



Pénicilline G benzathine pour la prise en charge de la syphilis précoce chez les personnes co-infectées par le VIH : un examen systématique

Niragira O¹, Ha S¹, Pogany L^{1*}, Singh A²

Résumé

Contexte : Le traitement optimal de la syphilis chez les personnes séropositives est controversé.

Objectif : Évaluer l'efficacité de trois doses par rapport à une dose unique de pénicilline G benzathine (BP-G) à longue durée d'action pour la prise en charge efficace de la syphilis précoce chez les populations co-infectées par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine).

Méthodologie : Une recherche systématique de la littérature publiée a été effectuée dans les bases de données MEDLINE et EMBASE pour identifier les études d'observation et les études cliniques publiées entre janvier 2010 et mai 2015. Les critères d'inclusion étaient les suivants : publication en anglais ou en français, populations co-infectées par le VIH et la syphilis précoce, traitement à la pénicilline G benzathine et résultats relatifs au traitement de la syphilis. Tous les articles ont fait l'objet d'une évaluation du risque de biais et les données de toutes les études incluses ont été extraites.

Résultats : Sept études ont pu être incluses et analysées, et leurs données, extraites. Les données probantes de la version définitive des études incluses provenaient d'essais contrôlés non randomisés. Dans l'ensemble, aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes traités avec une dose et ceux traités avec deux doses ou plus de pénicilline G benzathine; toutefois, avec trois doses, la tendance indiquait un délai plus long avant l'échec du traitement. Les différences de méthodologie limitent la possibilité de tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité relative de ces deux schémas thérapeutiques.

Conclusion : Les données existantes sont insuffisantes et ne permettent pas de déterminer si des doses supplémentaires de pénicilline G benzathine présentent un avantage supplémentaire pour le traitement de la syphilis précoce chez les personnes co-infectées par le VIH. Il convient de réaliser un essai contrôlé randomisé de haute qualité pour répondre de façon définitive à cette question.

Citation proposée : Niragira O, Ha S, Pogany L, Singh A. Pénicilline G benzathine pour la prise en charge de la syphilis précoce chez les personnes co-infectées par le VIH : un examen systématique. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2016;42-2:34-40.<https://doi.org/10.14745/ccdr.v42i02a02f>

Introduction

La prise en charge efficace de la syphilis précoce (stades primaire, secondaire et latent précoce) chez les personnes co-infectées par le VIH est un problème majeur en matière de santé publique en raison de la réémergence de la syphilis au Canada et à l'échelle mondiale (1-5). Entre 2000 et 2012, le taux de syphilis infectieuse au Canada a augmenté, passant de 1,84 à 8,85 cas pour 100 000 personnes (4). Des augmentations semblables ont également été observées en Europe et aux États-Unis (1,5).

La prévalence de la syphilis précoce est plus élevée chez les personnes co-infectées par le VIH que dans la population générale (6-8). En outre, les déclarations de cas et les études de cas révèlent que la co-infection par le VIH peut donner lieu à des manifestations atypiques ou plus graves de la syphilis. Les personnes séropositives sont plus à risque de présenter plusieurs ulcères plus gros, ainsi que des infections primaires et secondaires concomitantes; les anomalies du liquide céphalorachidien, et les manifestations oculaires et ophtalmologiques sont plus courantes (9-13). La syphilis intercurrente peut également augmenter temporairement la

Affiliations

¹Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

²Département de médecine de l'Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)

*Correspondance: lisa.pogany@phac-aspc.gc.ca



charge virale du VIH et réduire le nombre des lymphocytes T-CD4 (14,15).

En outre, le traitement optimal des personnes séropositives co-infectées par la syphilis précoce est controversé depuis le signalement précoce d'échecs de traitement à la fin des années 1980 qui a suivi la publication des schémas thérapeutiques standards recommandés (16). Depuis lors, un certain nombre d'études ont été effectuées, mais la petite taille des échantillons étudiés, la nature principalement observationnelle des études et l'hétérogénéité des méthodologies ont empêché l'élaboration de recommandations fondées sur des preuves solides concernant le traitement optimal dans cette situation. L'incapacité des lignes directrices à guider les médecins a été déplorée (17) et l'ambiguïté des recommandations a abouti à une pratique clinique variée (18). Par conséquent, le protocole d'antibiothérapie optimal pour les personnes atteintes de syphilis précoce demeure controversé et, parfois, les conseils manquent de clarté (19,20).

Les résultats d'un examen systématique publié en 2011 révèlent que les données probantes de haute qualité existantes sont inadéquates et ne permettent pas de comprendre complètement l'efficacité de doses supplémentaires de pénicilline G benzathine pour la prise en charge de la syphilis précoce chez les personnes séropositives, telle que mesurée par la réponse sérologique au traitement (19,20). De plus, on ne sait pas avec certitude si l'augmentation des doses de pénicilline G benzathine améliorerait les résultats et si cela compenserait la nécessité pour les personnes de se soumettre à des injections douloureuses supplémentaires programmées au cours de plusieurs visites cliniques (19).

Afin de répondre à ces questions, un examen systématique des données récentes a été réalisé pour comparer l'efficacité d'une dose par rapport à celle de trois doses de pénicilline G benzathine dans la prise en charge des adultes séropositifs présentant une syphilis précoce.

Méthodologie

Stratégie de recherche

Une recherche dans la littérature publiée a été effectuée à l'aide des bases de données électroniques suivantes : MEDLINE, EMBASE, bibliothèque Cochrane, Clinical trials.gov, Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé et Scopus. Des recherches manuelles ont également été effectuées pour identifier les études pertinentes pouvant avoir été oubliées dans la recherche initiale. Les mots-clés utilisés pour la recherche étaient les suivants : « syphilis » ou « *Treponema pallidum* », « virus de l'immunodéficience humaine » ou « VIH » et « suivi » ou « traitement ».

Critères d'admissibilité

Les critères d'admissibilité ont été conçus pour mettre à jour un ancien examen systématique publié en 2011 (19). Les études pouvaient être incluses si elles étaient publiées entre janvier 2010 et mai 2015 en anglais ou en français. Les études

devaient porter sur la syphilis précoce dans les populations adultes séropositives et les interventions comparant les doses de pénicilline G benzathine. Tous les articles admissibles devaient faire état de résultats relatifs au traitement biologique de la syphilis précoce.

Sélection de l'étude

Un processus en deux étapes a été utilisé pour exclure les publications les moins pertinentes. Deux auteurs (ON, SH) ont évalué de façon indépendante les titres suivis des résumés. Tout écart a été étudié et résolu avec un troisième auteur (LP). Les publications qui ne comportaient pas les mots-clés suivants ont été exclues : « VIH » ou « virus de l'immunodéficience humaine » et « syphilis précoce » et « traitement » ou « antibiotiques » ou « prise en charge » ou « suivi » ou « traitement ».

La décision a priori d'utiliser l'outil ACROBAT-NRSI a été prise pour évaluer le risque de biais dans les études d'observation incluses (21), l'outil d'évaluation du risque de biais du centre Cochrane pour les essais contrôlés randomisés (ECR) (22) et l'outil de mesure AMSTAR (évaluation méthodologique de la qualité des examens systématiques) (23). L'évaluation de la qualité globale de chaque étude a été effectuée par deux examinateurs (ON, SH) et un troisième auteur (LP) a été consulté afin de résoudre les désaccords.

Extraction des données

Deux auteurs (ON, SH) ont extrait des renseignements sur le plan d'étude, la population cible, la taille de l'échantillon et l'intervention. Le manque de constance des données déclarées n'a pas permis d'effectuer une méta-analyse. Par conséquent, les résultats ont été résumés en format narratif.

Résultats

Au total, 328 citations ont été identifiées dans différentes bases de données et au cours des recherches manuelles (**Appendice 1**). Après l'analyse du titre, 21 citations ont été retenues en vue d'un examen des résumés. Enfin, sept publications ont été exclues en raison de la langue de publication (24), du plan de l'étude (25,26) ou de l'absence de données de traitement (27-30). Les 14 études restantes étaient admissibles pour une extraction complète du texte. Sept études ont été exclues pour les raisons suivantes : absence de syphilis précoce (31-33) ou traitement non précisé (34-36). Sept publications définitives ont été incluses en vue d'une synthèse et d'une extraction des données. Les principales caractéristiques des études incluses sont présentées dans le **Tableau 1** (à l'exclusion de deux examens systématiques).

Caractéristiques de l'étude

Les publications incluses comprenaient deux examens systématiques et cinq études d'observation (deux études de cohorte prospectives et trois études rétrospectives). L'examen systématique de Blank et al., se concentrait sur la population coinfectée par le VIH (19); toutefois, l'examen de Clement et al., a mis l'accent, de façon plus générale, sur la syphilis avec



Tableau 1. Caractéristiques des études incluses

Auteur	Nombre ¹	Pays où l'étude a été menée	Traitement du VIH	Traitement pharmacologique	Période de suivi	Mesure des résultats
Cousins (39) 2012	62 (3 doses) Incertain (1 dose)	Royaume-Uni	Non précisé : certains patients ont reçu un traitement antirétroviral	1 dose : pénicilline G benzathine 2,4 MU contre 3 doses : pénicilline G benzathine 2,4 MU	12 mois	Traitement sérologique (diminution par quatre des AR sériques ou absence de changement pendant 12 mois)
Knaute (40) 2012	88	Suisse	Non précisé	1 dose : pénicilline G benzathine 2,4 MU contre 3 doses : pénicilline G benzathine 2,4 MU	3, 6, 8, 9, 12, 18, 24 mois	Réponse sérologique (LRMV, TP-PA, Pathozyme IgM)
Tittes (41) 2013	84	Autriche	44 % (35/80) ont bénéficié d'un traitement antirétroviral	1 dose : pénicilline G benzathine 2,4 MU contre 3 doses : pénicilline G benzathine 2,4 MU	3, 6 et 12 mois	Traitement sérologique (diminution par 4 au LRMV dans les six mois) Délai avant guérison (jours)
Yang (45) 2014	420	Taiwan	63,2 % (362) sous traitement antirétroviral combiné	1 dose : pénicilline G benzathine 2,4 MU contre 3 doses : pénicilline G benzathine 2,4 MU	6 et 12 mois	Réponse sérologique (diminution par 4 ou plus des titres d'AR à 12 mois de suivi)
Ganesan (38) 2015	286 (393 infections ²)	États-Unis	59 % ont eu recours à un traitement rétroviral hautement actif au premier cas de syphilis	1 dose : pénicilline G benzathine 2,4 MU contre ≥ 2 doses : pénicilline G benzathine 2,4 MU	3, 6, 9, 12, 18, 24 mois	Réponse sérologique Séroconversion

Abréviations: AR : anticorps réaginaires; IgM : immunoglobuline M; LRMV : laboratoire de recherche sur les maladies vénériennes; MU : millions d'unités; TP-PA : test d'agglutination passive de *Treponema pallidum*; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

¹ Nombre de participants à l'étude analysés, qui ne correspond pas nécessairement au nombre total d'infections

² Représente le nombre de cas, certains sujets de l'étude correspondant à plusieurs infections

quelques discussions sur la co-infection au VIH (20). Les études ont été menées à Taiwan (37), aux États-Unis (38) et en Europe (39-41). Les participants aux études étaient principalement des hommes. Dans quatre études, l'intervention incluait une ou trois doses de pénicilline G benzathine (37,39-41). Une seule étude comparait une dose de pénicilline G benzathine à deux doses ou plus de pénicilline G benzathine (38) (Tableau 1).

Risque de biais dans les études incluses

Aucune étude d'intervention de haute qualité n'était disponible pour la mise à jour. Par conséquent, l'ensemble des données comporte des biais importants (Tableau 1). La possibilité d'introduire des biais de sélection par manque de randomisation est importante. Un autre problème résidait dans le fait que les publications ne tenaient généralement pas compte de la variable confusionnelle connue du traitement du VIH ou d'autres mesures

comparables (p. ex. nombre de lymphocytes T-CD4). En outre, les publications n'ont pas toujours stratifié les participants en fonction du stade de la syphilis et de la sérologie VIH (traitement compris), et de nombreuses données manquaient à l'appel (Tableau 2).

Dans l'ensemble, quatre études d'observation non incluses dans les examens systématiques de 2011 et 2014 incluaient des tailles d'échantillon de 62 à 350 sujets et ont conclu à l'absence de différence dans la réponse sérologique à 12 (n = 2 ou 3 études) ou 24 mois (n = 1 étude) si une ou trois doses de pénicilline G benzathine étaient administrées (38-41). La cinquième, et plus grande, étude d'observation menée à ce jour (n = 573) à Taiwan a émis l'hypothèse qu'une dose n'était pas inférieure à trois doses hebdomadaires de pénicilline G benzathine et a établi la différence significative entre les schémas à 10 % des participants présentant une réponse sérologique à



Tableau 2 : Résumé des résultats relatifs à l'administration d'une dose unique et de plusieurs doses de pénicilline G benzathine dans le cadre du traitement de la syphilis précoce chez les personnes co-infectées par le VIH (études d'observation)

Auteur	Doses de BP-G ¹	Réponse sérologique à 12 mois ²		Association du VIH à la réponse sérologique	
		Réponse	Valeur p	Réponse	Valeur p
Cousins (39) 2012	1 dose	78,9 % (IC à 95 % 68,0-89,8)	$p > 0,05$	S.O.	
	3 doses	64,1 % (IC à 95 % 45,0-73,2)		S.O.	
Knaute (40) 2012	1 dose	100 %		Séronégatif (VIH) (référence)	
	3 doses	100 %		CD4 \geq 500 (TPE) 1,27 (IC à 95 % 0,79-2,04) CD4 < 500 (TPE) 0,83 (IC à 95 % 0,60-1,14)	$p = 0,332$ $p = 0,241$
Tittes (41) 2013	1 dose	88 %		Aucune corrélation entre la suppression de la charge virale et les résultats (données non présentées)	$p = 0,18$
	3 doses	97 %			
Yang (45) 2014	1 dose	66,2 % (IC à 95 % 59,6-72,4)	$p = 0,24$	CD4 \leq 200 (référence)	
	3 doses	71,8 % (IC à 95 % 64,7-78,2)		200 < CD4 \leq 350 RCA 1,05 (IC à 95 % 0,54-2,07) CD4 > 350 RCA 1,51 (IC à 95 % 0,69-3,51)	$p = 0,88$ $p = 0,30$
Ganesan (38) 2015	1 dose	92 %		CD4 (par augmentation de 100 cellules) TPE 1,07 (IC à 95 % 1,01-1,12)	$p = 0,02$
	≥ 2 doses	92 %			

Abréviations: BP-G, pénicilline G benzathine; CD4, classe de différenciation; IC, intervalle de confiance; RCA : rapport de cotes ajusté; TPE : taux plus élevé; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

¹ Dose = 2,4 millions d'unités de pénicilline G benzathine en IM, dose unique

² Proportion de sujets ayant présenté une réponse au traitement définie comme une diminution par plus de 4 du titre non tréponémique

12 mois. Yang *et al.*, n'ont pas pu démontrer qu'une dose n'était pas inférieure à trois doses de pénicilline G benzathine (37).

Réponse sérologique

La réponse sérologique au traitement de la syphilis est surveillée par des tests en série au moyen du test des anticorps réaginaires. Le test des anticorps réaginaires est un test non spécifique qui détecte les anticorps IgM et IgG. Il s'agit d'une mesure de la réponse au traitement (42). Dans les études incluses, la réponse sérologique a été couramment définie comme étant égale à une diminution par plus de 4 des titres d'anticorps réaginaires à 12 mois.

Parmi les publications incluses, quatre n'ont révélé aucun avantage relatif à l'ajout de doses supplémentaires au-delà du traitement standard de 2,4 millions d'unités en dose unique de pénicilline G benzathine (37,39-41,43). L'étude de Yang *et al.*, a évoqué l'éventualité d'un effet positif de l'ajout de doses supplémentaires : l'effet était statistiquement significatif en cas d'analyse sur la base des derniers résultats connus ($p = 0,04$), mais pas en cas d'analyse par protocole ($p = 0,24$) (37).

Le délai avant le premier épisode d'échec sérologique semblait plus court dans le groupe ayant reçu une dose : 1 184 jours (40 mois) pour le groupe ayant reçu une dose unique et 1 436 jours (près de 48 mois) dans le groupe à trois doses, ce qui laisse entrevoir un éventuel bienfait du schéma à trois doses (37).

Dans la même étude, la méthode de Kaplan-Meier (estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie) présentait un délai moyen avant échec plus long statistiquement significatif dans le groupe ayant reçu trois doses ($p = 0,03$) (37).

Sérologie VIH

La co-infection par le VIH a une incidence sur les manifestations et la réponse potentielle au traitement de la syphilis précoce. Par conséquent, l'administration d'un traitement antirétroviral constitue une caractéristique importante à inclure dans l'évaluation de l'efficacité du traitement de la syphilis. Tittes *et al.*, ont constaté une réponse plus lente au traitement à dose unique au sein d'un groupe séropositif par rapport à un groupe séronégatif. Toutefois, aucun avantage significatif n'a été mis en évidence lorsque les deux groupes ont bénéficié du schéma à trois doses (41). Ganesan *et al.*, ont obtenu des résultats similaires lorsqu'ils ont comparé des populations dont la numération de lymphocytes T-CD4 était, respectivement, inférieure à 500 cellules/ μ L et supérieure ou égale à 500 cellules/ μ L ($p = 0,012$). En outre, la publication de Knaute *et al.*, a fait état d'une association statistiquement significative entre une numération de lymphocytes T-CD4 supérieure et le délai de réponse au traitement (38, 40).



Effets nocifs

Les publications incluses n'ont décrit aucun effet nocif du traitement. Jusqu'à 10 % de la population signale une allergie à la pénicilline (44), ce qui peut poser problème pour l'administration de pénicilline G benzathine. En outre, la voie d'administration intramusculaire est douloureuse et les consultations médicales supplémentaires peuvent représenter un fardeau à la fois pour le système de soins de santé et pour le patient.

Discussion

Cet examen confirme l'existence de données probantes limitées constituant un frein à la prise de décisions définitives dans le cadre de la prise en charge des personnes séropositives infectées par une syphilis précoce. L'examen systématique fondamental de 2011 a conclu que les schémas thérapeutiques optimaux demeurent inconnus (19). En outre, bien que disposant de données limitées sur les personnes séropositives, l'examen systématique de 2014 (20) a conclu que, en l'absence de données irréfutables, les personnes séropositives devraient recevoir le même traitement que les patients non infectés. Cet examen d'études supplémentaires non incluses dans ces examens systématiques est conforme à la recommandation d'administrer une dose unique de pénicilline G benzathine aux patients co-infectés par le VIH en fonction de la réponse sérologique comme résultat du traitement.

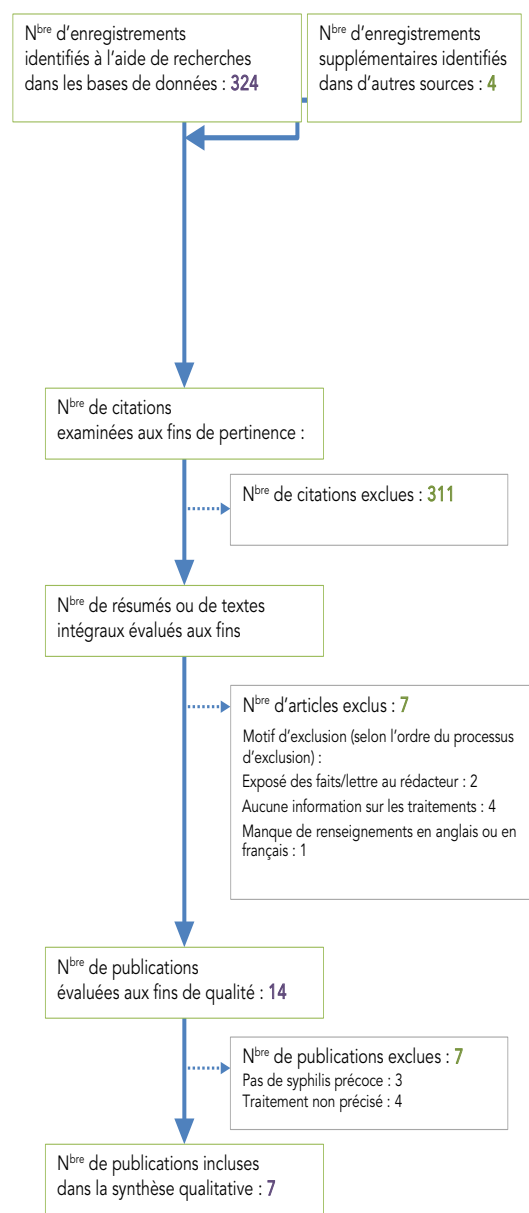
Il convient de noter, toutefois, les résultats de Yang *et al.*, qui évoquent un possible bénéfice des trois doses de pénicilline G benzathine, ce groupe présentant un délai plus long avant l'échec du traitement sérologique (37). Néanmoins, les auteurs ont décrit dans cette étude un certain nombre de limites qui pourraient expliquer la différence entre ces résultats et ceux d'autres études : 1) l'étude n'était pas un essai comparatif randomisé; 2) la décision d'administrer une dose ou trois doses a été prise par les médecins évaluant les patients; 3) 25 % possédaient des titres d'anticorps réaginaires manquants au test de suivi; 4) les chercheurs n'ont pas pu distinguer de façon catégorique les réinfections des échecs au traitement; et 5) la plupart des patients étaient des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), limitant ainsi la généralisabilité de leurs résultats à d'autres populations. Dans une correspondance ultérieure, les mêmes auteurs ont indiqué que la proportion de patients co-infectés par le VIH et la syphilis précoce et ayant reçu trois doses dans huit centres à Taïwan a diminué, passant de 60,2 % en 2007-2009 à 25 % en 2012 après un changement des lignes directrices des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) en faveur d'une dose unique de pénicilline G benzathine (45).

Enfin, les résultats ont révélé que les personnes possédant la numération la plus élevée de lymphocytes T-CD4 avaient moins de risques de présenter une mauvaise réponse sérologique au traitement (40,45).

Forces et limites

La force de cet examen réside dans le fait qu'il a été fondé sur un examen systématique précédent et qu'il a pris toutes les précautions nécessaires pour réduire les risques de biais. Toutefois, il convient de tenir compte d'un certain nombre de limites dans l'interprétation des résultats. Les études incluses ont été limitées par leur conception et l'incidence potentielle des biais de sélection par manque de randomisation des schémas posologiques est susceptible d'introduire des biais importants dans les résultats. L'absence d'ajustement en fonction de la sérologie/du traitement du VIH (traitement antirétroviral et numération des lymphocytes T-CD4) limite encore davantage la possibilité d'extrapoler les résultats dans un contexte clinique. Ces associations sont connues et significatives (37),

Appendice 1: Inclusion et exclusion des publications





mais les publications incluses n'ont pas été analysées à l'aide d'une approche stratifiée ou multivariée (37,39-41). Les études n'étaient pas représentatives de l'ensemble de la population à risque de contracter la syphilis et de présenter une co-infection au VIH. Plus de 80 % (et jusqu'à 99 %) des participants à l'étude étaient des hommes, dont la majorité étaient des HARSAH. Pour mieux répondre à cette question, l'idéal serait de réaliser un essai comparatif randomisé doté d'une puissance statistique suffisante, mené auprès de populations séropositives clairement stratifiées, et s'accompagnant de périodes de suivi suffisamment longues.

Conclusion

Notre examen a permis de déterminer que les publications récentes ne démontrent pas un avantage clair relatif à l'ajout de doses supplémentaires de pénicilline G benzathine dans la prise en charge de personnes atteintes d'une syphilis précoce et présentant une co-infection au VIH. Des pistes plus définitives sont nécessaires.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Ella Westhaver pour son soutien et ses recherches systématiques dans les bases de données électroniques et à saluer la contribution du groupe de travail d'experts techniques dans le cadre des *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Financement

Cet examen systématique a été financé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- Fenton KA, Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States: Why? *Infect Dis Clin North Am*. 2005 Jun;19(2):311-31.
- Chen ZQ, Zhang GC, Gong XD, Lin C. Syphilis in China: Results of a national surveillance programme. *Lancet*. 2007;369(9556):132-138.
- Mayor S. Syphilis and gonorrhoea increase sharply in England. *BMJ*. 2015;350(h3457).
- Public Health Agency of Canada. Notifiable diseases online (1993 to 2012). Ottawa, ON: PHAC; 2016. (Disponible en français : <http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/ndis/graphiques.php?c=yl>)
- Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis—United States, 2005–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(18):402-406.
- Giuliani M, Palamara G, Latini A, Maini A, Di Carlo A. Evidence of an outbreak of syphilis among men who have sex with men in Rome. *Arch Dermatol*. 2005;141(1):100-101.
- Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: Resurgence of an old problem. *JAMA*. 2003;290(11):1510-1514.
- Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a pre-exposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1020-1026.
- Rompalo A. Preventing sexually transmitted infections: Back to basics. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4580-4583.
- Orlova IA, Smirnova IO, Korobko AV, Petunova YG, Smirnova TS, Dudko VU, et al. Ophthalmic and otolaryngological manifestations of syphilis in patients with HIV. *Sex Transm Infect*. 2013 Jul;89(1):A1-A428.
- Perez-Martin I, Blanco R, Fonollosa A, Sorribas M, Diaz-Valle D, Adan A, et al. Syphilitic uveitis: A multicenter study of 50 cases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;71:2012-2015.
- Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: An update. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1222-1228.
- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features *J Infect Dis*. 2004;189(3):369-376.
- Buchacz K, Patel P, Taylor M, Herndt PR, Byers RH, Holmberg SD. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*. 2004;18(15):2075-2079.
- Read PJ, Fox J. Infectious syphilis unmasking drug resistance in an individual with long term virological suppression on anti-retroviral therapy. *Sex Transm Infect*. 2010;86(4):276-277.
- Wright RG, Rotheram-Borus MJ, Klosinski L, Ramos B, et al. Screening for transmission behaviors among HIV-infected adults. *AIDS Educ Prev*. 2000 Oct;12(5):431-41.
- Wu G, Zaman MH. Low-cost tools for diagnosing and monitoring HIV infection in low-resource settings. *Bull World Health Organ*. 2012 Dec;90(12):914-920.
- Wright WW. Rapid HIV testing in labor and delivery settings. *QRC Advis* 2000;16(5):4-9.
- Blank LJ, Rompalo AM, Erbedding EJ, Zenilman JM, Ghanem KG. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: A systematic review of the literature. *Sex Transm Infect*. 2011;87(1):9-16.
- Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: A systematic review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-1917.
- Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC, on behalf of the development group for ACROBAT- NRSI. A Cochrane risk



of bias assessment tool: for Non-randomized studies of interventions (ACROBATNRSI), Version 1.0.0, 2014. <http://www.riskofbias.info>.

22. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;18(343):d5928.
23. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;(7):10.
24. Cachay E, Mar-Tang M, Mathews WC. Screening for potentially transmitting sexual risk behaviors, urethral sexually transmitted infection and sildenafil use among males entering care for HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2004 Jun;18(6):349-354.
25. Frippiat F, Moutschen M. Syphilis treatment in the human immunodeficiency virus-infected patient: Follow the guidelines. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(8):845.
26. Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-infected patient: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(5):539-545.
27. Maek-a-nantawat W, Avihingsanon A, Phonphithak S, Laopraynak N, Chaiya O, Ruxrungtham K. Factors associated with syphilis acquisition among HIV-infected MSM on antiretroviral therapy. 2014;41.
28. Opara Morrison I, Ogbemor Vivian O, Fasasi Muyideen A, Akanmu Sulaimon A, Bamiro Babajide S, Ayolabi Christianah I, et al. Incidences of hepatitis B and syphilis co-infection with HIV in antiretroviral treatment-naïve adult patients attending APIN clinic at a University Teaching Hospital in Lagos, Nigeria. *J AIDS Clin Res*. 2013;4(1).
29. Zoufaly A, Onyoh EF, Tih PM, Awasom CN, Feldt T. High prevalence of hepatitis B and syphilis co-infections among HIV patients initiating antiretroviral therapy in the north-west region of Cameroon. *Int J STD AIDS*. 2012 Jun;23(6):435-438.
30. Thurnheer MC, Weber R, Toutous-Trellu L, Cavassini M, Elzi L, Schmid P, et al. Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2010 Jul 31;24(12):1907-1916.