accrue. Le déroulement de la grossesse et celui de l'accouchement sont en règle normaux. Le risque de fausses couches spontanées ou de grossesses extra-utérines chez les femmes ayant une sérologie VHC positive n'est pas différent par rapport aux femmes ayant une sérologie VHC négative (6,7% versus 8,8 % respectivement) [11]. Il n'a pas été rapporté d'excès de prématurité ni de mortalité périnatale quel que soit le statut VHC de l'enfant. De même, la fréquence d'accouchement par césarienne et le terme moyen de la grossesse ne sont pas différents de ceux de l'ensemble des grossesses

[9-12]. Cependant, dans une étude cas témoins récente [13] ayant inclus 506 parturientes VHC (+) versus 2022 parturientes VHC (-) dont 1439 utilisaient des drogues, la comparaison des enfants nés de mères VHC (-) par rapport aux enfants nés de mères VHC (+) a montré que ces derniers avaient un poids de naissance plus faible, un taux de prématurité plus élevé et une durée de séjour en unité de soins intensifs plus prolongée. Dans la même étude, les mères VHC (+) avec un excès de poids avaient plus de risque de développer un diabète gestationnel. Une autre étude [14] a signalé la fréquence de la rupture prématurée de la membrane chez les mères virémiques. En effet, les lésions de vascularite causées par l'infection à VHC au niveau du placenta pourraient expliquer le retard de croissance et le risque important de complications au cours de l'accouchement [15].

### Transmission maternofoetale

La transmission du VHC de la mère à son nouveau-né a été bien établie par les études virologiques montrant une parfaite homologie des séquences virales entre virus de la mère et celui de l'enfant. Elle n'a été rapportée que chez des enfants nés de mères ayant une charge virale VHC détectable dans leur sérum [16-18].

Le pourcentage de transmission varie selon les études de 0% à 10% ; il est en moyenne de 5% en Europe, chez les femmes mono-infectées par le VHC [9, 16, 17].

Classiquement, la transmission a lieu pendant la période périnatale, au cours de l'accouchement à l'occasion d'échanges sanguins placentaires induits par des contractions utérines ou lors du passage dans la filière génitale, le fœtus étant en contact avec le sang et les sécrétions vaginales maternelles. Si la présence du VHC dans les sécrétions vaginales maternelles soit inconstante et faible [19-22], la transmission du VHC par voie sanguine joue probablement un rôle important dans la contamination verticale. Cependant, la transmission peut survenir *in utero* comme le prouve la présence d'ARN viral dans les premières heures de vie chez les nouveau-nés de mères virémiques [23, 24].

Le rôle exact du liquide amniotique comme vecteur de transmission materno-fœtale *in utero* est mal connu mais semble minime [25]. La contamination peut aussi survenir après la naissance, dans le post-partum favorisée par les lésions cutanées infra cliniques du mamelon lors de l'allaitement. Si certains auteurs retrouvent une corrélation entre la contamination par le VHC et la durée de l'allaitement, la transmission par l'allaitement n'est pas en fait démontrée [26, 27]. La conférence européenne a conclu à l'absence de risque accru

de transmission par l'allaitement et autorise l'allaitement maternel [5].

### Facteurs de risque

Certains facteurs augmentant le risque de contamination de l'enfant ont été démontrés : la virémie maternelle, la co-infection pour le VIH, l'origine de la contamination maternelle et certains facteurs obstétricaux.

#### ✓ **Facteurs virologiques**

La transmission du VHC survient uniquement chez des mères virémiques. Le risque de transmission est associé à une charge virale maternelle élevée. Cependant, le seuil au-delà duquel la virémie augmente significativement le risque, varie selon les études. Plusieurs publications retrouvent une relation significative entre la transmission et une charge virale maternelle supérieure ou égale à  $10^6$  copies/ml [18, 28-30]. Parmi 50 patientes virémiques pour le VHC et non co-infectées, Okamoto [30] rapporte un taux de transmission de 12%, ce taux augmente à 27% lorsque la charge virale VHC est supérieure ou égale à  $2,5 \times 10^6$  copies/ml. Le génotype ne semble pas avoir une influence sur la transmission.

#### ✓ **Co-infection avec le VIH**

La co-infection par le VIH multiplie le risque de transmission maternofoetale du VHC par trois à quatre. Dans une méta analyse ayant inclus 14 études, Serfaty et al. [38] ont évalué le risque moyen de contamination, il était significativement plus élevé chez les enfants nés de mères co-infectées (15,5%) que chez ceux nés de mères virémiques uniquement infectés par le VHC (7,4%). La co-infection interviendrait par l'intermédiaire de l'immuno-suppression qui favoriserait la réplication virale qui est d'autant plus élevée que le taux de CD4 est bas. En effet, la transmission du VHC à l'enfant est plus fréquente lorsque l'infection par le VIH est à un stade avancé et lorsque les mères co-infectées ont une charge virale VHC élevée. Cependant, la transmission verticale des deux virus serait indépendante. En effet, il a été rapporté un cas de grossesse gémellaire où l'un des foetus a été contaminé par le VIH et l'autre foetus par le VHC [39].

Le traitement anti-rétroviral des femmes enceintes co-infectées pourrait réduire le risque de transmission du VHC. Ainsi, Conte et al [9] ont montré l'absence de transmission du VHC chez 15 patientes co-infectées et traitées par les antirétroviraux pendant la grossesse.

✓ **Origine de la contamination**

L'origine de la contamination maternelle pour le VHC semble influencer le taux de transmission. Resti [40] constate chez 442 patientes présentant une sérologie VHC positive dont 68% sont virémiques, une transmission significativement moins importante chez les patientes dont l'origine de la contamination est inconnue (0,17% [0,04–0,73%],  $p = 0,0063$ ) par rapport à celles contaminées par une transfusion sanguine ou par une toxicomanie antérieure.

✓ **Facteurs obstétricaux**

La pratique de la césarienne programmée afin de diminuer le taux de transmission reste toujours débattu. Gibb et al [24] dans étude portant sur plus de 400 femmes infectées par le VHC (dont moins de 5 % co-infectées par le VIH) ont montré l'intérêt de la délivrance par césarienne programmée (0% de transmission) par rapport à l'accouchement par voie vaginale (7,7%) ou par césarienne pratiquée en urgence (5,9%) [18]. Cependant, cette étude ne contenait pas d'analyse multivariée pour contrôler d'autres variables, en plus le nombre de césariennes programmées (31 cas) est trop faible pour que l'on puisse en tirer des conclusions pratiques définitives. Un risque accru de transmission a été mis en évidence en cas de délivrance par voie vaginale (32%) par rapport à une délivrance par césarienne (6%) mais cette étude concernait essentiellement des femmes co-infectées par le VHC et le VIH [41]. De même, dans le travail d'Okamoto et al. [30], aucune transmission n'a été observée chez les parturientes infectées avec une virémie élevée ( $> 2,5 \cdot 10^6$ /ml), et ayant eu une césarienne programmée alors que le taux de transmission maternofoetale était de 44% pour les mères ayant eu un accouchement par voie basse. Ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison du faible effectif.

Une vaste étude observationnelle européenne [42] sur la transmission du VHC, faisant appel à la même définition rigoureuse, n'a démontré aucun bienfait de la césarienne planifiée, mais a établi contre toute attente que le sexe féminin du nourrisson pouvait constituer un facteur de risque. L'accouchement par voie basse avec des manœuvres obstétricales et notamment l'usage de forceps augmente le risque de transmission.

La forte transmission du VHC par voie sanguine pourrait, comme cela avait été envisagé pour la TMF du VIH faire discuter, en cas de césarienne, l'utilisation de pinces automatiques afin de réaliser une chirurgie la plus exsangue possible associée à une hystérotomie extra-amniotique [43].

Steininger [44] constate chez 58 patientes

virémiques une augmentation significative de la transmission en cas de déchirure périnéale ou vaginale par rapport à une épisiotomie prophylactique. Enfin, au sein d'une même population, la transmission maternofoetale varie dans le temps chez des patientes dont la virémie et le mode d'accouchement sont identiques d'une grossesse à l'autre, suggérant le rôle joué par d'autres facteurs (immunité maternelle, etc.) [45].

En raison d'une morbidité et d'une mortalité plus importantes de l'accouchement par césarienne par rapport à la voie basse, d'un taux faible de transmission et de l'évolution habituellement très lente de l'infection par le VHC chez l'enfant contaminé à la naissance, la réalisation de la césarienne n'est pas recommandée.

Concernant l'amniocentèse le risque de transmission maternofoetale n'est pas encore clairement établi. Le liquide amniotique a été trouvé rarement positif pour l'ARN du VHC ; cependant, le risque de contamination à l'occasion de la ponction ne peut être totalement exclu. Il paraît donc raisonnable d'évaluer pour chaque femme le bénéfice attendu de l'amniocentèse, compte tenu du risque de malformation, versus le risque potentiel, non connu, de transmission du VHC à l'enfant [21].

**Diagnostic de l'infection**

Le diagnostic de transmission maternofoetale repose exclusivement sur les examens virologiques. Il est défini par la persistance à long terme des anticorps anti-VHC chez des enfants séropositifs à la naissance mais surtout par la détection de l'ARN viral dans le sérum.

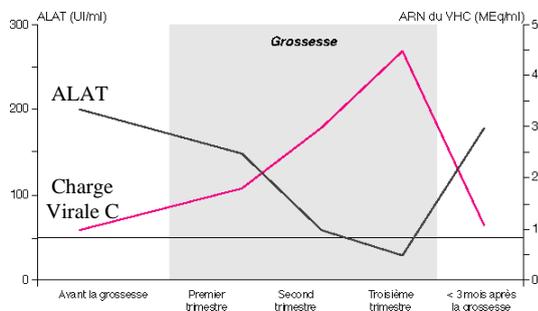
L'interprétation des tests sérologiques de l'enfant né de mère infectée est délicate. En effet, à la naissance l'enfant a les anticorps anti-VHC de sa mère, transmis passivement. Leur taux diminue progressivement au cours du temps pour disparaître généralement entre 3 et 18 mois [9, 40, 46, 47]. La cinétique de diminution du taux des anticorps anti-VHC chez le nouveau-né varie selon le statut virologique de la mère. Ainsi, les anticorps anti-VHC persistent plus longtemps chez les enfants nés de mères virémiques ou de mères co-infectées par le VIH [46, 47].

L'ARN du VHC est en général retrouvé dans le sang du cordon ou immédiatement à la naissance par ponction veineuse périphérique du nouveau né. L'ARN viral peut aussi n'apparaître que plus tardivement, au bout de plusieurs semaines, justifiant un suivi au moins jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois. Quand l'ARN du VHC persiste dans le sang de l'enfant 4 mois après la naissance, l'infection de l'enfant est probable [9, 18, 40]. L'élimination spontanée du virus est possible dans les trois

premières années chez 10 à 20% des enfants [18, 48, 49].

Ceci O. [18] constate, parmi 60 parturientes virémiques, huit nouveau-nés virémiques mais seulement deux enfants sont restés virémiques après un suivi de deux ans, soit une disparition spontanée de l'ARN du VHC chez 75% des enfants. Ainsi, pour affirmer la contamination de l'enfant, il est nécessaire d'observer la persistance de l'ARN du VHC sur au moins deux échantillons avec un suivi de 18 mois. L'apparition d'une virémie chez l'enfant s'accompagne souvent d'une élévation des transaminases.

En pratique, la transmission maternofoetale peut être évoquée sur la présence d'anticorps anti-VHC dans le sang de l'enfant 18 mois après la naissance et est confirmée par la positivité de la recherche de l'ARN viral (figure 1).



**Figure 1 - Évolution du taux des ALAT et de la charge virale C au cours de la grossesse (d'après Grangé JD et al. Gastroenterol Clin Biol 1995)**

**Figure 1 - Evolution of ALAT levels and C viral load during pregnancy (according to Grangé JD et al. Gastroenterol Clin Biol 1995)**

### Virus de l'hépatite C et procréation médicalement assistée (PMA)

Les techniques de PMA (insémination in vitro avec sperme du donneur, fécondation in vitro (FIV) et transferts d'embryons ou conservation du sperme) sont de plus en plus difficilement accessibles aux couples infectés par le VHC du fait du risque de transmission du VHC à l'enfant ; aux autres embryons et à l'équipe du laboratoire de biologie de la reproduction.

Lorsqu'un des deux membres du couple est infecté par le VHC, le risque de contamination de l'enfant à naître après PMA ne peut être formellement écarté, mais il est probablement très faible [50, 53]. En cas d'infection paternelle, le risque de contamination de

l'embryon après une FIV classique ou une micro-injection n'est pas clairement défini. Il est cependant intéressant de noter qu'il n'existe pas de récepteur connu du VHC sur les gamètes spermatozoïdes et ovocytes et que le virus n'a pas de transcriptase inverse qui lui permettrait de s'intégrer dans les cellules comme c'est le cas pour le VIH [52-54]. En ce qui concerne l'insémination artificielle, le risque potentiel de transmission de l'enfant passerait par la transmission sexuelle à la mère qui est faible (5% des cas) [55]. Dans la majorité des études, l'ARN recherché par PCR sur les différentes fractions du liquide spermatique chez des sujets virémiques était indétectable notamment après traitement du sperme dans la fraction de spermatozoïdes mobiles utilisée pour la procréation médicalement assistée [51-54, 56]. En cas d'infection maternelle, la transmission pourrait intervenir pendant la procédure de la PMA, pendant la grossesse, au cours de l'accouchement ou en post-partum. En cas de FIV, la transmission pourrait être théoriquement favorisée par la présence de sang associée à la ponction du liquide folliculaire [57, 58]. Leruez-Ville et al [57] ont testé neuf échantillons de liquides folliculaires prélevés chez quatre femmes VHC positives et virémiques, tous les liquides folliculaires sauf un contenaient du virus. La détection d'une très faible quantité d'ARN-VHC a été mise en évidence dans un liquide de rinçage des ovocytes correspondant à un liquide folliculaire positif, en revanche la détection était négative dans les milieux de culture des embryons. Compte tenu de l'efficacité des traitements antiviraux actuels, un traitement préalable de l'hépatite C avant la mise en place de la procédure de la PMA pourra être conseillé sous couvert d'une contraception.

### CONCLUSION

La transmission maternofoetale du VHC est faible, survient principalement en intra-partum. Elle est augmentée chez les patientes co-infectées par le VIH et en cas de virémie maternelle élevée. Si, d'après les données actuelles de la littérature, la césarienne élective ne semble pas avoir sa place dans la prévention de la transmission du VHC en l'absence de co-infection, les situations obstétricales à risque élevé d'échanges sanguins foeto-maternels au cours du travail doivent être connues et évitées. Les précautions d'asepsie doivent être rappelées : désinfection régulière du vagin en cours de travail, désinfection soignée du cordon avant sa section, bain immédiat de l'enfant et collyre dès la naissance.

## RÉFÉRENCES

- 1-Hunt C, Carson K, Sharara A. Hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997 ; 89 : 883-90.
- 2- Airoldi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006 ; 61 : 666-7.
- 3- Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Vir Hep* 1997 ; 4 : 395-409.
- 4- Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 10-4.
- 5-Guy-Roger N, Maria M, Richard N, et al. Hepatitis C virus prevalence and genetic diversity among pregnant women in Gabon, central Africa. *BMC Infect Dis* 2008 ; 8 : 82-8
- 6- Consensus statement EASL international consensus conference on hepatitis C. *J Hepatol* 1999 ; 30 : 956-61.
- 7- Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Bréchet C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case control study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1328-9.
- 8- Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, et al. Decrease in serum ALT in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000 ; 32 : 293-9.
- 9- Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic Hepatitis C virus infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000 ; 31 : 751-5.
- 10- Grange JD, Abergel A, Amiot X, Chaslin-Ferbu S, Aygaleng P, Fouqueray B, et al. Interactions entre l'hépatite virale C et la grossesse. *Gastroentérol Clin biol* 1995 ; 19 : 520-4.
- 11- Floreani A, Paternoster D, Zappala F, Cusinato R, Bombi G, Grella P, et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 ; 103 : 325-9.
- 12- Jaffery T, Tariq N, R. Ayub R et al., Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome, *J Coll Physicians Surg* 2005 ; 15 : 716-9.
- 13- Steven A. Pergam, MD; Chia C. Wang, et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : 38.e1-38.e9.
- 14- Latt N.C, Spencer J.D, Beeby P.J. et al. Hepatitis C in injecting drug-using women during and after pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 15 : 175-81.
- 15- Redline R.W, Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment, *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 452-7.
- 16- Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viremia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998 ; 27 : 108-17.
- 17-Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 96-100.
- 18-Ceci O, Margiotta M, Marelo F, et al. Vertical transmission of Hepatitis C Virus in a Cohort of 2447 HIV-seronegative Pregnant Women: A 24-month Prospective Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 ; 33 : 570-5
- 19- Dienstag JL. Sexual and Perinatal Transmission of Hepatitis C. *Hepatology* 1997 ; 26 : 66-70.
- 20-Inui A, Fujisawa T, Sogo T, et al. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 17 : 617-9.
- 21-European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 45-51.
- 22- J Mok, L Pembrey, P-A Tovo, M-L Newell, for the European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 ; 9 : 156-60
- 23-Giacchino R, Tasso L, Timitilli A, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus infection: usefulness of viremia detection in HIV-seronegative hepatitis C virus seropositive mothers. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 167-9.
- 24- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000 ; 356 : 904-7.
- 25- Delamare C, Carbonne B, Heim N, et al. Detection of hepatitis C (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 416-20.
- 26- Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Absence of infection in breast-fed infants born of hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 589-91.
- 27- Kumar RM, Schaul S. Role of breast feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 191-7.
- 28- Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 10-4.
- 29- Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C from mothers to infant. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 744-50.
- 30- Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective Reevaluation of Risk Factors in Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus: High Virus Load, Vaginal Delivery, and Negative Anti-NS4 Antibody. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 1511-4.
- 31- Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women co-infected with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 1121-4.
- 32- Mazza C, Ravaggi A Rodella, et al. Prospective Study of Mother-to-infant Transmission of hepatitis C Virus (HCV) infection. *J Med Virol* 1998 ; 54 : 12-9.
- 33- Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 96-100.
- 34- Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viremia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998 ; 27 : 108-17.
- 35- Susan S, Russell B, Jane C, et al. Hepatitis C Prevalence in Children With Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection Enrolled in a Long-term Follow-up Protocol. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 ; 158 : 1007-13.
- 36- Denise J, Natapakwa S, Thanyanan C, et al. Infection with Hepatitis C Virus among HIV-Infected Pregnant Women in Thailand. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008 ; 10 : 1155-62.
- 37- McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers : analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Sep ; 199(3) : 315.e1-5
- 38- Serfaty L. Transmission materno-infantile du virus de l'hépatite C. *Hépatogastro* 1996 ; 3 : 201-5.
- 39- Anais P, Gervais A, et al. Motifs de non-traitement de l'infection par le VHC chez des malades infectés par le VIH. *Med Mal Infect* 2001 ; 31 : 444S.
- 40- Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus : prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *Br Med J* 1998 ; 317 : 437-41.
- 41- Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; 14 : 195-9.
- 42- European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex – but not elective cesarean section – effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 1872-9.
- 43- Towers C, Deveikis A, Asrat T, Major C, Nageotte M. A "bloodless caesarean section" and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 708-14.

- 44- Steining er C, Kundi M, Jatzko G, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *Journal Infect Dis* 2003; 187:345–51.
- 45- Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Vir Hep* 1997; 4 : 395–409.
- 46- Resti M, Bortolotti F, Vajro P, Maggiore G. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. *Dig Liver Dis*. 2003 Jul ; 35(7) : 453-7.
- 47- Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants: cohort study. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 355-8.
- 48- Duliege AM, Amos CI, Felton S, et al. Delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. *International Registry of HIV-Exposed Twins. J Pediatr* 1995 ; 126 : 625–32.
- 49- Ketzinel-Gilad M, Colodner SL, et al. Transient Transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 ; 19 : 267–74.
- 50- Alric L, Bujan L, Duffaut M. Assistance médicale à la procréation et virus des hépatites : les problèmes posés aux hépatologues. *Hépatogastro* 1998 ; 5 : 199-203.
- 51- Lesourd F, Izopet J, Mervan C, et al. Transmissions of hepatitis C virus during the ancillary procedures for assisted conception. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 1083-5.
- 52- Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet* 2000 ; 356 : 42–3.
- 53- Bourlet T, Levy R, , et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3252–5.
- 54- Briat A, Dulioust E, Galimand J, et al. HCV in the semen of HIV-1 co-infected men: prevalence and origin. *AIDS* 2005; 19(16): 1827–35.
- 55- Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl. 1):92–5
- 56- Pasquier C, Daudin M, Righi L et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS* 2000 ; 14 : 2093–9.
- 57- Leruez-Ville M, Cohen-Bacrie P, Selva J, et al. Le virus de l'hépatite C dans les liquides de ponctions folliculaires des femmes infectées. *Reprod Hum Horm* 2001 ; 14 : 385–90.
- 58- Devaux A, Soula V, Sifer C, et al. Hepatitis C virus detection in follicular fluid and culture media from HCV+ women, and viral risk during IVF procedures. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 2342–9.