

Impact sur l'assistance médicale à la procréation des progrès et du remboursement du traitement de l'hépatite C

Impact on MPA of improvement and reimbursement of hepatitis C treatment

Xavier Amiot
Mathilde Roche
Catherine Dong
David Ancel

Service d'hépatogastroentérologie,
hôpital Tenon, Paris
<xavier.amiot@aphp.fr>

Résumé. Les nouveaux traitements de l'hépatite virale C par antiviraux d'action directe (AAD) ont changé la prise en charge de cette maladie. Ils permettent d'obtenir une guérison chez plus de 95 % des patients avec un parcours de soins simplifié. En France, depuis 2016, il n'y a plus de limitation à l'accès au traitement. Tous les couples demandeurs de procréation médicale assistée (PMA) sont dépistés pour les virus transmissibles. Le profil de tolérance des AAD, la courte durée du traitement ainsi que les bénéfices attendus en termes de réussite de la PMA, du déroulement de la grossesse et de la transmission du VHC de la mère à l'enfant sont en faveur d'un traitement avant la réalisation de la PMA. En l'absence de données disponibles à ce jour pour confirmer cette hypothèse, cette dernière doit être validée par des études observationnelles.

Mots clés : hépatite virale C, procréation médicale assistée, traitement

Abstract. New treatments with direct-acting antiviral drugs for viral hepatitis C have changed the management of this disease. They provide viral hepatitis C cure in more than 95% of patients with a simplified care pathway. In France, since 2016, there is no limitation access to treatment. All MAP claimants' couples are screened for transmissible viruses. The safety profile of direct-acting antiviral drugs, the short duration of treatment, as well as the expected benefits in terms of the success of the MPA, the follow-up of pregnancy and the transmission of HCV from mother to child are in favor of HCV treatment before the completion of MAP. To date, due to lack of available data to confirm this hypothesis, observational studies must be performed.

Key words: viral hepatitis C, treatment, medically assisted procreation

Épidémiologie de l'hépatite virale C Apport des nouveaux traitements par antiviraux d'action directe

Avec une prévalence du virus de l'hépatite C (VHC) dans la population générale mondiale de 177,5 millions, une incidence de 3 à 4 millions et un potentiel évolutif vers une maladie sévère du foie (cirrhose et cancer du foie), l'hépatite virale chronique C est un enjeu de santé publique majeure [1, 2]. En 2011, en France, la prévalence du VHC dans la population générale était estimée à

0,75 % pour les anticorps anti-VHC (IC95% : 0,62-0,92), soit 344 500 personnes (IC95% : 287 373-423 549) et à 0,42 % pour l'ARN du VHC (IC95% : 0,33-0,53) soit 192 700 personnes avec une maladie active, relevant du traitement antiviral (Cr 95 % ; 150 935-246 055) [3].

Une enquête réalisée en France en 2001 sur la mortalité liée au VHC a permis d'estimer le nombre de décès imputables chaque année au VHC à 2 646 (IC 95 % : 641-3 650), soit un taux de mortalité de 4,5 pour 100 000 habitants (IC95% : 2,8-6,2) [4]. Dans cette étude, 95 % des patients avaient une cirrhose au moment du décès et 33 % avaient un carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose.

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : X. Amiot

La gravité de l'infection par le VHC tient au développement asymptomatique d'une fibrose hépatique conduisant à une cirrhose dans 10-20 % des cas dans un délai de vingt ans. Chez les patients atteints de cirrhose, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est estimée ensuite à 1 à 3 % par an et la probabilité de survie après une première décompensation œdémato-ascitique autour de 50 % à cinq ans. La vitesse d'évolution de la fibrose est d'autant plus rapide qu'il existe des comorbidités associées, telles qu'une co-infection virale, VHB ou VIH, une consommation d'alcool, un syndrome métabolique, un état d'immunosuppression ou encore un âge avancé [5].

Outre l'atteinte hépatique, le VHC peut être responsable de manifestations extrahépatiques ayant un large polymorphisme : néphrologiques, neurologiques, hématologiques, auto-immunes ou lymphoprolifératives [6].

Le caractère paucisymptomatique de l'infection par le VHC rend son diagnostic difficile et l'on estime que la moitié des personnes infectées par le VHC ignorent leur infection, soit environ 75 000 personnes en France. Selon la Caisse nationale de l'assurance-maladie des travailleurs salariés, un traitement par AAD a été initié dans les années 2014 et 2015 chez environ 26 000 patients [7]. Le nombre de patients restant à traiter est estimé à environ 150 000-160 000, dont 75 000 non encore dépistés, constituant un grand réservoir de sujets infectés, et un défi pour le dépistage et l'accessibilité au traitement [7]. Le dépistage orienté par les seuls facteurs de risque de contamination s'est révélé peu efficace. Les sociétés savantes recommandent d'élargir ce dépistage à toute la population, en réalisant au moins une fois dans la vie une sérologie virale C. Dans les populations à haut risque ou difficiles à suivre, des tests de dépistage rapide à orientation diagnostique sont plus adaptés [8].

Le VHC est un virus à ARN, à réservoir exclusivement humain, dont six génotypes principaux sont identifiés. Le mode de transmission est principalement parentéral (transfusion avant 1992, consommation de drogues par voie IV ou par voie nasale, antécédents de tatouage, de piercing ou d'acupuncture sans matériel à usage unique, antécédents de soins hospitaliers très invasifs tels que dialyse ou transplantation). Le risque de transmission sexuelle est faible, estimé entre 8 et 10 %. Il est plus élevé dans des populations ayant des pratiques sexuelles à risques [9].

De 2001 à 2011, le traitement de référence du VHC était une bithérapie, associant interféron pégylé et ribavirine, dont la durée variait entre vingt-quatre et quarante-huit semaines, selon le génotype du VHC. L'éradication virale n'était obtenue que dans 45 % des cas. Les effets secondaires étaient constants, parfois sévères et certains irréversibles. Le traitement avant une procréation médicale assistée (PMA) était très discuté, car il entraînait un retard à la procédure, le caractère tératogène et carcinogène de la ribavirine imposant une contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à quatre

mois après son arrêt chez la femme, sept mois chez l'homme.

Depuis 2014, l'obtention de taux de guérison supérieurs à 95 % chez la plupart des patients traités par antiviraux d'action directe (AAD) de deuxième génération (sofosbuvir, siméprévir, daclatasvir, etc.) a entraîné un arrêt rapide des prescriptions de bithérapie par interféron pégylé et ribavirine. Ces traitements se prennent par voie orale, sont d'une durée de huit à douze semaines, et sont bien tolérés [10]. Initialement très onéreux, ils devaient être discutés en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) et étaient réservés aux patients les plus graves, ayant une fibrose importante ou une comorbidité. L'accès aux traitements par AAD a été étendu à tous les patients, par la ministre de la Santé, Mme Marisol Touraine, le 25 mai 2016. Cette extension s'est accompagnée d'une réduction des coûts – toutes les molécules récemment commercialisées sont remboursées sur une même base tarifaire – et d'une simplification du parcours de soins. Seuls les patients co-infectés par le VIH ou le VHC, atteints de CHC ou de comorbidités importantes doivent être discutés en RCP.

Les recommandations de l'Association française pour l'étude du foie (AfeF) de mars 2018, se fixent comme objectif d'éradiquer l'infection par VHC en France le plus rapidement possible – avant 2025 [11]. Cette éradication est définie par une réduction de 90 % de l'incidence de la maladie et d'une diminution de 65 % de la mortalité liée au VHC, par rapport aux valeurs seuils de 2015. Les moyens à mettre en œuvre pour atteindre cet objectif sont le dépistage des populations à risque, mais également en population générale, associé au traitement par AAD pangénotypiques (Eclusa[®], Maviret[®], Vosevi[®]). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé cette échéance pour 2030 [12].

Modalités du traitement antiviral C à l'heure des antiviraux d'action directe

Bilan préthérapeutique

Lors du diagnostic de l'infection virale (charge virale du VHC détectable), la sévérité de la maladie et les paramètres virologiques initiaux doivent être évalués, avant la mise en place du traitement antiviral (*figure 1*) [11, 13].

Depuis l'utilisation de combinaisons d'AAD pangénotypiques, l'évaluation du génotype n'est plus nécessaire avant le traitement. Sa détermination pourra être faite, en cas d'échec du traitement antiviral, sur les prélèvements conservés dans les sérothèques.

Stratégies thérapeutiques

Les molécules actuellement disponibles ciblent trois protéines virales non structurales, intervenant à

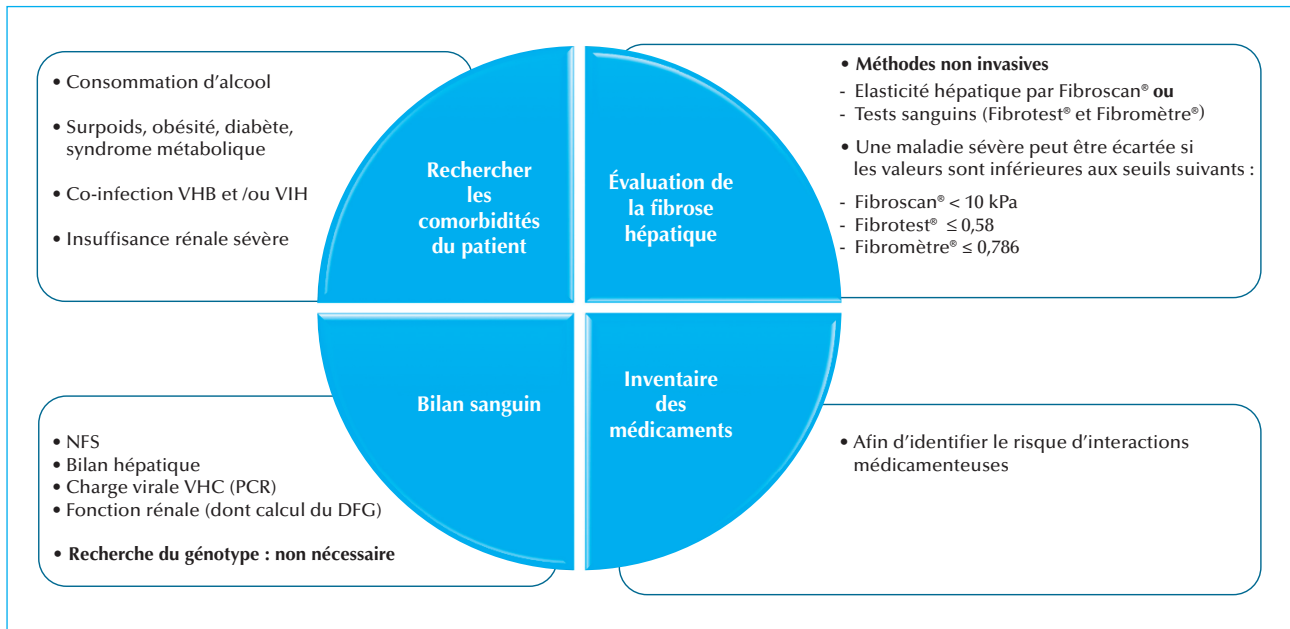


Figure 1. Bilan préthérapeutique.

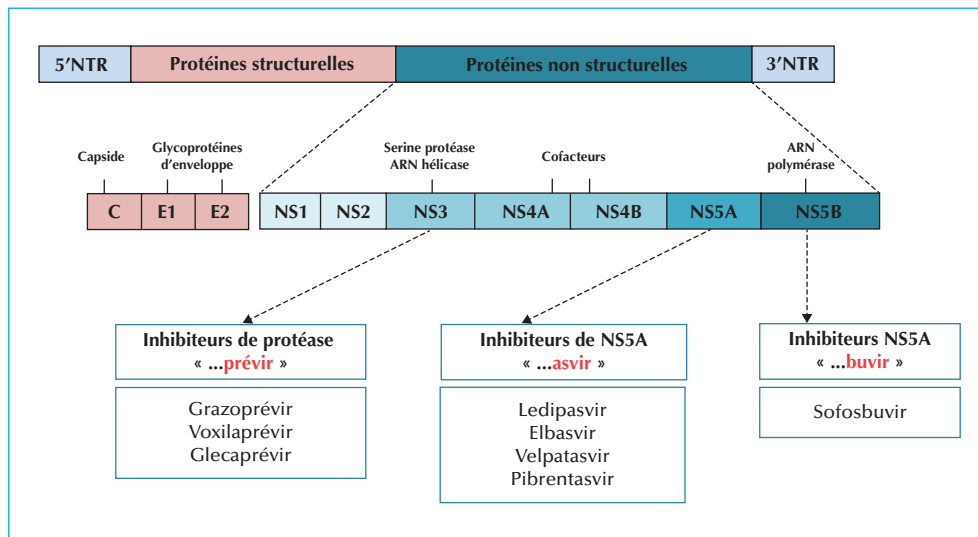


Figure 2. Mode d'action des antiviraux à action directe .

différentes étapes du cycle de réplication (figure 2). Il s'agit d'inhibiteurs de la protéase NS3/4A, qui interfèrent avec le clivage de la polyprotéine virale, d'inhibiteurs de la phosphoprotéine NS5A, qui impactent la répliation et l'assemblage du virus, et d'inhibiteurs de la polymérase NS5B qui bloquent la réplication du génome viral. Les traitements utilisés reposent sur l'association d'au moins deux de ces molécules, soit une antiprotéase associée à un anti-NS5A et/ou un anti-NS5B, soit

une combinaison associant un anti-NS5B et un anti NS5A.

Les traitements sont administrés par voie orale, pour une durée courte, huit ou douze semaines [11, 13]. Ces traitements sont utilisés en première intention chez les patients mono-infectés VHC et chez les patients co-infectés par le VHB ou le VIH. Dans ce dernier cas, il faut prendre en compte les interactions médicamenteuses entre antiprotéases.

L'objectif du traitement est l'obtention d'une éradication virale. Celle-ci est affirmée par un ARN du VHC indétectable douze semaines après la fin du traitement (RVS12).

L'accès universel à ce type de traitement a permis la simplification du parcours de soin. Le recours à une RCP se limite aux patients co-infectés VHB ou VIH, aux patients à prise en charge complexe du fait de la gravité de l'atteinte hépatique ou de l'existence de comorbidités. La plupart de ces patients donneront probablement lieu à des décisions difficiles en matière de PMA. Les recommandations de l'Afep pour 2018 retiennent deux options thérapeutiques de première intention pour les patients naïfs de traitement et sans cirrhose décompensée l'association de sofosbuvir et de velpatasvir (Eplusa[®]) pendant douze semaines ou celle de glécaprévir et de pibrentasvir (Maviret[®]) pendant huit à douze semaines [11].

L'efficacité de ces deux combinaisons a été démontrée dans de nombreuses publications, avec un taux de RVS12 dépassant les 95 % (tableau 1) [14-21].

Une combinaison thérapeutique associant sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprevir (Vosevi[®]) est recommandée pour les patients en échec de traitement par AAD. Administrée pendant douze semaines, cette combinaison a un taux de RVS12 > 95 % [22]. Sa prescription doit être discutée et validée par une décision de RCP.

Suivi après traitement

La charge virale VHC doit être recherchée douze semaines après l'arrêt du traitement [11, 13]. Si elle est indétectable, le patient peut être considéré en RVS12, et donc guéri. Il faut informer le patient et son médecin référent que les anticorps anti-VHC resteront positifs après guérison virologique [11].

Le suivi de la maladie hépatique après obtention de la RVS est déterminé par la sévérité initiale de la maladie et la présence de comorbidités (figure 3). Ce suivi ne doit pas être modifié, même s'il existe une amélioration du résultat des méthodes non invasives de la fibrose hépatique après traitement [11].

Chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose avant le traitement (stades F3-F4 à l'examen histologique selon la classification Metavir ou Fibroscan > 9,5 kPa) il faut réaliser une échographie hépatique tous les six mois à la recherche d'un carcinome hépatocellulaire.

Un nouveau contrôle de la charge virale du VHC sera à réaliser vingt-quatre semaines après la fin du traitement pour s'assurer de l'absence de rechute tardive [13].

Hépatite C, procréation médicalement assistée et grossesse

Les études épidémiologiques récentes estiment que la prévalence du VHC chez les femmes enceintes est

inférieure à celle de la population générale [23, 24]. Cependant, dans les populations à risque, cette prévalence est plus importante et tend à augmenter [25].

En France, tous les couples demandeurs de PMA sont dépistés systématiquement pour les différents virus transmissibles (VIH, VHB et VHC).

La prise en charge des patients infectés par le VHC nécessite de prendre des précautions pour éviter le risque infectieux vis-à-vis du personnel soignant et de transmission dans le couple ou à l'enfant.

L'influence de l'infection par le VHC sur la procréation et la grossesse dépend du partenaire infecté. Chez l'homme, la présence du VHC dans le sperme est discutée. Le virus VHC n'ayant pas de transcriptase reverse, il n'y a pas d'intégration dans les spermatozoïdes et le risque, en PMA, de contaminer la conjointe ou l'enfant est extrêmement faible [26]. Si la femme est positive pour le VHC, deux risques sont identifiés : le risque de complication de la grossesse et celui de transmission de la mère à l'enfant. La grossesse semble avoir une action bénéfique sur l'infection chronique par VHC chez la mère [27]. L'infection par le VHC s'accompagnerait de moins bons résultats de PMA en termes de résultats de la stimulation, d'implantation et de nombre de grossesses obtenues [28]. L'infection par le VHC chez la femme enceinte s'accompagne de prématurité, de cholestase gravidique et de complications fœtales à type de retard de croissance intra-utérin et de petit poids de naissance [27]. Le risque de transmission de la mère à l'enfant est estimé entre 3 et 8 % en cas d'infection par le VHC et de 15 à 20 % chez les patientes co-infectées par le VHC et le VIH [29, 30]. Le risque de transmission est fortement corrélé à la charge virale. La transmission peut avoir lieu pendant la grossesse, *in utero*, ou lors du passage du fœtus dans la filière génitale, au moment de l'accouchement [29, 31]. Par ailleurs, il n'existe aucune méthode pour réduire le risque de transmission verticale du VHC chez les femmes enceintes pendant la grossesse [32]. Le rôle protecteur de la césarienne sur la transmission mère-enfant du virus n'est pas suffisant pour faire de l'infection par le VHC une indication à la césarienne prophylactique [31, 33]. Pour éviter la transmission mère-enfant du VHC, il est recommandé d'éviter le monitoring fœtal intra-utérin par électrode crânienne, la rupture prolongée des membranes et la réalisation d'une épisiotomie pendant l'accouchement [33]. De plus, le risque d'un dépistage incomplet de l'infection VHC chez les enfants nés de mère VHC positive est important [34, 35]. Il varie de façon très importante en fonction de la population de mères étudiées. Dans une étude prospective incluant 127 enfants nés de mères VHC positives, seuls cinquante-cinq ont été dépistés complètement, vingt-quatre n'étant jamais venu en consultation et quarante-huit n'étant venus qu'à une ou deux consultations peu après la naissance [34]. Dans une autre série, australienne, incluant trente

Tableau 1. Taux de RVS obtenus avec les traitements pangénotypiques (sofosbuvir + velpatasvir, glécaprévir + pibrentasvir).

Auteurs	Année	Patients* (n)	Sévérité maladie	Génotypes	Taux de RVS
Sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines					
Foster GR et al [17]	2015	411	Non cirrhotique ou cirrhose compensée	2 et 3	99 % (génotype 2 et 3)
Feld JJ et al [15]	2016	624	Non cirrhotique ou cirrhose compensée	Tous	99 %
Curry et al [14]	2015	267	Cirrhose décompensée	Tous	94 %
Wyles et al [21]	2017	106	Co-Infectés VHC-VIH Non cirrhotique ou cirrhose compensée	Tous	> 95 %
Glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®) pendant 8 à 12 semaines					
Gane <i>et al.</i> [18]	2016	87	Cirrhose compensée	1 et 3	96 % (12 s)
Forns X <i>et al.</i> [16]	2017	146	Non cirrhotique ou cirrhose compensée	Tous	99 % (12 s)
Kwo <i>et al.</i> [19]	2017	449	Non cirrhotique	1, 2, 3, 4 et 6	> 95 % (12 s) 98 % (8 s)
Puoti M <i>et al.</i> [20]	2018	2 041	Non cirrhotique	Tous	98 % (8 s) 99 % (12 s)

* Patients naïfs ou ayant déjà reçu un traitement antérieur par interféron alpha pégylé avec/sans ribavirine, ou sofosbuvir avec/sans ribavirine. RVS : réponse virologique soutenue

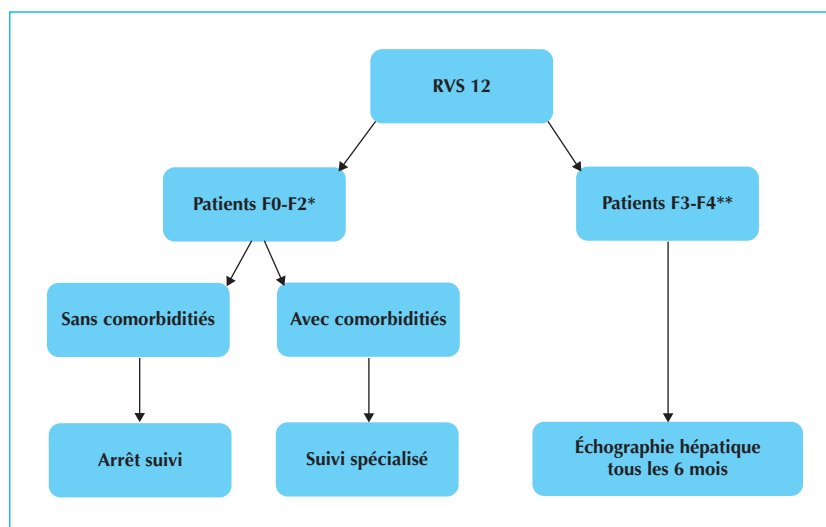


Figure 3. Algorithme de suivi post-traitement. * F0-F2 selon score Metavir, correspondant aux patients sans fibrose hépatique ou avec fibrose modérée. ** F3-F4 selon score Metavir, correspondant aux patients avec fibrose hépatique sévère ou cirrhose. RVS12 : réponse virologique soutenue (CV indétectable douze semaines après la fin du traitement antiviral).

et un enfants nés de mère VHC positive ayant majoritairement une toxicomanie active, seuls 10 % des enfants ont été correctement dépistés [35]. Les facteurs de risques identifiés pour un suivi incomplet étaient une toxicomanie active chez la mère, une faible implication de la mère dans les soins et un placement de l'enfant hors du foyer.

Quand traiter les patients porteurs d'hépatite C demandeurs de procréation médicalement assistée ?

À ce jour, il n'existe que peu de données sur la sécurité d'emploi des AAD sur la fertilité et la procréation ou sur le déroulement de la grossesse. Il n'y a pas de

recommandations sur le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (www.lecrat.fr). Les études sur l'animal n'ont donné aucun signal d'alerte sur l'emploi de ces molécules concernant la gamétogenèse, la fertilité ou la grossesse. Ces caractéristiques de sécurité préclinique, la durée courte du traitement et le taux de succès permettent d'envisager un traitement chez toute personne infectée par le VHC avant la PMA. Le traitement d'un homme infecté permet d'éliminer le risque de transmission par le sperme. Les bénéfices attendus du traitement d'une femme infectée, sont l'augmentation du taux de réussite de la PMA, la diminution des complications de la grossesse observées en cas d'infection par le VHC et la disparition du risque de transmission de la mère à l'enfant. Ces bénéfices restent à confirmer par des études cliniques observationnelles.

De nombreux arguments suggèrent que le traitement de la mère pendant la grossesse pourrait être envisagé [36]. Cependant, en l'absence de données et d'indication validée, il n'est pas possible de préconiser cette prescription. Une étude prospective est actuellement en cours aux États-Unis pour évaluer la sécurité d'utilisation, pour la femme, de l'association sofosbuvir-lédipasvir pendant la grossesse, et le retentissement potentiel chez les enfants (NCT02683005, ClinicalTrials.gov).

Cas particulier de la co-infection par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'immunodéficience humaine

Lors du traitement de l'hépatite virale C par les AAD, il a été décrit des réactivations d'infections B [37]. Ces réactivations sont définies comme une réapparition d'une charge virale négative ou une augmentation de la charge virale d'au moins deux logs. En cas de charge virale B présente, le traitement par AAD entraîne 24 % de réactivations virales B [37]. Peu d'hépatites cliniques et biologiques sont décrites. Les recommandations 2018 de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) préconisent un traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique du VHB pendant le traitement du VHC par AAD chez les patients ayant un antigène HBs (AgHBs) positif [13]. Ce traitement est poursuivi pendant trois mois après le traitement par AAD. En cas d'AgHBs négatif et d'anticorps HBc positifs, le risque de réactivation virale est de 1,4 % et ne nécessite qu'une simple surveillance mensuelle des transaminases, pendant le traitement et à son décours. En cas de co-infection VHB-VHC, le dossier doit être obligatoirement discuté en RCP.

En cas de co-infection VIH et VHC, le principal problème du traitement est celui des interactions médicamenteuses, notamment entre les antiprotéases. Des recommandations d'adaptation des traitements anti-VIH pour les patients traités par AAD pour une infection VHC ont été édictées par L'European AIDS Clinical Society [38].

Conclusion

Les nouveaux traitements de l'hépatite virale C par AAD ont changé la prise en charge de cette maladie. Au niveau individuel, ils permettent d'obtenir une guérison dans plus de 95 % des cas. Depuis 2016, il n'y a plus de limitation à l'accès au traitement du VHC et le parcours de soins a été simplifié. Au niveau de la population, il est possible d'envisager une éradication de l'infection virale à l'horizon 2030.

Le dépistage généralisé est appliqué systématiquement chez les couples demandeurs de PMA. Le profil de tolérance des AAD, la durée du traitement ainsi que les bénéfices attendus pour la réalisation de la PMA, le déroulement de la grossesse et de la transmission à l'enfant sont en faveur d'un traitement avant la réalisation de la PMA. En l'absence d'études disponibles à ce jour confirmant cette recommandation, des études observationnelles doivent être conduites.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- 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(34): 7824-40.
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57(4): 1333-42.
- Pioche C, Pelat C, Larsen C, et al. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale en France métropolitaine 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2016; 13-14: 224-30.
- Septfons A, Gautier A, Brouard C, et al. Prévalence, morbidité et mortalité associés aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée en France 2004-11. *Bull Epidemiol Hebd* 2014; 12: 202-9.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 41-52.
- Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis* 2004; 19(3-4): 357-81.
- Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, et al. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126920.
- Décision n°2016.0210/DC/SEESP du 7 décembre 2016 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation intitulée «Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD) - Elargissement du périmètre de remboursement ». www.has-sante.fr.
- Pradat P, Huleux T, Raffi F, et al. Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV. *AIDS* 2018; 32: 1077-82.

10. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1878-87.
11. *Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C.* 2018. <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/VF%20INTER-ACTIF-%20RECO-VHC%20AFEF%20v2103.pdf>.
12. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* (in press)
14. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2618-28.
15. Feld JJ, Zeuzem S. Sofosbuvir and velpatasvir for patients with HCV infection. *N Engl J Med* 2016; 374(17): 1688-9.
16. Forns X, Lee SS, Valdes J, *et al.* Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(10): 1062-8.
17. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2608-17.
18. Gane E, Poordad F, Wang S, *et al.* High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 151(4): 651-659 e1.
19. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, *et al.* Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017; 67(2): 263-71.
20. Puoti M, Foster GR, Wang S, *et al.* High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir: integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2018, in press.
21. Wyles D, Brau N, Kottitil S, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2017; 65(1): 6-12.
22. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, *et al.* Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017; 376(22): 2134-46.
23. Lembo T, Saffiotti F, Chiofalo B, *et al.* Low prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus serum markers in a cohort of pregnant women from Southern Italy. *Dig Liver Dis* 2017; 49(12): 1368-72.
24. Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, *et al.* Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2017; 145(14): 2873-85.
25. Salemi JL, Spooner KK, Mejia de Grubb MC, *et al.* National trends of hepatitis B and C during pregnancy across sociodemographic, behavioral, and clinical factors, United States, 1998-2011. *J Med Virol* 2017; 89(6): 1025-32.
26. Duffaut M, Valla D. AMP et infection par le VHC. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25(7): 534-7.
27. Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: review of current knowledge and updated recommendations for management. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72(6): 347-55.
28. Shaw-Jackson C, Capraro M, Ameye L, *et al.* *In vitro* fertilization for women infected by hepatitis C virus: a matched case-control study and a systematic literature review. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34(5): 587-97.
29. Mavilia MG, Wu GY. Mechanisms and prevention of vertical transmission in chronic viral hepatitis. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5(2): 119-29.
30. Munoz-Gamez JA, Salmeron J, Ruiz-Extremera A. Hepatitis C during pregnancy, vertical transmission and new treatment possibilities. *Med Clin (Barc)* 2016; 147(11): 499-505.
31. Fauteux-Daniel S, Larouche A, Calderon V, *et al.* Pathogenesis and immunity vertical transmission of hepatitis C virus: variable transmission bottleneck and evidence of midgestation *in utero* infection. *J Virol* 2017; 91: 23.
32. Hanson BM, Dorais JA. Reproductive considerations in the setting of chronic viral illness. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(1): 4-10.
33. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(5): B2-12.
34. Towers CV, Fortner KB. Infant follow-up postdelivery from a hepatitis C viral load positive mother. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 18: 1-3.
35. Reid S, Day CA, Bowen DG, *et al.* Vertical transmission of hepatitis C: testing and health-care engagement. *J Paediatr Child Health* 2018; 54: 647-52.
36. Bernstein HB, Dunkelberg JC, Leslie KK. Hepatitis C in pregnancy in the era of direct-acting antiviral treatment: potential benefits of universal screening and antepartum therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2018; 61(1): 146-56.
37. Mucke MM, Backus LI, Mucke VT, *et al.* Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 172-80.
38. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, *et al.* Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med* 2018; 19(5): 309-15.