

MISE AU POINT/UPDATE

Particularités de la contraception chez les femmes infectées par le VIH

S. Fridmann^{1,2}, C. Goujard², A.-M. Taburet³, P. Faucher⁴

¹ Service de Gynécologie-Obstétrique ; ² Service de Médecine Interne ; ³ Pharmacie ; Hôpital Bicêtre, Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Le Kremlin Bicêtre ; ⁴ Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris France

Auteur correspondant : Dr Philippe Faucher ; philippe.faucher@trs.aphp.fr

RÉSUMÉ : La prescription d'une contraception est une préoccupation importante des professionnels en charge des femmes infectées par le VIH, ce d'autant que la place des préservatifs dans l'arsenal préventif est rediscutée en parallèle de celle du traitement antirétroviral. La difficulté réside en l'existence d'interactions entre certains antirétroviraux et certaines méthodes contraceptives, qui ont été récemment actualisées. Deux classes thérapeutiques, les inhibiteurs de protéase et les inhi-

biteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, présentent des interactions avec les œstro-progestatifs, avec un risque de baisse d'efficacité de cette méthode contraceptive. Leur prescription est néanmoins possible en respectant les contre-indications cardio-vasculaires habituelles. L'implant contraceptif et les microprogestatifs sont également déconseillés avec plusieurs classes thérapeutiques et ont peu d'indications. Les dispositifs intra-utérins représentent la méthode de choix pour une

contraception efficace, à proposer aux femmes traitées ou non, sans majoration du risque de complications locales ni de transmission du VIH. Enfin, si le préservatif féminin est peu utilisé, le préservatif masculin reste d'actualité en prévention mixte de la grossesse et du risque de transmission du VIH.

Mots-clés : VIH – Traitement antirétroviral – Contraception – Interactions médicamenteuses

Recent issues in contraception in HIV-infected women

ABSTRACT: Prescription of contraception is a major concern for physicians in charge of HIV-infected women, especially as the role of condoms in the prevention arsenal is discussed in parallel with that of antiretroviral therapy. The difficulty lies in the risk of interactions between antiretroviral drugs and contraceptive methods, which have been recently updated. Two classes of drugs, protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, have in-

teractions with œstroprogestatives, with a risk of reduced effectiveness of this contraceptive method. Their prescription is nevertheless possible taking into account possible cardiovascular risk factors. The contraceptive implant and microprogestatives are also not recommended with several therapeutic classes and have few indications. Intrauterine devices are the method of choice for effective contraception, to offer in treated or untreated women, without an

increased risk of local complications nor of HIV transmission. Lastly, if the female condom is not routinely used, the male condom remains a current tool as it provides both prevention against pregnancy and against the risk of HIV transmission.

Keywords: HIV – Antiretroviral treatment – Contraception – Drug interactions

La contraception représente un aspect important dans la prise en charge des femmes infectées par le VIH (VIH+). Dans l'étude ANRS Vespa menée en France en 2007 [1], deux femmes VIH+ sur trois déclaraient ne pas avoir de projet de grossesse. Plutôt que du désir d'enfant, c'est donc de contraception qu'il faudra parler deux fois plus souvent avec une femme VIH+. Lorsque le partenaire n'est pas infecté par le VIH, l'utilisation du préservatif reste d'actualité afin d'éviter la transmission du virus, et est indispensable quand la femme n'est pas traitée et/ou que sa charge virale plasmatique n'est pas indétectable sous traitement. Dans certains couples séro-différents très conscients de ce risque et voulant l'éviter à tout prix, le

préservatif est parfaitement utilisé lors de chaque rapport et peut faire office de méthode contraceptive avec une très bonne efficacité. Rappelons en effet que l'utilisation constante et parfaite du préservatif ne conduit à une grossesse que chez 3 % des femmes par an, taux inférieur à celui de l'utilisation habituelle de la contraception orale œstro-progestative (6-8 grossesses pour 100 années/femme) [2]. Chez ces couples très observants, on peut parfois déplorer une rupture ou un glissement du préservatif (avec une fréquence d'environ 1 % selon les études). C'est pourquoi il faut informer la patiente de la possibilité d'utiliser en rattrapage une contraception d'urgence et un traitement prophylactique post-exposition du VIH.

Le problème plus fréquent concerne des couples dont un partenaire est infecté par le VIH et qui ont des rapports sexuels non protégés par un préservatif. D'après l'étude Vespa [1], 33 % des femmes VIH+ ont des rapports sexuels non protégés avec leur partenaire habituel. Plusieurs explications peuvent être avancées : certaines femmes n'informent pas leur partenaire de leur séropositivité et donc de la nécessité de protéger les rapports par un préservatif ; dans certains couples où les deux partenaires sont infectés, la nécessité de protéger les rapports n'est plus évidente.

Depuis plusieurs années, la possibilité d'avoir des rapports non protégés est laissée aux couples séro-différents dans un but de procréation, lorsque la charge virale

plasmatique est indétectable sous traitement ; cette attitude proposée initialement dans un but de procréation a conduit certains couples à moins utiliser le préservatif voire à ne plus l'utiliser du tout. Enfin, pour certains hommes, le rejet du préservatif est total et le risque de contamination connu et assumé. C'est dans cette dernière situation que le préservatif féminin aurait pu trouver sa place mais l'expérience nous montre qu'il est exceptionnellement utilisé.

Ainsi, il faut penser à proposer à une femme dont les rapports sexuels ne sont pas tous protégés une contraception efficace sachant que chaque méthode présente en cas d'infection par le VIH des particularités d'utilisation qu'il faut connaître pour garantir une efficacité, une tolérance et une sécurité satisfaisantes. Cette question se pose particulièrement si la femme reçoit un traitement antirétroviral avec un risque d'interactions, l'infection par le VIH en elle-même ne représentant pas de difficulté supplémentaire dans la prescription d'une méthode contraceptive. Nous ferons le point ici sur l'état des connaissances dans le domaine, sachant qu'elles restent limitées au regard des millions de femmes infectées par le VIH dans le monde en 2012.

Traitements antirétroviraux, les grands principes

Les personnes traitées pour le VIH reçoivent une association de plusieurs antirétroviraux, constituant généralement une trithérapie comportant deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse associés à un troisième agent, qui sera un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur d'intégrase. D'autres molécules sont plutôt utilisées chez les patients porteurs de virus résistants, dans des traitements de rattrapage (inhibiteurs d'intégrase, du CCR-5 et de fusion). Les antirétroviraux récents ont une efficacité supérieure et une tolérance améliorée par rapport aux anciennes molécules ; ils gardent néanmoins un fort potentiel d'interactions pour certains d'entre eux, principalement par le biais de leur métabolisme hépatique *via* les cytochromes 450 (CYP) et de leur effet inducteur ou

inhibiteur sur ces CYP. Les principales molécules antirétrovirales prescrites en 2013 en France sont présentées dans le tableau 1. Plusieurs schémas thérapeutiques sont maintenant associés dans un seul comprimé, ce qui nécessite de prendre en compte les différents composants des comprimés combinés pour analyser les risques de toxicité et d'interactions.

Tableau 1. Les différentes classes d'antirétroviraux : principales molécules

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) : abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir, zidovudine.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : efavirenz, étravirine, névirapine, rilpivirine (propriétés inductrices pour CYP3A4).

Inhibiteurs de protéase (IP) : atazanavir, darunavir, lopinavir, généralement associé à un inhibiteur enzymatique, le ritonavir, qui améliore les caractéristiques pharmacologiques de l'IP associé (inhibition enzymatique du CYP3A4).

Inhibiteurs d'intégrase (II) : raltégravir, dolutégravir et elvitégravir (en attente de commercialisation en 2013).

Inhibiteur du CCR-5 : maraviroc.

Inhibiteur de fusion : enfuvirtide.

La contraception chez les femmes infectées par le VIH

1) La contraception d'urgence

Les recommandations françaises [3] et américaines [4] sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH signalent une baisse d'efficacité de la contraception d'urgence par levonorgestrel (Norlevo[®], 1 comprimé) en cas de prise simultanée d'efavirenz (Sustiva[®]) ou de névirapine (Viramune[®]) (antirétroviraux de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse). Il conviendrait de privilégier les pilules œstro-progestatives à 100 µg d'éthinylœstradiol (EE) (2 fois 2 comprimés de Stédiril[®]) [1-2]. Cette « méthode de Yuzpe » étant moins efficace que le levonorgestrel, des alternatives sont proposées : le doublement de la dose de levonorgestrel (2 comprimés de Norlevo[®]) ou l'ulipristal (EllaOne[®], 1 comprimé). Enfin n'oublions pas le dispositif intra-utérin (DIU), la plus efficace des méthodes de contraception d'urgence, qui conserve toute son efficacité dans l'infection par le VIH et peut être posé jusqu'à cinq jours après le rapport sexuel.

2) La contraception œstroprogestative

– Efficacité

Peu d'études s'intéressent aux interactions entre ethinyl œstradiol (EE), progestatifs et antirétroviraux et les études publiées comportent de faibles effectifs et portent sur les paramètres pharmacocinétiques, sans évaluation du retentissement de ces modifications pharmacocinétiques éventuelles sur l'efficacité clinique des contraceptifs.

Le Rapport d'experts français publié en 2010 [3] ne nous renseignait que sur les interactions des antirétroviraux avec l'EE, pointant un risque de diminution de l'efficacité contraceptive et proposant d'utiliser des pilules plus fortement dosées (50 µg d'EE, comme le Stédiril[®]). Comme l'efficacité contraceptive des œstroprogestatifs est liée essentiellement à l'activité antigonadotrope de la composante progestative, c'est plutôt l'interaction des antirétroviraux avec les progestatifs qu'il convient d'étudier pour prévoir les conséquences possibles sur l'efficacité contraceptive.

Les recommandations américaines actualisées en septembre 2012 [4] sont à ce titre très informatives et sont résumées dans le tableau 2. La névirapine, l'efavirenz ainsi que tous les inhibiteurs de la protéase associés au ritonavir sauf l'atazanavir (Reyataz[®]) diminuent la concentration plasmatique des progestatifs, puisque ces molécules interagissent avec le CYP ou d'autres enzymes à divers degrés, avec un effet inducteur. Ces études portent essentiellement sur la norethindrone et accessoirement sur le levonorgestrel et le norgestimate. Il n'y a pas, à notre connaissance, de données portant sur le désogestrel ni le gestodène, largement utilisés dans les pilules prescrites en France.

Rappelons qu'en France, les RCP des antirétroviraux déconseillent l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs combinés (COC), excepté pour les inhibiteurs de la transcriptase inverse avec lesquels il n'y a pas d'interaction.

Cependant, cette attitude est sans doute à nuancer. Une étude récente menée au Malawi retrouve des résultats différents, avec une augmentation de la concentration d'EE et de levonorgestrel chez des femmes infectées par le VIH, qu'elles soient

Tableau 2. Recommandations pour la prescription des contraceptifs œstroprogestatifs combinés (COC) en association avec les antirétroviraux, adapté d'après <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (12/09/2012)

Inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (RTV)		
atazanavir/ritonavir Reyataz*/Norvir*	éthynylestradiol AUC ↓ 19 % norgestimate AUC ↑ 85 %	Les COC doivent contenir au moins 35 mcg EE
darunavir/ritonavir Prezista*/Norvir*	éthynylestradiol AUC ↓ 44 % Norethindrone AUC ↓ 14 %	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
lopinavir/ritonavir Kaletra*	Ethynyl estradiol AUC ↓ 42 % Norethindrone AUC ↓ 17 %	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
Inhibiteurs de protéase sans ritonavir		
atazanavir Reyataz*	Ethynyl estradiol AUC ↑ 48 % Norethindrone AUC ↑ 110 %	Les COC ne doivent pas contenir plus de 30 mcg EE
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
efavirenz Sustiva* Atripla*	Ethynyl estradiol ↔ Levonoregestrel AUC ↓ 83 % Norelgestromin AUC ↓ 64 %	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
névirapine Viramune*	Ethynyl estradiol AUC ↓ 20 % Norethindrone AUC ↓ 19 %	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
étravirine Intelence*	Ethynyl estradiol AUC ↑ 22 % Norethindrone ↔	Pas d'ajustement de posologie nécessaire
rilpivirine Edurant* Eviplera*	Ethynyl estradiol AUC ↑ 14 % Norethindrone ↔	Pas d'ajustement de posologie nécessaire
Inhibiteur d'intégrase		
Raltegravir Isentress*	Pas de modification attendue	Pas d'ajustement de posologie nécessaire
Inhibiteur d'entrée (anti-CCR5)		
maraviroc Celsentri*	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de posologie nécessaire
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse et inhibiteur de fusion		
Tous	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de posologie nécessaire

* Nom commercial du(des) médicament(s) contenant la molécule concernée

traitées ou non par des antirétroviraux [5]. Dans notre expérience, le suivi des femmes prenant une pilule œstroprogestative s'accompagne d'un taux faible de grossesses inattendues, ce qui laisse penser que ces possibles interactions avec les différentes classes thérapeutiques ont peu ou pas de conséquence significative en termes d'échec de contraception.

Par ailleurs, l'utilisation de la contraception œstroprogestative chez une femme VIH+ peut poser d'autres problèmes :

– Risque vasculaire et métabolique

Le VIH est lui-même un facteur de risque d'athérosclérose. Les anomalies lipidiques sont fréquentes (élévation du cholestérol total et LDL, élévation des triglycérides) au cours de l'infection par le VIH et majorées chez certains patients traités par antirétroviraux. La contraception œstroprogestative augmentant le risque d'anomalies lipidiques (surtout pour une dose d'EE égale ou supérieure à 50 µg), il faudra être particulièrement vigilant si on choisit cette méthode de contraception.

Par ailleurs, la contraception œstroprogestative augmente déjà le risque artériel thromboembolique chez les femmes à risque (tabagisme, HTA, surpoids...) ; il faudra s'assurer avant de prescrire cette contraception que le terrain vasculaire n'est pas défavorable et être prudent à partir de 35 ans. Rappelons enfin que tout patient(e) infecté(e) par le VIH doit avoir un LDL cholestérol inférieur à 1,9 g/l (4,9 mM/L).

– Risque d'augmentation de la transmission sexuelle du VIH

Les effets de la contraception hormonale sur l'excrétion virale du VIH dans le compartiment génital et le risque de transmission sont incertains. Plusieurs études évaluant la charge virale dans les sécrétions génitales comme marqueur du risque de transmission du VIH ont montré une augmentation de la charge virale cellulaire (ADN-VIH) chez les femmes prenant une contraception hormonale [6-11]. Une publication montre à l'inverse une réduction modeste mais significative de la charge virale ARN (virus libre) et ADN dans les sécrétions génitales de femmes prenant des contraceptifs oraux faiblement dosés ; ces femmes avaient des charges virales plasmatiques ARN-VIH peu élevées [12]. Une seule étude a évalué directement l'effet de la contraception hormonale sur la transmission du VIH et n'a pas retrouvé d'augmentation de ce risque [6].

Enfin sachant que le risque de transmission augmente avec les épisodes de saignements, il faut mettre au crédit de la contraception œstroprogestative le très bon contrôle du cycle menstruel, avec la diminution du flux et de la durée des règles.

3) La contraception progestative par voie orale

La contraception par microprogestatifs per os comporte plusieurs inconvénients chez la femme infectée par le VIH : interactions avec les antirétroviraux pour le levonorgestrel, l'etonorgestrel et le norgestimate, baisse possible du HDL cholestérol et augmentation de l'insulinorésistance, augmentation de la charge virale cellulaire dans les sécrétions génitales et surtout spotting et/ou métrorragies pouvant augmenter le risque de transmission du VIH [12].

Tableau 3. Résumé des risques rencontrés avec les différentes méthodes de contraception chez les femmes infectées par le VIH

	Interactions avec les ARV	Augmentation de la charge VIH dans les sécrétions génitales	Risque augmenté de saignements	Augmentation du risque métabolique
Œstrogénostatifs	oui	controversé	peu fréquent	possible
Microprogestatifs	oui	oui	fréquent	Non sauf dans une étude
Depo-MDP	non	oui	peu fréquent	Non (?)
Implant	oui	Pas étudié	fréquent	Non (?)
DIU	non	non	peu fréquent	Non

Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation des macroprogestatifs chez la femme VIH+.

En résumé, si on veut choisir une contraception œstrogénostative chez une femme infectée par le VIH et traitée.

- Pour l'OMS : il n'y aucune restriction à prescrire une contraception œstrogénostative à une femme VIH+ (Classe 1) mais la possibilité d'interactions médicamenteuses doit être prise en compte (risque d'inefficacité) [13].
- Prescrire le dosage de 30 µg d'EE plutôt que 20 µg.
- Pas de place pour le Stédiril®.
- Respecter les autres contre-indications de la COC (risque cardiovasculaire).

Alternatives

- Choisir un macroprogestatif dérivé de la 17OH progestérone (+/- association avec estradiol naturel).
- Place des nouveaux COC à base d'estradiol à définir : moins d'effets délétères sur les paramètres biologiques de la coagulation donc moindre risque vasculaire thrombo-embolique (théorique) ; à confirmer par des études cliniques.

4) La contraception injectable par medroxyprogestérone

Plusieurs études montrent que la pharmacocinétique de la medroxyprogestérone (Depo-provera®) n'est pas altérée par les antirétroviraux puisque les concentrations plasmatiques sont identiques à celles retrouvées chez les femmes non infectées [14-16]. Il n'y a eu aucune ovulation et aucune grossesse dans l'étude de Watts

portant sur 70 femmes prenant différentes associations d'antirétroviraux [15]. Des métrorragies sont fréquentes les premiers mois d'utilisation, mais avec le temps, la fréquence des saignements diminue avec à un an de traitement, une fréquence de 50 % d'aménorrhée pendant au moins un cycle d'injection et de 68 % à deux ans. Peu utilisée en France, la contraception injectable représenterait donc une alternative intéressante chez la femme VIH + traitée par antirétroviraux.

Ces résultats sont à moduler par les données d'une grande étude de cohorte menée dans sept pays africains, portant sur 2 500 couples, qui retrouve une augmentation de la charge virale dans les sécrétions génitales féminines et une discrète augmentation du risque de transmission du VIH à l'homme séronégatif lorsque la femme séropositive est sous contraception injectable [17].

5) L'implant contraceptif

L'etonorgestrel contenu dans l'implant contraceptif subit une induction enzymatique avec les inhibiteurs de protéase qui peut conduire à diminuer l'efficacité contraceptive de cette méthode. Plusieurs cas de grossesses intra-utérines sous implant à l'etonorgestrel ont été publiés dans la littérature et d'autres cas ont été observés par un des auteurs (données non publiées) [18-20]. Une publication récente fait état de rares grossesses extra-utérines survenues chez une femme traitée porteuse d'un implant [21]. De plus, la fréquence et la durée des saignements observés avec l'implant peuvent conduire à un risque accru de transmission du VIH quand les rapports ne sont pas protégés. Cette méthode ne

nous semble pas conseillée chez les femmes VIH + traitées.

6) Les dispositifs intra-utérins

Un argument théorique contre la mise en place d'un stérilet chez une femme VIH+ était une augmentation du risque d'infection génitale haute en cas d'immunodépression sévère. En fait, les femmes VIH+ n'ont pas un risque plus élevé d'infection génitale haute que les femmes VIH- [22]. De plus, les complications liées à la pose d'un DIU ne sont pas plus fréquentes chez les femmes VIH+ comparées aux femmes VIH-, comme cela a été montré dans deux études menées au Kenya et en Zambie [23-24]. Dans l'étude Zambienne, le suivi pendant 2 ans de 229 femmes VIH+ porteuses d'un DIU n'a montré qu'un seul cas d'infection génitale haute (soit une incidence de 0,16 cas pour 100 femme-années). Du point de vue du risque de transmission sexuelle du VIH, aucune des études sur le DIU au cuivre ou le DIU au levonorgestrel (LNG-DIU) n'a montré d'association avec le niveau de charge virale VIH dans les sécrétions génitales [25-26]. Enfin, on rappelle que 20 % des femmes sont en aménorrhée avec le LNG-DIU et que les autres ont une diminution significative de la durée et du volume des règles, avec pour conséquence une diminution du risque de transmission. Pour l'OMS, les avantages de la contraception par DIU sont supérieurs aux inconvénients chez les femmes VIH+ ayant un état immuno-virologique satisfaisant (Classe 2) [13].

7) La stérilisation

Il faut savoir en parler et la proposer. Elle convient aux couples et/ou aux femmes qui ne veulent plus d'enfant. C'est maintenant une procédure chirurgicale simple, qu'il s'agisse de la vasectomie ou de la stérilisation par voie hystéroscopique. Les indications sont identiques à celles de la population générale ; rappelons que depuis la loi de 2001, il n'y a pas d'âge minimal (pour un adulte majeur) pour demander une stérilisation, ni d'exigence de nombre d'enfants vivants et que l'avis du conjoint n'est pas requis. Seul un délai de réflexion

de quatre mois est obligatoire entre la demande et l'intervention.

Conclusion

Les données de la littérature et notre expérience indiquent que les dispositifs intra utérins sont la méthode de choix pour une contraception efficace à proposer aux femmes VIH+ traitées. En cas de refus ou de contre-indication, la contraception injectable aurait une place intéressante mais elle reste peu utilisée en France. La contraception œstroprogestative n'est pas recommandée en première intention mais peut être envisagée si la patiente n'est pas traitée ou en fonction des antirétroviraux prescrits. L'implant contraceptif et les micro-progestatifs sont déconseillés. Ces méthodes de contraception doivent rester associées au préservatif masculin si le couple est séro-différent et que la femme a une répllication virale persistante.

Déclaration de conflits d'intérêts : PF, Membre du groupe d'experts sur l'implant contraceptif auprès du Laboratoire Schering-Plough ; SF, CG, AMT, aucun conflit d'intérêt en rapport avec cette publication.

Références

- Lert F, Sitta R, Dray-Spira R, Bouhnik AD; Groupe Anrs-Vespa (2008) HIV-positive women: sexual life and prevention. *Med Sci (Paris)* 24 Spec No 2: 90-102
- Trussel J (2011) Contraceptive failure in the United States/*Contraception* 83: 397-404
- Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010 sous la direction du Pr Patrick Yeni. La Documentation Française
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 8/2/2012 <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- Stuart GS, Moses A, Corbett A, et coll. (2011) Combined oral contraceptives and antiretroviral PK/PD in Malawian women: pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combined oral contraceptive and a generic combined formulation antiretroviral in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1; 58 (2): e40-3
- (1992) European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV: Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ* 304: 809-13
- Clemetson DB, Moss GB, Willerford DM, et coll. (1993) Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA* 9; 269 (22): 2860-4
- Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, et coll. (1997) Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet* 27; 350 (9082): 922-7
- Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, et coll. (2001) Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 10; 358 (9293): 1593-601. Erratum in: *Lancet* 2002 Feb 16; 359 (9306): 630
- Wang CC, McClelland RS, Overbaugh J, et coll. (2004) The effect of hormonal contraception on genital tract shedding of HIV-1. *AIDS* 23; 18 (2): 205-9
- Clark RA, Theall KP, Amedee AM, Dumestre J, Wenthold L, Kissinger PJ (2007) Lack of association between genital tract HIV-1 RNA shedding and hormonal contraceptive use in a cohort of Louisiana women. *Sex Transm Dis* 34 (11): 870-2
- Womack JA, Scherzer R, Cole SR, et coll. (2009) Hormonal contraception and metabolic outcomes in women with or at risk for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52 (5): 581-7
- Roccio M, Gardella B, Maserati R, Zara F, Iacobone D, Spinillo A (2011) Low-dose combined oral contraceptive and cervicovaginal shedding of human immunodeficiency virus. *Contraception* 83 (6): 564-70
- Medical eligibility criteria for contraceptive use WHO Fourth edition, 2009; IPPF march 2010
- Cohn SE, Park JG, Watts DH, et coll. (2007) Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther* 81 (2): 222-7
- Nanda K, Amaral E, Hays M, Viscola MA, Mehta N, Bahamondes L (2008) Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril* 90 (4): 965-71
- Watts DH, Park JG, Cohn SE, Yu S, Hitti J, Stek A, Clax PA, Munderspach L, Lertora JJ (2008) Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception* 77 (2): 84-90
- Heffron R, Donnell D, Rees H, et al. (2012) Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 12 (1): 19-26
- Matiluko AA, Soundararajan L, Hogston P (2007) Early contraceptive failure of Implanon in an HIV-seropositive patient on triple antiretroviral therapy with zidovudine, lamivudine and efavirenz. *J Fam Plann Reprod Health Care* 33 (4): 277-8
- Lakhi N, Govind A (2010) Implanon failure in patients on antiretroviral medication: the importance of disclosure. *J Fam Plann Reprod Health Care* 36 (3): 181-2
- Leticée N, Viard JP, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A (2012) Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception* 85 (4): 425-7
- McCarty EJ, Keane H, Quinn K, Quah S (2011) Implanon failure in a HIV-positive woman on antiretroviral therapy resulting in two ectopic pregnancies. *Int J STD AIDS* 22 (7): 413-4
- Bukusi EA, Cohen CR, Stevens CE, et coll. (1999) Effects of human immunodeficiency virus 1 infection on microbial origins of pelvic inflammatory disease and on efficacy of ambulatory oral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 181 (6): 1374-81
- Sinei SK, Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, Allen M, Kokonya D (1998) Complications of use of intrauterine devices among HIV-1-infected women. *Lancet* 25; 351 (9111): 1238-41
- Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et coll. (2007) A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 197 (2): 144.e1-8
- Richardson BA, Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, et coll. (1999) Effect of intrauterine device use on cervical shedding of HIV-1 DNA. *AIDS* 22; 13 (15): 2091-7
- Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J (2006) The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women – effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. *Hum Reprod* 21 (11): 2857-61