



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

La syphilis congénitale comme marqueur d'inégalité

David, Antoine

How to cite

DAVID, Antoine. La syphilis congénitale comme marqueur d'inégalité. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:181058

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:181058>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:181058](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:181058)

Section de médecine Clinique

Département de médecine

Service de Dermatologie et Vénéréologie

Thèse préparée sous la direction de la Professeure Laurence Toutous Trelu

" La syphilis congénitale comme marqueur d'inégalité "

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Antoine Julien Jean-Loup DAVID

De

Seeberg (BE)

Thèse n° 11251

Genève

2024

Antoine David, Klara M Posfay-Barbe, Carina Aguiar Nogueira, Laurence Toutous Trellu.
Congenital syphilis in Switzerland: a marker of inequality? A mini-review. Front Public
Health 2023 Sep 14;11:1265725

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Antoine Julien Jean-Loup DAVID

originaire de Seeberg (BE), Suisse

Intitulée :

La syphilis congénitale comme marqueur d'inégalité

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 15 octobre 2024

Thèse n° **11251**

Antoine Geissbühler

Doyen



N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Résumé de la thèse

Ces dernières années ont été marquées par la recrudescence alarmante de la syphilis et de sa forme congénitale, tant dans les pays industrialisés qu'en développement, malgré des tests de dépistage performants et des traitements efficaces.

Notre projet présente la situation épidémiologique de la syphilis congénitale dans les différentes régions du globe et s'intéresse aux causes d'une telle croissance.

La maladie agit comme un marqueur d'inégalités, touchant principalement les populations défavorisées, souvent en marge du système de soin, comme les populations autochtones ou les migrants sans papiers. Malgré leur contact avec les institutions médicales, certaines de ces femmes font face à des défis tels l'absence de dépistage ou traitements inadéquats. Des facteurs plus globaux sont également mis en évidence comme des pénuries d'antibiotiques ou des politiques gouvernementales négligentes. Développer la sensibilisation et l'action politique internationale serait crucial pour réduire les impacts dévastateurs de la maladie sur la santé maternelle et infantile.

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers la Professeure Laurence Toutous Trelu pour sa supervision attentive et son soutien constant au cours de ces dernières années. Ses conseils éclairés, son expertise et son dévouement ont grandement contribué à l'accomplissement de ce travail. Je tiens également à la remercier pour son humanité et sa bonne humeur constante, qui ont rendu le travail toujours agréable à ses côtés.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à la Professeure Klara Posfay Barbe pour sa supervision, ses conseils précieux et sa réactivité tout au long de ce projet.

Je tiens à remercier la Doctoresse Carina Aguiar Nogueira pour son expertise sur le terrain. Les échanges que nous avons eus depuis le Brésil jusqu'en Suisse ont toujours été d'une grande richesse.

Je tiens à également à remercier le Fond National Suisse de la Recherche pour avoir rendu possible ce projet Synergia (CRSII5_186394), qui a facilité des rencontres interdisciplinaires enrichissantes ainsi qu'élargi ma perspective sur la médecine. Un merci particulier à Guillaume Linte, historien et coordinateur du projet, ainsi qu'à Alexandre Charles Wenger et Christian Bonah, requérants du projet au même titre que Laurence Toutous Trelu, pour leur contribution à ma réflexion historique sur ce sujet aux multiples facettes.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers mes parents, en particulier ma mère, pour leur relecture attentive ainsi que pour leur soutien indéfectible depuis le début de mes études.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers Coralie pour son approche scientifique et pragmatique lors de la rédaction de la publication.

Finalement, je remercie l'Université de Genève de m'avoir donné l'opportunité de pouvoir réaliser ce travail.

Table des matières

RÉSUMÉ DE LA THÈSE	5
REMERCIEMENTS	6
I. INTRODUCTION	8
II. LA SYPHILIS	9
A. LA MALADIE.....	9
B. LE DIAGNOSTIC.....	10
C. LE TRAITEMENT	12
D. LE SUIVI	13
III. LA SYPHILIS CONGÉNITALE.....	14
A. LA MALADIE.....	14
B. LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT	19
C. LE SUIVI	21
IV. LA SYPHILIS CONGÉNITALE EN SUISSE : UN MARQUEUR D'INÉGALITÉ ? UNE MINI-REVUE.....	25
A. ABSTRACT	25
B. INTRODUCTION	25
C. MANAGEMENT	25
D. CONGENITAL SYPHILIS: SITUATION OVER THE PAST FEW YEARS	27
i. <i>Alarming situations around the world</i>	27
ii. <i>Case of Switzerland</i>	29
E. SWISS HEALTHCARE SYSTEM AND ITS LIMITATIONS.....	29
i. <i>Case of undocumented migrants and asylum seekers</i>	29
ii. <i>Limitations of the Swiss healthcare system for these minorities</i>	30
F. DISCUSSION.....	30
G. CONCLUSION	31
V. DISCUSSION ET CONCLUSION	32
VI. REFERENCES.....	34
VII. ANNEXE	40

I. Introduction

Maladie effrayante, stigmatisante, bien connue au travers des derniers siècles, la syphilis s'est faite petit à petit plus discrète suite à l'établissement de moyens de dépistage et de traitement efficaces. Les deux dernières décennies ont cependant été marquées par une explosion du nombre de cas à travers le globe accompagnée d'une augmentation dramatique de l'incidence de sa forme congénitale (1).

A une époque où l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a fixé pour but l'éradication de la syphilis congénitale, une grande partie des régions du monde semblent avoir perdu le contrôle, affichant des données épidémiologiques de plus en plus préoccupantes (1,2).

Inscrit au sein du projet Sinergia « neverending infectious diseases » (CRSII5_186394) du Fond National Suisse de la Recherche, ce travail s'intéresse tout d'abord à la syphilis et à sa forme congénitale d'un œil médical, en faisant une synthèse des différentes définitions et recommandations actuelles, suivie d'une partie de santé publique, publiée dans le journal *Frontiers in Public Health*. Cette dernière vise à fournir un aperçu de la situation épidémiologique actuelle de la syphilis congénitale à l'échelle mondiale, et se concentre sur les populations les plus touchées, étudiant la syphilis congénitale en tant que marqueur de vulnérabilité sociétale.

Nous nous appliquerons à mettre en lumière les différents facteurs contribuant à la persistance de la syphilis congénitale et à identifier les lacunes potentielles des différents systèmes de santé. Une attention particulière est accordée à l'exemple de la Suisse, un pays doté d'une économie robuste, afin de comprendre comment la syphilis congénitale persiste encore malgré la disponibilité de méthodes efficaces de détection et de traitement.

II. La syphilis

a. La maladie

Première fois décrite au cours du 15^{ème} siècle chez les soldats français, la syphilis est causée par la bactérie *Treponema pallidum*, appartenant à la famille des spirochètes, qui n'a été identifiée qu'en 1905 par Schaudinn et Hoffman. La maladie s'est propagée dans le monde entier jusqu'à l'arrivée de la pénicilline en 1940, premier traitement réellement efficace ayant permis une diminution drastique du nombre de cas (90% entre 1954 et 1975 aux USA), avec un nadir dans les années 1990 (safer sex dans le contexte de la pandémie VIH et traitement mieux codifié) (1,3). Cependant, depuis le début des années 2000, on observe une augmentation importante du nombre de cas, particulièrement dans les groupes à risques tel que les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Cette hausse peut en partie être expliquée par l'émergence des applications de rencontre sur les réseaux internet et la diminution des rapports sexuels protégés consécutive à la perte de la crainte du SIDA et à la démocratisation de la PrEP (prophylaxie préexposition au VIH) (4,5). Aux USA, entre 2013 et 2017, cette augmentation est de 76% (5), dont 15 à 20% de réinfections (6). Chaque année, plus de 5 millions de nouveaux cas de syphilis sont diagnostiqués dans le monde, touchant majoritairement les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire (6).

La syphilis est une maladie infectieuse transmissible par voie sexuelle ou congénitale, de la mère enceinte à son enfant. Sa déclaration est obligatoire dans la majorité des pays européens ainsi qu'en Suisse. Si non traitée, elle peut évoluer en différents stades, précoces ou tardifs (4).

L'infection acquise dans les 12 mois après le contact infectant, est considérée précoce. Elle se divise en trois stades (4,7):

- Stade primaire : période d'incubation de 10 à 90 jours avant les premiers symptômes. Classiquement, apparaît un chancre induré à fond propre non douloureux sur le site d'inoculation avec une adénopathie régionale. Le chancre est très contagieux et il est intéressant de noter que par la présence de nombreux lymphocytes dans ces ulcères, le virus VIH s'y introduit car ce sont des cibles premières du virus, augmentant le risque d'acquisition ou de transmission du virus à ce stade (6).
- Stade secondaire : apparaît chez environ un tiers des patients non traités, en général dans l'année de l'acquisition, secondairement à une bactériémie. On retrouve classiquement un exanthème de type roséole dans les premiers mois ou l'apparition de syphilides dans un deuxième temps ou encore des atteintes systémiques comme des adénopathies généralisées, hépatosplénomégalie, hépatite, périostite, arthrite, aortite. Peuvent également être observées à ce stade des atteintes auditives, ophtalmologiques (rétinite, uvéite, œdème papillaire, ...) associées ou non à des atteintes neurologiques (accidents vasculaires cérébraux, méningite, atteinte des nerfs crâniens ...).
- Stade latent précoce : tests sérologiques positifs chez des patients sans évidence clinique pour une infection syphilitique active et qui présentent soit un test sérologique négatif datant de moins d'une année, soit une augmentation de 4 fois du titre de leurs anticorps non-treponémiques.

On les sépare, par leurs manifestations cliniques et par leur prise en charge, des infections considérées comme tardives ou de durée indéterminée.

L'infection tardive de plus de 12 mois est soit latente, soit secondaire symptomatique tardive, soit tertiaire (parfois symptomatique au bout de plusieurs dizaines d'années) :

- Stade latent tardif ou de durée indéterminée : tests sérologiques positifs chez des patients sans évidence clinique d'infection syphilitique active et présentant une infection datant d'il y a plus d'une année ou dont on n'est pas en mesure d'assurer qu'elle a eu lieu lors de la dernière année.
- Stade tertiaire : chez environ 10% des patients non traités, peut prendre des présentations cliniques très variées, comme les gommages syphilitiques retrouvées sur des sites très divers (peau, muqueuses, viscères ou encore atteintes cardiovasculaires). On peut également y individualiser la neurosyphilis tardive (parésies, tabès dorsalis, ...).

Les neurosyphilis, otosyphilis et syphilis oculaires peuvent donc apparaître aux stades précoces comme tardifs (4,6–9).

Le risque contagieux de transmission par voie sexuelle est moins probable pour les formes latentes tardives. Le traitement est alors principalement recommandé pour éviter le développement des stades plus tardifs de la maladie ainsi que chez la femme en âge de procréer, pour prévenir la syphilis congénitale qui peut être transmise même à des stades très tardifs (6).

Les tréponématoses endémiques, responsables des maladies du pian, du bejel ou de la pinta évoluent également par différents stades si non pris en charge de manière adéquate (antibiothérapie par azithromycine ou benzathine pénicilline G). Bien que certaines publications du 20^{ème} siècle établissent la possibilité d'une transmission congénitale, notamment du pian, il semblerait que ces pathogènes ne passent pas la barrière foetoplacentaire (10–12).

b. Le diagnostic

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques utilisées pour la plupart en routine(4,6,7,13):

- La détection « directe » du *Treponema pallidum*, avec principalement :
 - La microscopie à fond noir sur le chancre, ancien gold standard mais désormais abandonnée dans les pays riches, au vu de sa sensibilité et spécificité non optimales.
 - La PCR (polymerase chain reaction), méthode de diagnostic de référence pour le chancre. Moins utilisée car moins performante, elle est également réalisable dans le sang, le liquide céphalorachidien et le sang du cordon ombilical lors de suspicion de syphilis congénitale à l'accouchement.
 - L'immunohistochimie, utilise des anticorps polyclonaux contre le *Treponema pallidum* dans les différents prélèvements tissulaires, notamment dans les biopsies de peau. Ce test n'est pas réalisé en routine mais peut être une aide diagnostique dans certaines situations de diagnostic différentiel complexe.
- Les tests sérologiques pour la syphilis, ne la discriminent pas des autres tréponématoses. On peut les séparer en tests tréponémiques et non-tréponémiques, qui sont complémentaires :
 - Les tests non-tréponémiques (NTT) : utilisent des complexes d'antigènes comme la cardiolipine, lecithine et cholestérol. Le Veneral Diseases Research Laboratory test (VDRL) ou le Rapid Plasma Reagin test (RPR) sont les plus connus. Ces tests sont réalisés manuellement, ont une bonne sensibilité et deviennent positifs dans les 6 semaines du premier contact avec la bactérie. Sans traitement, ils atteignent leur pic à une ou deux années de l'infection, restant positifs à vie à des titres plus bas et se négativant parfois. Ils permettent de suivre l'activité de la maladie et l'efficacité du traitement. Un changement significatif correspond à une variation du titre de 4 fois,

correspondant à 2 dilutions (par exemple de 1 :16 à 1 :4). Sa sensibilité augmente d'environ 70% à 100% entre les stades primaire et secondaire. Elle diminue à environ 70% pour les syphilis de stade latent tardif et à environ 55% pour le stade tertiaire (peu de données) (13).

- Les tests tréponémiques (TT) : sont multiples depuis l'utilisation des antigènes recombinant du tréponème détectant à la fois les IgG et IgM. On distingue des tests anciens réalisés manuellement et donc sujets à des variations pour un même échantillon, comme le *Treponema pallidum* haemagglutination test (TPHA) ou le *Treponema pallidum* particle agglutination test (TPPA). D'autres tests automatisés, basés sur les antigènes recombinants, comme le treponemal enzyme immunoassay (EIA) ou l'enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Ces tests deviennent également positifs dans les 6 semaines après inoculation et restent positifs pour la vie chez la plupart des patients. Ils ne sont donc pas utilisés pour monitorer la réponse au traitement. Le titrage positif des IgM ne correspond pas toujours au stade précoce et ne doit par conséquent pas être utilisé pour déterminer le stade de la maladie.
 - Les différents rapid point-of-care tests (POCT's) : développés au début du 21^{ème} siècle, permettent le diagnostic et le traitement des patients lors de la même visite. Composés initialement de TT, des doubles tests avec TT et NTT ont été développés ces dernières années permettant d'améliorer leur sensibilité et spécificité (14–16). Ces tests sont à utiliser dans les zones/pays en développement où les tests standards ne sont pas accessibles et lorsque la prévalence de l'infection est plus élevée, telle que dans les populations à haut risque : travailleurs du sexe, multiples partenaires, usages de drogues.
- A la recherche d'une neurosyphilis, une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) est envisagée pour (4):
 - Les patients symptomatiques sur le plan neurologique, visuel ou auditif avec sérologie syphilitique positive
 - Les patients diagnostiqués comme syphilis tertiaire (syphilis cardiovasculaire, gomme, ...)
 - Les patients VIH avec sérologie syphilitique positive qui ont un compte de CD4 < 350/mm³ ou un titre de test non-tréponémique élevé (par exemple RPR >1/32)
 - Les patients avec un test non-tréponémique qui ne divisent pas leur titre par 4 au suivi à 6 mois post traitement
 - Les patients diagnostiqués comme syphilis tardive qui recevront un traitement alternatif à la pénicilline

Le diagnostic de neurosyphilis, surtout quand elle est asymptomatique, reste toujours délicat et sujet à débat. Aucun critère diagnostique précis n'a pu encore être établi à ce jour (4,8,9).

L'analyse du LCR doit comprendre une numération cellulaire avec répartition lymphocytaire, dosage des protéines, test tréponémique (sensible mais peu spécifique) et test non-tréponémique (spécifique mais peu sensible) (4,7). La PCR dans le LCR n'est pas recommandée (peu sensible et peu spécifique) (4,8).

L'absence de protéinorachie ou de leucorachie est possible en cas de neurosyphilis, notamment dans le cas des neurosyphilis parenchymateuses (tabes dorsalis,...) (4).

En cas de symptômes ophtalmiques ou auditifs isolés sans autre signe d'atteinte neurologique, un examen du LCR n'est pas obligatoire avant traitement. Il est cependant recommandé si l'examen ophtalmologique revient normal pour investiguer une cause centrale (7).

Récemment, et dans le cadre du projet de recherche global sur la syphilis précédemment décrit, notre laboratoire de référence de la syphilis a étudié l'index de synthèse intrathécale d'anticorps IgG spécifiques aux tréponèmes, s'intéressant à la synthèse « locale » d'anticorps ciblant le pathogène et traduisant une évidence indirecte de l'invasion du tréponème dans le système nerveux central. Cet index s'avère être très spécifique (environ 99%) quand il est supérieur à 1.7, chez des patients avec symptômes neurologiques et deux marqueurs évocateurs de neurosyphilis (test tréponémique ou non-tréponémique positif dans le LCR, associé soit à une protéinorachie, soit à une leucorachie) ou des symptômes ophtalmiques/auditifs avec une sérologie tréponémique positive. La sensibilité est bonne (81%) pour les patients avec symptômes neurologiques mais moins performante (27.3%) pour les patients avec des symptômes uniquement ophtalmiques/auditifs avec sérologie suspecte d'infection syphilitique active (8).

Finalement, il est crucial de rappeler que les patients diagnostiqués pour la syphilis sont plus à risques d'être atteints d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) et devraient être dépistés en conséquence. Leurs partenaires sexuels devraient également bénéficier d'un dépistage complet des IST.

c. Le traitement

Le traitement établi depuis 75 ans consiste en une antibiothérapie par pénicilline injectable. Une injection de 2.4 millions d'unités de benzathine pénicilline G en intramusculaire suffit pour les syphilis primaires, secondaires ou latentes précoces, et trois injections similaires à une semaine d'intervalle pour les syphilis latentes tardives ou de durée indéterminée (4,7). Le traitement de ces syphilis latentes tardives est plus long car le tréponème se diviserait plus lentement dans ces situations, mais la validité de cette prise en charge n'a jamais vraiment été analysée (7).

Si la benzathine pénicilline G n'est pas disponible, le traitement de deuxième intention consiste en une injection intramusculaire quotidienne de 600 000 unités de procaine pénicilline pour 10-14 jours pour les stades précoces versus 17-21 jours pour les stades tardifs (4).

L'ajout d'anesthésiants locaux comme la lidocaïne permet de réduire les douleurs à l'injection et une meilleure compliance pour les injections qui doivent se répéter à 1 et 2 semaines (4).

Les traitements alternatifs par doxycycline ou ceftriaxone peuvent se discuter chez les patients allergiques à la pénicilline, présentant des troubles de la coagulation ou refusant les traitements parentéraux mais ne doivent pas être utilisés en première intention (4). La doxycycline 200mg/j est prescrite 14 jours pour les stades précoces, et 21 à 28 jours pour les stades tardifs. Les traitements per os peuvent entraîner des problèmes de compliance. Le traitement intraveineux de ceftriaxone 1g/j peut également être proposé 10 jours pour les stades précoces (4).

L'azithromycine a démontré son efficacité dans plusieurs études mais n'est pas recommandée en raison de l'émergence de résistances (4-7). Une étude sur 146 patients en France entre 2010 et 2017 a retrouvé un taux de résistance génomique aux macrolides de 85% (mutation A2058G). Aucune résistance à la doxycycline n'a cependant été mise en évidence (17).

Pour la syphilis chez la femme enceinte, le traitement consiste en une ou trois injections intramusculaires de benzathine pénicilline G aux mêmes posologies selon le stade, telles que mentionnées ci-dessus. Certains auteurs proposent l'ajout d'une deuxième injection à 7 jours pour les stades précoces (7,18). En cas de non-disponibilité, l'unique traitement alternatif accepté est l'injection intramusculaire quotidienne de procaine pénicilline aux mêmes dosages sus-cités (4). En cas d'allergie à la pénicilline, une désensibilisation doit être proposée (4,7,19).

Pour la neurosyphilis, syphilis oculaire ou otosyphilis un traitement par benzyl pénicilline doit être proposé en intraveineux sur 10 à 14 jours, à la dose de 18 à 24 millions d'unités journalières réparties en 3-4 millions d'unités toutes les 4 heures. L'alternative est un traitement par ceftriaxone à la posologie de 2g par jour pendant 10 à 14 jours, surtout pour les patients chez qui une hospitalisation ne peut être envisagée (4). L'adjonction d'une corticothérapie systémique au traitement n'a pas montré de bénéfice (7).

Les patients avec co-infection VIH bénéficient des mêmes traitements que les patients non-VIH (4).

Un dépistage et traitement en conséquence du/de la/des partenaire(s) devraient systématiquement être réalisés. Dans le cas d'une syphilis primaire, tous les partenaires des derniers 3 mois devraient être dépistés (4).

Une réaction liée à la lyse des tréponèmes, nommée réaction de Jarisch-Herxheimer peut être observée dans les 24 heures suivant l'initiation de l'antibiothérapie, majoritairement chez les patients atteints de syphilis de stade précoce et chez environ 40% des femmes traitées en cours de grossesse (20). Elle se caractérise par un état fébrile pouvant s'accompagner d'une exacerbation de l'éruption cutanée, d'une chute de la tension artérielle ou encore de myalgies. Habituellement bénigne, elle peut induire chez la femme enceinte un travail précoce ainsi qu'une souffrance fœtale (4,7). Elle peut être prévenue et traitée par des antipyrétiques, voire par une corticothérapie (prednisone 20-60mg pour 3 jours) et ne doit en aucun cas retarder l'antibiothérapie. La corticothérapie est à envisager notamment dans le cas de syphilis tertiaire avec atteinte de « zones à risque » comme les ostiums des coronaires, le larynx ou encore le système nerveux central (4).

La prophylaxie pré ou post exposition par doxycycline semble être efficace pour diminuer le risque d'infection syphilitique et d'autres IST (4,7). Les études portent sur la prise de doxycycline 100mg au long cours versus 200mg en dose unique dans les 24h (maximum 72h) après un rapport sexuel à risque (7,21,22). La prophylaxie post exposition diminuerait de deux tiers l'incidence d'infection par syphilis et *Chlamydia trachomatis* avec une excellente tolérance (23). Son utilisation commence à se discuter dans certains pays. L'émergence de résistances liées à son utilisation reste à étudier (notamment de *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, mais potentiellement *Mycoplasma genitalium* ou encore *Chlamydia trachomatis* ?). La définition des sous-groupes de population qui pourraient en bénéficier reste également à définir (4,23). Volontairement, nous ne développerons pas tous les tenants et aboutissants concernant le sujet de la « DoxyPrEP ou DoxyPEP ».

Des efforts sont en cours pour développer un vaccin pour prévenir les infections par la syphilis, mais peu de groupes de recherche étudient actuellement le sujet (24).

d. Le suivi

Un suivi post-traitement est à prévoir avec réalisation d'un test non-tréponémique à 3, 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à négativation ou atteinte d'un plateau bas (RPR ou VDRL < 8), en général entre

1 à 2 ans. Si une division par 4 du RPR /VDRL n'est pas obtenue ou une augmentation du titre est observée, un traitement inadéquat (pour le stade par exemple) ou une réinfection doivent être considérés (4,7). Environ 10-20% des patients avec une syphilis précoce traitée de manière adaptée n'auront pas de division de leur titre non-tréponémique par 4 à 12 mois post-traitement (6,7). Les patients avec co-infection VIH peuvent également avoir un taux de décroissance plus lent de leur titre de test non-tréponémique (4).

Pour le suivi des femmes enceintes, si les diagnostic et traitement sont faits avant la 24^{ème} semaine de gestation, la sérologie ne doit pas être répétée avant 8 semaines après le traitement et doit être contrôlée le jour de l'accouchement. La majorité des femmes ne verront pas leur titre de test non-tréponémique se diviser par 4 à l'accouchement, cela ne signifiant pas forcément un échec de traitement. Une augmentation de ce titre par 4 devra cependant faire évoquer un échec de traitement ou une réinfection (rappel de toujours dépister le partenaire !) (7).

III. La syphilis congénitale

a. La maladie

Première fois décrite en 1497 par Gaspar Torella (20), la syphilis congénitale a longtemps été considérée comme une maladie héréditaire, transmise par les gènes du père et/ou de la mère infecté(e), avec le concept d'hérédosyphilis très présent notamment au cours du 19^{ème} siècle (25).

La syphilis congénitale est liée à la transmission de la syphilis de la mère au fœtus (transmission transplacentaire) ou pendant l'accouchement (contact direct avec des lésions syphilitiques). En 2012, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) évoque plutôt une « transmission mère à enfant de la syphilis » afin d'inclure notamment les fausses couches ainsi que les morts in utéro.

En 2007, l'OMS fixe pour objectif le dépistage et le traitement de plus de 90% des femmes infectées pour 2015 dans le but d'éradiquer la syphilis congénitale (2). L'objectif est loin d'être atteint et on observe à contrario une augmentation alarmante du nombre de cas dans le monde sur les dernières années, passant de 700 000 à 1.5 millions de cas rapportés annuellement entre 2016 et 2023 (1).

Une revue de la situation épidémiologique globale est proposée à la section III.d.

Le risque de transmission transplacentaire est plus important lors des stades précoces d'infection chez la mère mais le risque de transmission dans les stades tardifs n'est pas négligeable (7,26). Une femme enceinte avec une infection syphilitique de stade précoce non traitée aura un enfant infecté dans 70 à 100% des cas avec jusqu'à un tiers de mort-nés (1,4). Si l'infection est à un stade latent précoce, on estime à environ 40% le risque transmission, contre 8% pour un stade latent tardif (1,18,19,27). Plus le terme avance et plus le risque augmente, surtout après la 28^{ème} semaine d'aménorrhée (4). En post-partum, l'allaitement n'est pas déconseillé, le tréponème n'étant pas retrouvé dans le lait maternel. Si une lésion syphilitique mammaire est observée, l'allaitement est cependant à proscrire (1).

Il est recommandé de dépister systématiquement toutes les femmes enceintes pour la syphilis au premier trimestre, indépendamment de leurs comportements à risque ou de leur historique de grossesse (4,20,28–31). Les dépistages et traitements prénataux sont efficaces pour prévenir la syphilis congénitale, même dans les pays à faible prévalence (32,33). En cas de comportements à risque, les femmes enceintes devraient être dépistées au moins au premier et au troisième trimestres. Dans

plusieurs pays avec forte prévalence de la maladie, ces dépistages répétés sont recommandés en routine (18,34–46).

Une syphilis congénitale est suspectée à l'échographie fœtale en présence d'anasarque, d'épaississement placentaire, d'hydramnios, d'ascite, d'œdème sous-cutané, d'hépatosplénomégalie, de dilatation ou hyperéchogénicité intestinale ou encore de mort fœtale in utéro (47).

Le placenta devrait être analysé à la naissance devant toute suspicion de syphilis congénitale. Ce dernier présente fréquemment des caractéristiques évocatrices de la maladie, telles qu'une taille et une épaisseur plus importantes avec une couleur plus pâle que la normale. Les observations histopathologiques retrouvent une funisite nécrosante (présentant un aspect en "barbier"), un agrandissement des villosités placentaires, une érythroblastose et une villite aiguë (3,26). Des tests immunohistochimiques et PCR peuvent également être réalisés. L'analyse du placenta permet d'améliorer la « performance » du diagnostic de syphilis congénitale de 67% à 89% (3).



Figure 1 - Placenta infecté par *Treponema pallidum* avec villosités élargies et pâles. Martha W. F. Rac et al.(3)

La syphilis congénitale précoce est définie par une manifestation de la maladie avant l'âge de 2 ans. Après 2 ans, on parle alors de syphilis congénitale tardive (48–50). Environ 40% des enfants non traités avant 2 ans développeront des stigmates du stade tardif de la maladie (3).

La syphilis congénitale précoce peut s'exprimer par différentes manifestations cliniques, plus ou moins spécifiques, mais environ deux tiers des enfants atteints naissent asymptomatiques (1,3,19,50–54) :

- Hépatomégalie associée à une perturbation des tests hépatiques
- Rhinite syphilitique débutant lors des premières semaines de vie, avec un écoulement nasal clair, contagieux
- Exanthème maculo-papuleux, parfois bulleux (pemphigus syphilitique), apparaissant également lors des premières semaines de vie, présent majoritairement au niveau du dos, des fesses, de la face postérieure des cuisses, ainsi que sur la plante des pieds. Les lésions évoluent en croûtes qui laissent parfois des hyperpigmentations cuivrées
- Autres manifestations cutanées comme des fissures péri-labiales ou anales, des *condyloma lata* ou encore des lésions muqueuses variées

- Adénopathies généralisées
- Hydrops fœtal non immun
- Etat fébrile
- Méningite pouvant entraîner des séquelles nerveuses et développementales
- Myocardite
- Pneumonie
- Manifestations ophtalmologiques (choriorétinite, uvéite, cataracte, glaucome, chancre de la paupière, ...)
- Manifestations gastroentérologiques (iléite, entérocolite nécrosante, ...)
- Syndrome néphrotique (dû aux complexes immuns)
- Lésions des os longs visibles à la radiographie (60 à 80% des enfants atteints), entraînant des douleurs et une impotence fonctionnelle (pseudo-paralysie de Parrot). Les os les plus touchés sont le fémur, l'humérus et le tibia.
- Des perturbations hématologiques (leucocytose ou leucopénie, anémie, thrombocytopénie)

La syphilis congénitale tardive s'exprime par d'autres signes, notamment (19,20,26,27,48,50,52,54):

- Faciès caractéristique avec protubérance mandibulaire, bosse frontale, nez en lorgnette
- Kératite interstitielle (début souvent à la puberté), glaucome, atrophie optique
- Perte auditive neurosensorielle (souvent autour de 8-10 ans)
- Dents de Hutchinson (dents définitives hypoplasiques, crantées et espacées), molaires en forme de « mûre », perforations du palais dur
- Gommès cutanées ou muqueuses
- Déficience mentale, hydrocéphalie, paralysies nerveuses, épilepsie
- Arthrites indolores, notamment des genoux (maladie de Clutton)

La triade de Hutchinson (dents de Hutchinson, kératite interstitielle et perte auditive neurosensorielle) est très spécifique de la syphilis congénitale tardive.

Les images ci-après illustrent différentes présentations de la maladie à différents stades. Les figures 2 à 4 sont issues d'articles scientifiques récents et les figures 5 et 6 ont été sélectionnées lors du visionnage de 3 films d'époque (1926, 1939 et 1945) à but de « propagande antivénérienne » fournis par les chercheurs historiens en santé de l'université de Strasbourg via la plateforme en open Access Medfilm (<https://medfilm.unistra.fr/wiki/Accueil>).



Figure 2 - Nouveau-né avec syphilis congénitale. Joshua M. Cooper et al. (26)



Figure 3 - Nouveau-né avec syphilis congénitale. Irene A. Stafford et al. (20)



Figure 4 - Nouveau-né avec syphilis congénitale. Maya W Keuning et al. (27)



Figure 5 - Images issues du film "Une maladie sociale, la syphilis, comment peut-elle disparaître ?" (1926) - Medfilm



Figure 6 - Images issues des films "L'ennemi secret" (1945) et "La syphilis, l'ennemi public n°1" (1939) - Medfilm

b. Le diagnostic et le traitement

Tous les nouveau-nés de mères atteintes de syphilis périnatale connue ou testées positives avec un test non-tréponémique, doivent être dépistés le jour de l'accouchement ou si ils sont à l'hôpital, avant leur sortie (1,19). Le diagnostic de syphilis congénitale peut être difficile à poser tant du point de vue clinique (asymptomatique, signes non spécifiques) que biologique. En effet les anticorps identifiés dans les tests tréponémiques et non-tréponémiques passent la barrière foetoplacentaire, rendant les tests sanguins du nouveau-né plus difficilement interprétables et cela jusqu'à plus de 15 mois (7,20). Les tests IgM (IgM immunoblots/ELISA/19s FTA-ABS) ne sont pas recommandés (3,7). En effet, ces derniers sont relativement sensibles (83-100%) pour les nouveaux nés symptomatiques, mais beaucoup moins pour les cas asymptomatiques (majorité des cas) (3).

La décision de traitement du nouveau-né se base sur les paramètres clinico-biologiques mais essentiellement sur le diagnostic de la mère ainsi que la temporalité de son traitement au cours de la grossesse. Parfois le contexte global, en particulier la prise de risque récente, le père non testé, renforcent la présomption de l'infection. Sur le plan biologique, la comparaison d'un même test non-tréponémique chez la maman et le bébé simultanément est également crucial pour poser le diagnostic. Le sang du fœtus ne doit pas être prélevé sur le cordon ombilical, ce dernier pouvant être « contaminé » par du sang maternel et fausser les résultats. Comme mentionné ci-dessus, l'analyse du placenta devrait également être réalisée pour aiguiller le diagnostic (7).

A partir de ces données, quatre scénarios sont définis et mènent à différentes prises en charge.

Un diagnostic de syphilis congénitale est considéré **prouvé ou hautement probable** si (7):

- Le nouveau-né présente une clinique compatible avec une syphilis congénitale
- Le nouveau-né a un test non tréponémique avec un titre 4 fois supérieur à celui de sa mère

- Une PCR/microscopie à fond noir est positive sur le placenta, une lésion ou un fluide corporel du nouveau-né.

Dans cette situation, une ponction lombaire, une prise de sang complète, des radiographies des os longs sont recommandées, ainsi que d'autres tests en fonction de la clinique (ultrasonographie, examens ORL et ophtalmologiques, ...).

Le nouveau-né doit alors bénéficier d'un traitement de pénicilline G aqueuse cristalline de 50 000 unités/kg IV toutes les 12 heures pendant les 7 premiers jours de la vie et toutes les 8 heures par la suite pour un total de 10 jours ou de la procaine pénicilline G, 50 000 unités/kg IM 1 fois/jour pendant 10 jours, selon les recommandations américaines (CDC) (7). Les recommandations européennes proposent un traitement de benzyl pénicilline 150 000 unités/kg/j IV administré en 6 doses pour 10 à 14 jours (4). Si une dose de traitement est décalée de plus de 24h, tout le traitement doit être recommencé. Comme pour la femme enceinte, si l'enfant présente une allergie à la pénicilline, une désensibilisation doit être effectuée (7). Dans les cas de non disponibilité de ces différentes pénicillines, un traitement par ceftriaxone pendant 10 jours pourrait être discuté avec un suivi clinico-biologique très strict, cette molécule n'ayant pas été validée dans le traitement de la syphilis congénitale (26).

Un diagnostic de syphilis congénitale est considéré **possible** chez un nouveau-né avec un examen clinique dans la norme et un test non-tréponémique non 4 fois supérieur à celui de sa mère si :

- Sa mère n'a pas été traitée ou de manière inadéquate (posologie ou mauvaise molécule) ou encore si le traitement n'a pas été correctement documenté.
- Ou sa mère a été traitée correctement mais moins de 30 jours avant l'accouchement

Dans cette situation, une ponction lombaire, une prise de sang complète, des radiographies des os longs sont recommandées à la recherche d'anomalies pouvant notamment aider à confirmer le potentiel diagnostique.

Le traitement recommandé est similaire à celui mentionné ci-dessus pour les syphilis congénitales prouvées ou hautement probables. Cependant, si tous les examens complémentaires sont interprétables et normaux ainsi qu'un suivi rapproché de l'enfant est certain, une dose unique de benzathine pénicilline 50 000 unités/kg IM représente une alternative thérapeutique. Cette dernière est déconseillée si la syphilis maternelle a été diagnostiquée comme stade précoce (7).

Un diagnostic de syphilis congénitale est considéré **peu probable** chez un nouveau-né avec un examen clinique dans la norme et un test non-tréponémique non 4 fois supérieur à celui de sa mère si :

- Sa mère a été traitée de manière appropriée plus de 30 jours avant l'accouchement et qu'il n'y a pas d'argument clinico-biologique pour une réinfection ou inefficacité du traitement.

Dans cette situation, aucun examen complémentaire supplémentaire chez le nouveau-né n'est recommandé. Du point de vue thérapeutique, une dose unique de benzathine pénicilline 50 000 unités/kg IM est proposée. Si le suivi est certain, un simple suivi clinique peut également être discuté (7).

Un diagnostic de syphilis congénitale est considéré **improbable** chez un nouveau-né avec un examen clinique dans la norme et un test non-tréponémique non 4 fois supérieur à celui de sa mère si :

- Sa mère a été traitée de manière adéquate avant sa grossesse et le titre de ses tests non-tréponémiques reste bas et stable avant, pendant et après l'accouchement.

Dans cette situation, aucun examen complémentaire supplémentaire n'est à proposer chez le nouveau-né. Aucun traitement n'est nécessaire. Cependant, chez les nouveau-nés avec un test tréponémique réactif, un suivi sérologique devrait être proposé jusqu'à négativation. Une dose unique de benzathine pénicilline 50 000 unités/kg IM peut être discutée si le suivi est incertain (7).

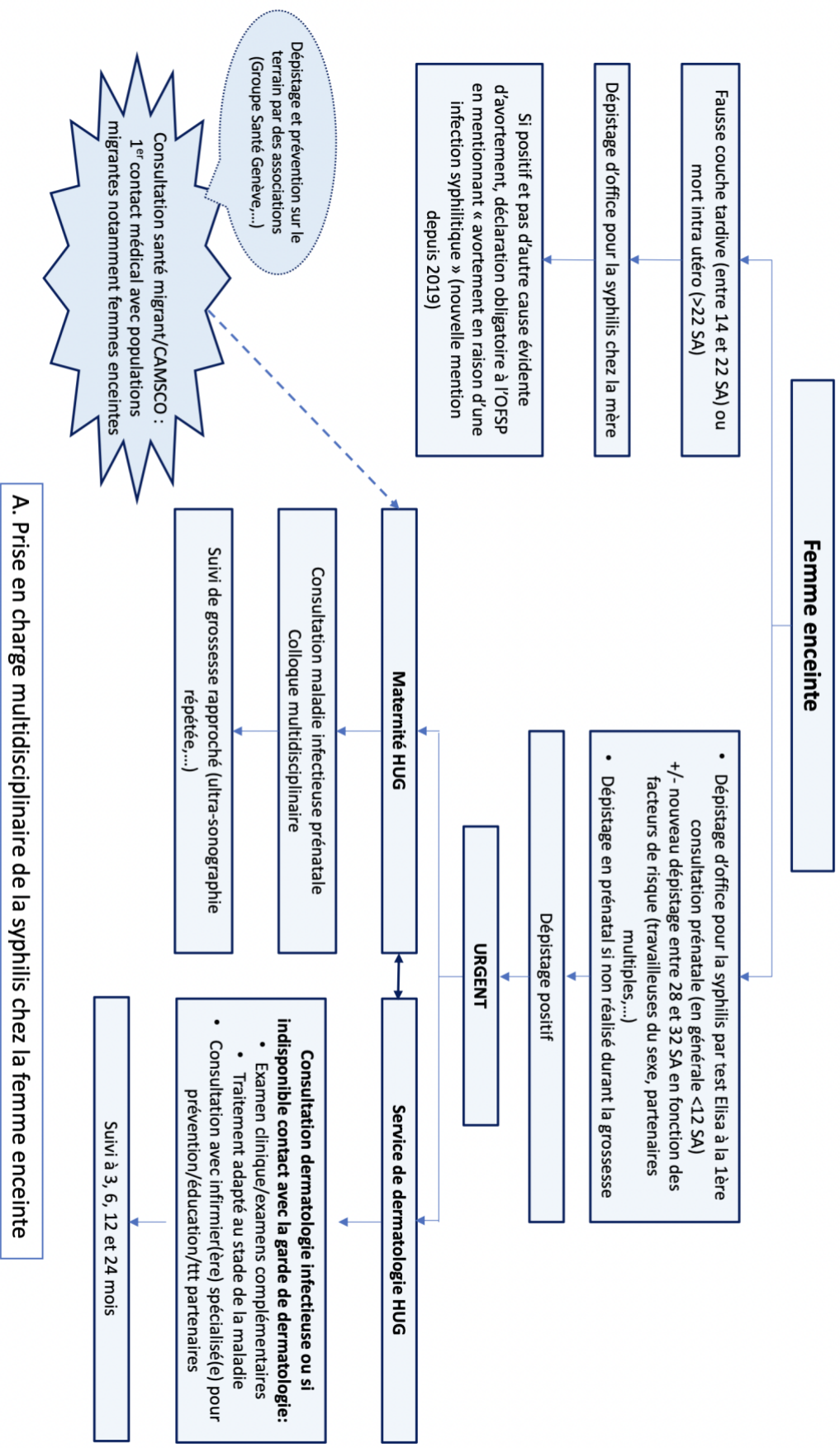
Pour les enfants âgés de plus de 1 an, si une sérologie syphilitique est positive, des investigations doivent être réalisées pour déterminer s'il s'agit d'une syphilis congénitale ou d'une syphilis acquise (abus sexuels, ...). Un traitement de pénicilline G aqueuse cristalline 200 000 à 300 000 unités/kg IV administré par 50 000 unités/kg toutes les 4-6 heures pour un total de 10 jours est recommandé (7).

c. Le suivi

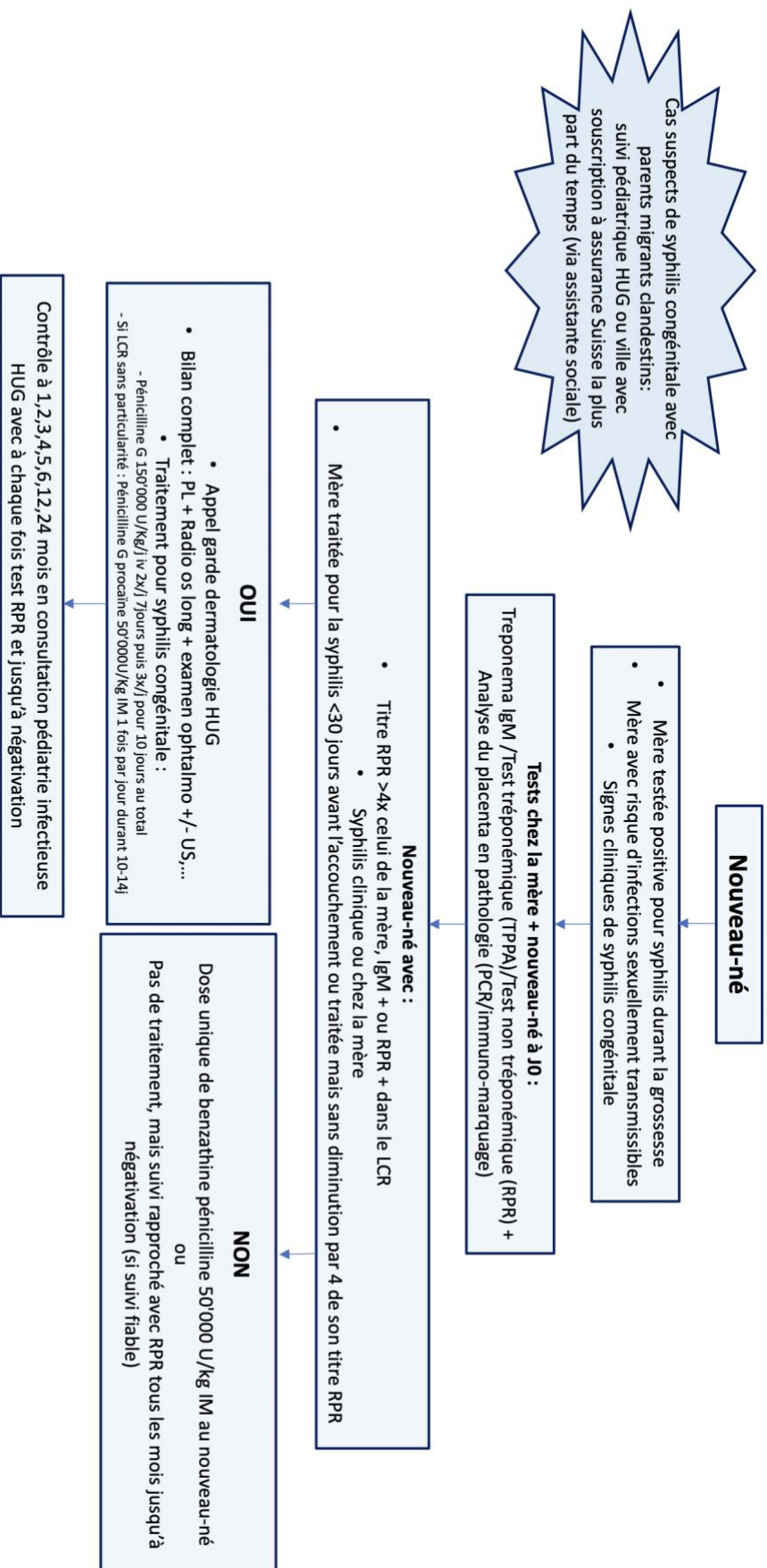
Pour le suivi, tout nouveau-né avec un test non-tréponémique positif à la naissance doit bénéficier d'un suivi clinique et biologique tous les 2-3 mois jusqu'à ce que le titre devienne non réactif. Dans le cas d'un transfert des immunoglobulines de la maman vers le bébé, on s'attend généralement à une décroissance des titres à 3 mois et une négativation à 6 mois. Si ce n'est pas le cas, de nouvelles investigations, notamment une ponction lombaire, doivent être discutées ainsi que le traitement par 10 jours de pénicilline G IV (7,26).

Dans notre expérience, une participation multidisciplinaire très spécialisée dans des centres de soins experts dans cette infection est un gage de prise en charge optimale, en particulier dans certains pays riches où la syphilis congénitale est rare et où la perte des connaissances rend difficile une prise en charge urgente.

Nous avons pour cela établi un algorithme de prise en charge simplifié pour la femme enceinte ainsi que pour le nouveau-né (figure 7), diffusé dans les salles d'accouchement, le service de néonatalogie ainsi que dans le service de dermatologie et vénérologie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG).



A. Prise en charge multidisciplinaire de la syphilis chez la femme enceinte



B. Prise en charge multidisciplinaire de la syphilis chez le nouveau-né

Figure 7 - Schéma institutionnel HUG pour la prise en charge multidisciplinaire de la syphilis chez les femmes enceintes (organigramme A) et des nouveau-nés (organigramme B). SA : semaines d'aménorrhée ; OFSP: Office fédéral de la santé publique; CAMSCO : Consultation ambulatoire mobile de soins communautaires ; LCR: liquide céphalorachidien; PL: ponction lombaire ; US : ultrasonographie

Ce suivi essentiel est parfois difficile à réaliser en pratique, la maladie touchant majoritairement des populations vulnérables en marge des systèmes de soins.

Mais peut-on considérer la syphilis congénitale comme un marqueur d'inégalité ?

Nous allons tenter de répondre à cette question dans le prochain chapitre (en anglais) qui correspond à l'article publié en septembre 2023 dans *Frontiers in Public Health*. Ce dernier dresse un tableau de l'épidémiologie de la maladie dans différentes régions du monde, en mettant en lumière les populations les plus touchées et en insistant sur la syphilis congénitale en tant qu'indicateur de vulnérabilité. Il analyse également une partie des failles du système de santé Suisse, essayant d'explorer comment certaines populations passent encore, à notre époque, entre les mailles du filet.

IV. La syphilis congénitale en Suisse : un marqueur d'inégalité ? Une mini-revue

a. Abstract

Syphilis remains a global public health problem, with growing incidence in most regions of the world, particularly among women of childbearing age. This alarming trend has led to an increase in cases of congenital syphilis, resulting in devastating consequences. While the implementation of measures by the World Health Organization (WHO) and various governments has contributed to a decline in the global incidence of congenital syphilis, many countries are facing an escalating crisis, as incidence continues to rise. This mini-review aims to provide an overview of the current state of this disease in different parts of the world, focusing on the most affected populations and highlighting congenital syphilis as a marker of vulnerability. It also focuses on Switzerland, a country with a robust economy, to identify shortcomings in the healthcare system that contribute to the persistence of congenital syphilis, even though the infection is easily detectable and treatable. In conclusion, this mini-review highlights the persistent risk of congenital syphilis worldwide, regardless of country prevalence or economic status, and underscores the need for sustained efforts to reach underserved women, emphasizing the vital role of comprehensive training for healthcare professionals.

b. Introduction

The number of syphilis cases remains very high worldwide, including in Switzerland; this disease mostly affects women of childbearing age (55,56). Due to the high risk of mother-to-child transmission, with an estimated risk of transplacental transmission of up to 80% (34), and because of the availability of effective and accessible treatment, it is universally recommended that all pregnant women be screened for syphilis, regardless of their risk-taking behaviours, or pregnancy history (4,28–31). Furthermore, prenatal screening and treatment are effective in preventing congenital syphilis, even in countries where the prevalence of syphilis is low (32,33). Pregnant women should therefore be screened at least during the first and third trimesters, as well as at delivery if they exhibit at-risk behaviors. In several countries, these repeated routine screenings are unconditionally recommended (18,34–46).

The purpose of this review is to examine the epidemiological situation across various regions of the world, and to explore some of the factors that contribute to the continuing public concern about congenital syphilis. We performed a literature research. We analyzed monocentric and multicentric, national and international studies published the last two decades in English language on Medline, as well as newsletters and websites of governmental and non-governmental organizations. Key words were congenital syphilis, maternal syphilis, vulnerability, mother-to-child transmission, and name of each continent.

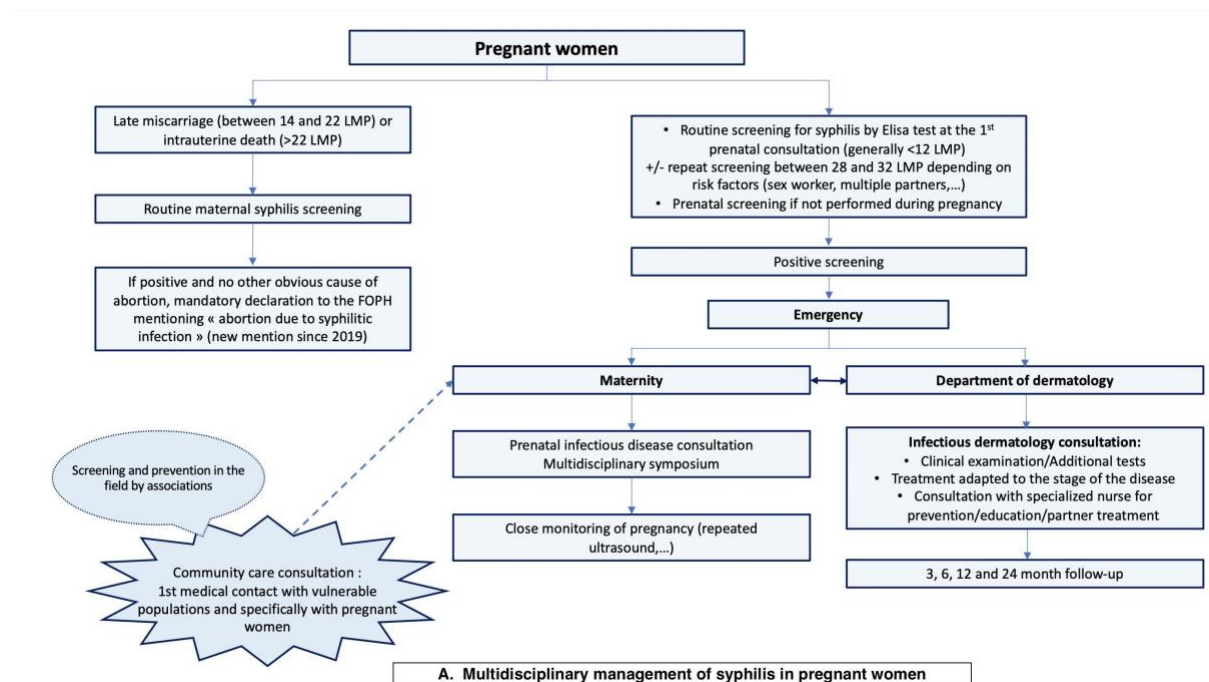
c. Management

Treatment of pregnant women for primary, secondary, or early latent syphilis consists of one intramuscular injection of 2.4 million units of penicillin G, and, for late latent or undetermined onset of infection, of three similar injections at one-week intervals (4). Alternative antibiotics must be avoided: macrolides do not cross well the fetoplacental barrier and tetracyclines are contraindicated during pregnancy. Resistance to these classes of antibiotics has also emerged in recent years. In cases

of allergy to penicillin, desensitization is recommended (5,57,58). According to the World Health Organisation's (WHO) estimations, correct treatment of a pregnant woman with syphilis can reduce fetal or neonatal mortality, as well as stillbirths by 80%, and the risk of prematurity or low birthweight by 65% (59). Treatment of sexual partners is also crucial, as there is a risk of reinfection of well-treated pregnant women (60).

Treatment of newborns is indicated if congenital syphilis is detected or strongly suspected, if the mother has not been treated, or if she was treated less than four weeks before delivery. Treatment consists of 100,000 to 150,000 units per kg of aqueous benzyl penicillin given intravenously daily for 10 to 15 days. Alternatively, intramuscular treatment of 50,000 units per kg per day of procaine penicillin G is recommended for 10 to 15 days (4,61,62). After treatment, follow-up begins at the first month of life, then at 2, 3, 4, 5, 6, 12 and 24 months of age. Usually, the non-treponemal test (RPR/VDRL) becomes negative around 6 months of age.

To optimize the management of cases, a multidisciplinary approach is necessary. At Geneva University Hospitals, we use the same flowchart to harmonize practices and to propose appropriate treatment for mother and child in the post-delivery context. (figure 1)



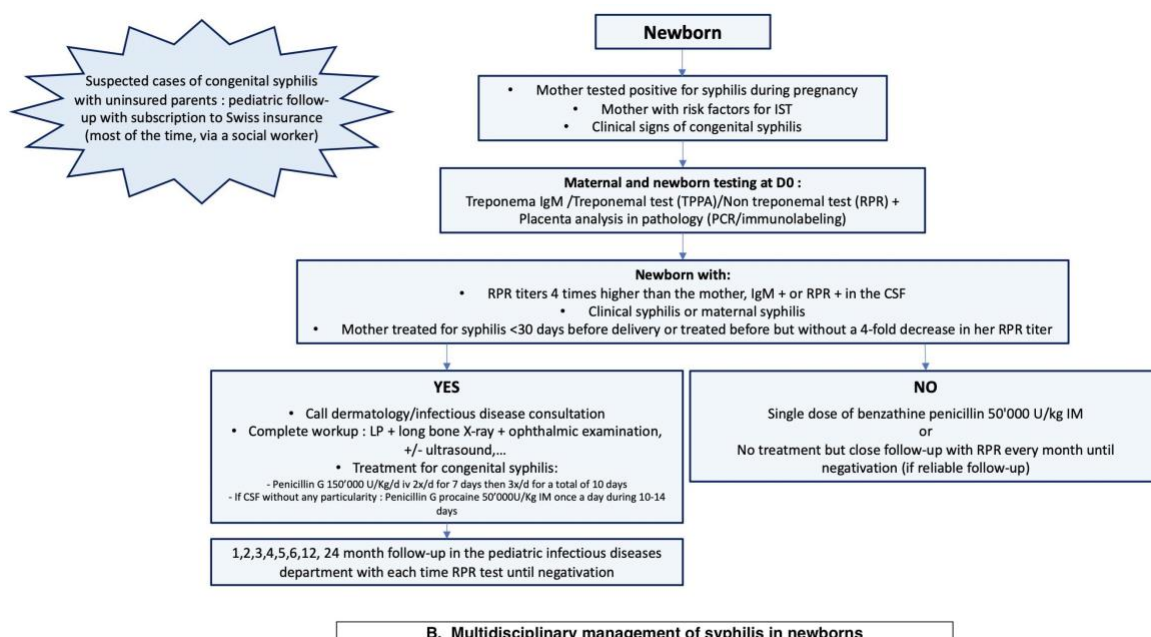


Fig. 1 – Institutional flowchart of the multidisciplinary management of syphilis in pregnant women (panel A) and their newborns (panel B). LMP: weeks of last menstrual period; FOPH: Federal Office of Public Health; CSF: cerebrospinal fluid; LP: lumbar puncture.

d. Congenital syphilis: situation over the past few years

i. Alarming situations around the world

In 2007, the WHO set the goals of eradicating congenital syphilis with an incidence of less than 50 cases per 100,000 live births, as well as providing prenatal screening and adequate treatment, if necessary, to at least 95% of pregnant women (32,59). The aim is to achieve this in 80% of all countries by 2030. Between 2012 and 2016, the incidence of syphilitic infections in pregnant women remained virtually unchanged, with a WHO estimate of 700 and 690 cases per 100,000 pregnant women, respectively. Between 2012 and 2016, the estimated global incidence of congenital syphilis also decreased from 539 to 473 cases per 100,000 live births. This 12% decrease may reflect a progress; however, the rates are still far from the target set by the WHO (59).

Although the incidence is mostly decreasing worldwide, it is unfortunately not the case everywhere. In the United States, the rate of reported congenital syphilis has increased sharply since 2012 (35,36). In fact, there has been a 477% increase between 2012 and 2019, with the incidence of congenital syphilis rising from 8.4 to 48.5 cases per 100,000 live births (63). Four possible explanations are the parallel increase in primary and secondary syphilis cases in young women of childbearing age, which almost tripled between 2015 and 2019 (34,36,37), the lack of prenatal screening and adequate treatment, as well as syphilitic reinfections during pregnancy (37,64,65). In fact, in 2019, 60% of congenital syphilis cases in the USA resulted from a lack of prenatal screening, or from inadequate treatment of pregnant women with established diagnoses (36). In addition, several studies observed considerable racial and ethnic disparities, with higher rates found among minorities and vulnerable populations, such as Native populations, African Americans or Hispanic individuals (34,36–38). Some

studies also observed higher rates in economically disadvantaged populations, drug users, or individuals released from incarceration (37,39).

Similar observations were reported in neighboring countries, including Canada, with a 10- to 15-fold increase of congenital syphilis between 2016 and 2020 (40). Once again, the populations identified as most at risk were Native American and economically challenged patients: they face a lack of access to care, longer delays between diagnosis and treatment with many missed opportunities (40,66). Mexico was also affected by a 6-fold increase in the number of congenital syphilis cases between 2010 and 2019 (18).

In South America, each country uses its own definition of congenital syphilis and notification type may vary. Cases are probably underestimated (67). Brazil is particularly affected, with an alarming increase from 143 to 861 cases per 100,000 live births between 2002 and 2016 (42); a slight decrease to 770 cases per 100,000 live births was nevertheless reported in 2020 (68). This large number of cases can be explained by the lack of access to rapid tests or treatment in certain regions (68). Despite the extent of Brazilian health system and community participation in the health sector, there is still insufficient prenatal screening and many missed opportunities with an increase in untreated or inadequately treated cases (42,69). A study conducted in a hospital in the North East (Conceição) between 2008 and 2018 showed that 61% of pregnant women diagnosed with syphilis received inadequate treatment or were not treated at all (43). Similarly to North America, indigenous populations remain the most affected (68).

Other South American countries, such as Paraguay, raise concerns, with an incidence of 197 cases per 100,000 live births in 2018 according to reports; however, the WHO estimates a 9-fold discrepancy between estimated and reported cases, with an estimate of 1792 cases per 100,000 live births. A 1.6-fold increase in cases between 2018 and 2020 has been noted (70).

Concerning developing and emerging countries, the African continent remains the most affected area, with over 60% of the worldwide congenital syphilis cases between 2012 and 2016. This can be explained by the high maternal prevalence and the lack of access to antenatal care (29,59).

Elsewhere, developed countries such as Japan, Australia and New Zealand have also described outbreaks of congenital syphilis, with an incidence of 9.4 cases per 100,000 live births in the latter between 2018 and 2020 (71). In Japan, the incidence is also gradually increasing (from 0.4 to 1.4 cases per live birth between 2012 and 2016), raising a public health concern (41). Again, the most at-risk populations include the most vulnerable populations (drug users, etc.) (18,71). In Australia, it has been described that the incidence of congenital syphilis is up to 20 times higher in the indigenous populations than in non-indigenous populations (72).

However, there are also countries with declining incidence rates. In China, the beginning of the millennium (2000 - 2011) was marked by an almost 25-fold increase in congenital syphilis cases, prompting the country to implement an action plan to improve screening and treatment of the disease, doubling the number of pregnant women screened for syphilis between 2011 and 2018. During the same period, the incidence of congenital syphilis decreased significantly from 91.6 to 18.4 cases per 100,000 live births; however, the number of syphilis cases diagnosed in pregnant women continues to increase each year (73,74). This example shows that implementing a national action plan can be effective.

Finally, the only continent to have reached the goal set by the WHO for the elimination of the disease is Europe (59). The number of congenital syphilis cases reported in the European Union has decreased overall since 2005, despite an increasing curve in recent years, according to ECDC's online interactive Surveillance Atlas of Infectious Diseases (44,45). Indeed, in 2018, for the first time since 2013, the number of reported cases increased, with 60 confirmed cases of congenital syphilis in 23 European Union countries, representing an incidence of 1.6 per 100,000 live births (45,75). The latest available

data date from 2021, with an incidence of 1.8 cases per 100,000 live births (76). These data illustrate the impact of measures taken by governments in prenatal screening programs for the disease; covering 98% of pregnant women in 2016-2017, the European Union had the highest rate in the world (55). However, data are still underestimated, and underreporting is highly probable (44,45). On a smaller scale, there is a wide variation among European countries, with incidence ranging from 0.1 to 39.8 cases per 100,000 live births in some years (45,46). Eastern European countries seem to be the most affected, especially Bulgaria, with an incidence of 20 cases per 100,000 live births recorded in 2016. In the same year, the second and third place were held respectively by Poland and Romania (44). In Bulgaria, the number of cases continued to increase with a 250% rise between 2017 and 2019 (18). Once again, the most vulnerable populations, such as migrant women, sex workers and drug users, are mostly affected; social marginalization and exclusion delay access to care (31,45,77).

ii. Case of Switzerland

In Switzerland, the incidence varies greatly from year to year. Between 2013 and 2022, it varied from 0 to 8.14 cases of syphilis per 100,000 inhabitants under the age of 1, with an average incidence of 1.6 over the last 10 years (56). The notification system has been modified in recent years: notably, stillbirths and abortions associated with syphilis infection have been notified since 2019. Physicians notify stillbirths and abortions in a woman with positive syphilis test for which no other etiology was found (78). However, the epidemiological data are not very detailed and may be underestimated since congenital syphilis is reported in the same form as all syphilis. It has been shown that 20% of pregnant women in Switzerland have not been screened for syphilis (79). Compared to the general Swiss population, studies have reported that undocumented migrants present later to antenatal care and have a higher risk of sexually transmitted infections in the context of risky behavior (80). A 10-year study at the University Hospital of Zurich has shown that among 9 pregnant patients with a positive treponemal test, 8 were immigrant patients (81).

It is important to understand where the failures of a developed country's healthcare system like Switzerland come from, why certain vulnerable populations are left out, despite theoretical measures to include them.

e. Swiss healthcare system and its limitations

i. Case of undocumented migrants and asylum seekers

Because of its strong socio-economic position, Switzerland is exposed to both legal and illegal migration. It is estimated that Switzerland has up to 100,000 undocumented migrants: many are middle-aged women from Latin America, Eastern Europe, Asia and North and West Africa (80).

There are three main groups of migrants in the country:

- "Legal" migrants, who received a residence permit, a health insurance, and have the same access to the Swiss healthcare system as the general Swiss population. They usually have no problem accessing healthcare.
- Asylum seekers who are registered and distributed in all the Swiss cantons (states). In the same way as the other citizens, asylum seekers have a health insurance. They generally have access to healthcare like all other residents. Nevertheless, language barriers exist.
- Undocumented migrants are defined as people living in Switzerland without a valid residence permit. Considered residents in Switzerland (82), they must apply for health insurance within

three months after taking up residence in Switzerland; after giving birth, they must obtain insurance for their child within the same period. They can also benefit from reduced insurance costs, and insurers cannot refuse a registration request. However, many migrants do not apply for insurance coverage for economic reasons.

The response of the Swiss healthcare system varies greatly, with different policies for each canton. Only 2 of the 26 Swiss cantons (Geneva and Vaud) have established primary care services for undocumented migrants, providing free or inexpensive access to health facilities. In the other cantons, these primary care services are provided by non-governmental organizations or, in some cases, exist only in the emergency departments of public hospitals (80,83).

A study of the undocumented migrant population in the canton of Geneva shows that only 16% are covered by required health insurance (84).

In a situation of distress, the Swiss Constitution guarantees that patients receive essential care and are treated in a manner consistent with human dignity, regardless of their insurance cover (85).

Despite the theoretical measures, the Swiss healthcare system has many limitations for undocumented migrant patients.

ii. Limitations of the Swiss healthcare system for these minorities

First, we note a cost barrier. In Switzerland, health insurance fees and co-payments are very high, which sometimes leads to insurance coverage being waived, care being forgone, or treatment being delayed.

Additionally, undocumented individuals may also fear being reported and avoid contact with public institutions as much as possible. In case of non-payment, despite medical confidentiality, insurers try to recover the money, which increases the risk of being discovered.

Furthermore, migrants are likely to be isolated and face language barriers, resulting in a lack of information on access to healthcare in general, despite the work of some associations that carry out medical prevention at strategic points.

Another difficulty that can be encountered by migrants is filling out administrative documents. The administrative difficulties to obtain health insurance are considerable: insurance companies often make it difficult for them to take out a policy, with refusals (due to lack of knowledge of the law) or unfeasible requests (e.g. a postal address or a residence permit). In addition, the language barrier increases the difficulty of understanding administrative documentation and procedures.

Finally, although emergency care is provided, chronic health problems requiring continuity of care on an outpatient basis are not necessarily covered in all cantons (80,83).

f. Discussion

Congenital syphilis is a severe and fatal disease that can be easily prevented and cured. The alarming incidence rates reported in all parts of the world, both in resource-limited and developed countries, highlight the undeniable weaknesses of the healthcare systems in terms of accessibility and quality of care. Regardless of the economic situation of countries, the most affected populations remain the most vulnerable minorities, notably native populations, or undocumented migrants. In these communities, access to healthcare can be complex and people may avoid consultations and wish to keep discretion. As a result, the risk of transmission rises due to inadequate disease management.

Developing countries face a lack of resources that contributes to these shortcomings, sometimes with remote areas having no access to screening or adequate treatment. In developed countries, undocumented individuals have economic, social, and legal barriers that are particularly difficult to overcome, despite legislation offering access to healthcare for all. Regardless of the economic status of the country, mechanisms commonly found are the banalization of the disease by the general population, a lack of awareness among healthcare providers, which can lead to missed diagnoses or inadequate treatment, as well as a lack of care for partners, which often leads to reinfection during the pregnancy. In 2021, a review of the *Archives of Disease in Childhood* proposed replacing the acronym for congenital infections TORCH (toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex) with SCORTCH (syphilis, CMV, others, rubella, toxoplasmosis, chickenpox, HSV and blood born virus) to include congenital syphilis (86).

More global obstacles to success can be identified, such as the regular shortage of benzathine penicillin, particularly in more than 40 countries between 2014 and 2016 (42,43,45,87), which sometimes leads to the use of therapeutic alternatives that do not cross the fetoplacental barrier. It should be noted that the treatment is still not produced in Switzerland, despite several initiatives from organizations, such as the Federal Office of Public Health (FOPH) (28). Moreover, since regular errors in prescribing or administering medication have been observed in all countries, we would like to re-emphasize in this review that a good knowledge of treatment (penicillin formulations and dosages) is the foundation of infection control.

The development of multiple action plans at global level through the WHO, but also at a national level, has already shown its effectiveness, as seen in China. However, much remains to be done in most parts of the world, especially in the Americas and on the African continent. Although Africa is the continent most affected by congenital syphilis, it is the least represented region in the various studies in the international literature.

At the Swiss level, a retrospective and prospective study supported by the Swiss National Science Foundation is underway. It aims to quantify the number of cases of congenital syphilis and syphilis during pregnancy in Switzerland, and to describe their characteristics and risk factors. A national register should then be integrated to target women at risk during pregnancy and optimize the follow-up of babies who test positive.

g. Conclusion

The epidemiological overview of congenital syphilis shows a persistent risk of babies being born with asymptomatic or severe syphilitic infection in many countries. Even in developed countries with efficient healthcare systems, numerous challenges remain in reaching certain underserved women. Ongoing training of healthcare professionals is crucial, not only in areas with a high prevalence of disease, but also in regions where cases are rare, and where neglecting the infection may also impact lives.

V. Discussion et conclusion

Maladie considérée sous contrôle jusqu'à la fin du 20^{ème} siècle, la syphilis fait l'objet d'une résurgence mondiale inquiétante ces dernières années, la replaçant au centre des préoccupations de santé publique globale. L'augmentation parallèle du nombre de cas de syphilis congénitale, malgré un dépistage et un traitement bien codifiés, met en lumière certaines failles de systèmes de santé plus général et va à l'encontre du but fixé par l'OMS d'éradication de la maladie avant la fin de la décennie.

A travers cette revue, nous avons remarqué des caractéristiques communes aux populations les plus touchées, faisant de la syphilis congénitale un marqueur universel de vulnérabilité. Que ce soit dans les pays à ressources limitées ou dans les pays plus industrialisés, les populations les plus affectées sont celles marginalisées par les systèmes de santé qui manquent de moyens, des migrants sans papiers, des populations autochtones, des détenus ou encore des utilisateurs de drogues injectables.

Au-delà de ces facteurs individuels, nous avons mis en évidence d'importantes lacunes face à la prise en charge globale des femmes enceintes dans leur période prénatale. Malgré leur volonté et l'accès au système de santé, certaines ne bénéficient pas de dépistage. Dans d'autres cas, elles sont dépistées positives mais ne reçoivent pas de traitement, ou un traitement inadéquat. Cela souligne l'importance cruciale de mieux sensibiliser et former les équipes médicales pour éviter ces occasions manquées, compte tenu des conséquences désastreuses de la maladie. Parfois encore, les traitements recommandés ne sont pas accessibles à la suite de ruptures générales de stocks qui peuvent parfois durer plusieurs années. Ceci met en lumière l'urgence d'étudier d'autres options thérapeutiques validées. Des antibiotiques utilisés pour d'autres infections sont en cours d'étude mais que très récemment en raison de modèles microbiologiques d'antibiogramme compliqués dus à une bactérie non cultivable en routine (88).

D'importants projets nationaux et internationaux, promus notamment par des ONG ou des gouvernements, sont en cours de déploiement et ont déjà montré leur efficacité dans certaines régions du globe. Nous pouvons prendre l'exemple de la Chine décrit dans la section III.d.i. ci-dessus ou encore de la Thaïlande, premier pays d'Asie à avoir atteint en 2016 le but fixé par l'OMS d'élimination de la transmission de la syphilis et du VIH de la mère à l'enfant (89,90). Toutefois, certaines structures semblent aller à contre-courant, comme aux États-Unis où les fonds fédéraux alloués à la prévention des IST ont diminué de 40% au cours des deux dernières décennies en dépit de l'incidence croissante de ces maladies (19).

Une autre problématique mise en avant par ce travail est la difficulté à obtenir des données épidémiologiques reflétant la réalité. L'étude de la prévalence de la syphilis congénitale à l'échelle mondiale s'avère complexe en raison de la sous-déclaration fréquente de la maladie, des systèmes de surveillance sous-optimaux et des divergences dans les définitions de cas entre les pays.

En Suisse, avec le groupe national des infectiologues pédiatres, nous avons entrepris des démarches pour intégrer la surveillance de la syphilis congénitale dans le cadre du programme du SPSU, associé à l'office fédéral de santé publique (Système de surveillance pédiatrique suisse, <https://www.spsu.ch/en/home>). Pour se faire, une proposition d'étude prospective multicentrique est en cours de soumission au comité d'éthique, et permettra de poursuivre l'étude des bébés affectés par la syphilis congénitale à l'échelle nationale, sur les cinq prochaines années.

Il serait aussi envisageable de l'intégrer dans un système de déclaration fédéral visant à recenser les pathologies pédiatriques rares.

Par ailleurs, une étude rétrospective multicentrique nationale soutenue par le Fonds national suisse de la recherche scientifique a été réalisée, est sous presse dans le journal Swiss Medical Weekly, et décrit le profil épidémiologique des femmes enceintes et analyse les cas de syphilis présumées et

confirmées de nouveaux nés entre 2012 et 2021 (91). Une attention particulière aux situations socioéconomiques des femmes enceintes de leurs bébés y est réalisée (tableaux des variables étudiées en annexes 1 et 2, ainsi que le poster présenté au congrès européen de pédiatrie en mai 2024 en annexe 3 (91)).

En conclusion, malgré son ancienneté, la syphilis et particulièrement celle des plus fragiles, des nouveau-nés, nous défi toujours. Nous avons identifié les lacunes dans la gestion de la syphilis congénitale et mis en lumière l'urgence de renforcer la sensibilisation, la formation médicale et la surveillance épidémiologique pour lutter plus efficacement contre cette maladie contagieuse pluriséculaire, afin de prévenir ses conséquences dévastatrices tant sur la santé maternelle qu'infantile.

VI. Références

1. Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital Syphilis—An Illustrative Review. *Children*. 29 juill 2023;10(8):1310.
2. WHO World Health Organisation. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. Genève (Suisse): World Health Organization; 2007.
3. Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn*. déc 2020;40(13):1703-14.
4. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mars 2021;35(3):574-88.
5. Orbe-Orihuela YC, Sánchez-Alemán MÁ, Hernández-Pliego A, Medina-García CV, Vergara-Ortega DN. Syphilis as Re-Emerging Disease, Antibiotic Resistance, and Vulnerable Population: Global Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathog Basel Switz*. 15 déc 2022;11(12):1546.
6. Hook EW. Syphilis. *The Lancet*. 15 avr 2017;389(10078):1550-7.
7. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. 2021;70(4).
8. Alberto C, Deffert C, Lambeng N, Breville G, Gayet-Ageron A, Lalive P, et al. Intrathecal Synthesis Index of Specific Anti-Treponema IgG: a New Tool for the Diagnosis of Neurosyphilis. *Microbiol Spectr*. 23 févr 2022;10(1):e0147721.
9. Jones-Vanderleest JG. Neurosyphilis, Ocular Syphilis, and Ootosyphilis: Detection and Treatment. *Am Fam Physician*. août 2022;106(2):122-3.
10. Gc R, Ln R. Occurrence of congenital, cardiovascular, visceral, neurologic, and neuro-ophthalmologic complications in late yaws: a theme for future research. *Rev Infect Dis [Internet]*. oct 1986 [cité 14 avr 2024];8(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3538316/>
11. Giacani L, Lukehart SA. The Endemic Treponematoses. *Clin Microbiol Rev*. janv 2014;27(1):89.
12. Ta C. The origin of the treponematoses. *Bull World Health Organ [Internet]*. 1961 [cité 14 avr 2024];24(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13694226/>
13. Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Nontreponemal Antibody Tests. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 24 juin 2020;71(Suppl 1):S21-42.
14. Adamson PC, Loeffelholz MJ, Klausner JD. Point-of-Care Testing for Sexually Transmitted Infections: A Review of Recent Developments. *Arch Pathol Lab Med*. 1 nov 2020;144(11):1344-51.
15. Maan I, Lawrence DS, Tlhako N, Ramontshonyana K, Mussa A, Wynn A, et al. Using a dual antibody point-of-care test with visual and digital reads to diagnose syphilis among people living with HIV in Botswana. *Int J STD AIDS*. avr 2021;32(5):453-61.
16. Marks M, Mabey DC. The introduction of syphilis point of care tests in resource limited settings. *Expert Rev Mol Diagn*. avr 2017;17(4):321-5.
17. Sanchez A, Mayslich C, Malet I, Grange PA, Janier M, Saule J, et al. Surveillance de la résistance génomique aux antibiotiques de *Treponema pallidum subs pallidum* des cas de syphilis précoce en France. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2020;147(12, Supplement):A138.

18. Thean L, Moore A, Nourse C. New trends in congenital syphilis: epidemiology, testing in pregnancy, and management. *Curr Opin Infect Dis*. 1 oct 2022;35(5):452-60.
19. Fang J, Partridge E, Bautista GM, Sankaran D. Congenital Syphilis Epidemiology, Prevention, and Management in the United States: A 2022 Update. *Cureus*. déc 2022;14(12):e33009.
20. Stafford IA, Workowski KA, Bachmann LH. Syphilis Complicating Pregnancy and Congenital Syphilis. *N Engl J Med*. 18 janv 2024;390(3):242-53.
21. Jean-Michel Molina, Beatrice Bercot, Lambert Assoumou, Algarte-Genin Michele, Emma Rubenstein, Gilles Pialoux, Christine Katlama, Laure Surgers, Cecile Bebear, Nicolas Dupin, Jean-Paul Viard, Juliette Pavie, Claudine Duvivier, Jade Ghosn, Dominique Costagliola. ANRS 174 DOXYVAC: AN OPEN-LABEL RANDOMIZED TRIAL TO PREVENT STIs IN MSM ON PrEP - CROI Conference [Internet]. 2023 [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/anrs-174-doxyvac-an-open-label-randomized-trial-to-prevent-stis-in-msm-on-prep/>
22. Hyman Scott, Jorge Roman, Matthew A. Spinelli, Jason Bena, Thiago S. Torres, Susan P. Buchbinder. Doxycycline PEP: High Uptake and Significant Decline in STIs After Clinical Implementation - CROI Conference [Internet]. 2024 [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/doxycycline-pep-high-uptake-and-significant-decline-in-stis-after-clinical-implementation/>
23. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med*. 6 avr 2023;388(14):1296-306.
24. Gottlieb SL, Deal CD, Giersing B, Rees H, Bolan G, Johnston C, et al. The global roadmap for advancing development of vaccines against sexually transmitted infections: Update and next steps. *Vaccine*. 3 juin 2016;34(26):2939-47.
25. Corbin A. L'hérédosyphilis ou l'impossible rédemption. Contribution à l'histoire de l'hérédité morbide. In: *Romantisme* [Internet]. 1981 [cité 25 févr 2024]. p. 131-50. Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/roman_0048-8593_1981_num_11_31_4477
26. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol*. avr 2018;42(3):176-84.
27. Keuning MW, Kamp GA, Schonenberg-Meinema D, Dorigo-Zetsma JW, van Zuiden JM, Pajkrt D. Congenital syphilis, the great imitator-case report and review. *Lancet Infect Dis*. juill 2020;20(7):e173-9.
28. OFSP O fédéral de la santé publique. Diagnostic et traitement de la syphilis : recommandations actualisées. 2015 p. 244-9. Report No.: 21.
29. Rw P, D M, Ml K, Xs C, Jd R, As B. Syphilis. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 10 déc 2017 [cité 4 oct 2021];3. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022569/>
30. E. Pilly. Infections et grossesse - Syphilis. In: *Maladies infectieuses et tropicales*. 26ème. 2018. p. 592.
31. Simms I, Goh BT, French P, Wallace LA, Irvine N, Thomas DR, et al. A brief recent history of the epidemiology of congenital syphilis in the United Kingdom. *Int J STD AIDS*. nov 2018;29(11):1110-9.
32. WHO. WHO. World Health Organization; 2007 [cité 4 oct 2021]. WHO | The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. Disponible sur: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241595858/en/>

33. Walker DG, Walker GJA. Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis.* juill 2002;2(7):432-6.
34. Amerson EH, Castillo Valladares HB, Leslie KS. Resurgence of Syphilis in the US—USPSTF Reaffirms Screening Guidelines. *JAMA Dermatol* [Internet]. 27 sept 2022 [cité 2 oct 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.3499>
35. Bowen VB, McDonald R, Grey JA, Kimball A, Torrone EA. High Congenital Syphilis Case Counts among U.S. Infants Born in 2020. *N Engl J Med.* 16 sept 2021;385(12):1144-5.
36. Nelson R. Congenital syphilis increases in the USA. *Lancet Microbe.* mars 2022;3(3):e171.
37. Kimball A, Torrone E, Miele K, Bachmann L, Thorpe P, Weinstock H, et al. Missed Opportunities for Prevention of Congenital Syphilis - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 5 juin 2020;69(22):661-5.
38. Cooper JM, Porter M, Bazan JA, Nicholson LM, Sánchez PJ. Re-emergence of Congenital Syphilis in Ohio. *Pediatr Infect Dis J.* déc 2018;37(12):1286.
39. Park E, Yip J, Harville E, Nelson M, Giarratano G, Buekens P, et al. Gaps in the congenital syphilis prevention cascade: qualitative findings from Kern County, California. *BMC Infect Dis.* 5 févr 2022;22(1):129.
40. Benoit P, Tennenhouse L, Lapple A, Hill-Carroll G, Shaw S, Bullard J, et al. Congenital syphilis re-emergence in Winnipeg, Manitoba. *Can Commun Dis Rep Relevé Mal Transm Au Can.* 24 févr 2022;48(2-3):89-94.
41. Kanai M, Arima Y, Shimada T, Hori N, Yamagishi T, Sunagawa T, et al. Increase in congenital syphilis cases and challenges in prevention in Japan, 2016-2017. *Sex Health.* mai 2021;18(2):197-9.
42. Silva ÂAO, Leony LM, Souza WV de, Freitas NEM, Daltro RT, Santos EF, et al. Spatiotemporal distribution analysis of syphilis in Brazil: Cases of congenital and syphilis in pregnant women from 2001-2017. *PloS One.* 2022;17(10):e0275731.
43. Swayze EJ, Cambou MC, Melo M, Segura ER, Raney J, Santos BR, et al. Ineffective penicillin treatment and absence of partner treatment may drive the congenital syphilis epidemic in Brazil. *AJOG Glob Rep.* mai 2022;2(2):100050.
44. ECDC EC for DP and C. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018 [cité 4 oct 2021]. Congenital syphilis - Annual Epidemiological Report for 2016. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-syphilis-annual-epidemiological-report-2016>
45. ECDC. Syphilis and congenital syphilis in Europe- A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response [Internet]. 2019 juill. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Syphilis-and-congenital-syphilis-in-Europe.pdf>
46. Salomè S, Cambriglia MD, Scarano SM, Capone E, Betts I, Pacella D, et al. Congenital syphilis in the twenty-first century: an area-based study. *Eur J Pediatr.* janv 2023;182(1):41-51.
47. E. Pilly. Infections et grossesse - Syphilis. In: *Maladies infectieuses et tropicales.* 26ème. 2018. p. 592.
48. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočník M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1581-93.

49. Dobson SR, Sanchez PJ., Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al. Syphilis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019. p. 1268.
50. Charles R. Woods, MD, MS. Seminars in Pediatric Infectious Diseases - Syphilis in Children: Congenital and Acquired. Elsevier Inc. Vol. 16. 2005. 245-257 p.
51. Phiske MM. Current trends in congenital syphilis. Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2014;35(1):12-20.
52. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. STD Surveillance case definitions [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/std/stats/CaseDefinitions-2014.pdf>
53. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Congenital Syphilis - Treatment Guidelines [Internet]. 2015 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/congenital.htm>
54. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, David Kimberlin, MD, FAAP. Summaries of Infectious Diseases - Syphilis. In: Red Book 31st Edition. American Academy of Pediatrics. 2018.
55. WHO. WHO. World Health Organization; 2018 [cité 4 oct 2021]. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>
56. OFSP O fédéral de la santé publique. Chiffres Maladies infectieuses [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten.html>
57. Zhou P, Qian Y, Xu J, Gu Z, Liao K. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. Sex Transm Dis. juill 2007;34(7):472-4.
58. Fica A, Täger M, Muñoz D, Guerra F, Vargas J. Congenital syphilis after maternal macrolide therapy in a presumed penicillin allergic patient. Time to change the Chilean governmental normative. Rev Med Chil. juill 2019;147(7):944-6.
59. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes-Estimates for 2016 and progress since 2012. PloS One. 2019;14(2):e0211720.
60. Roque KB, Alves BDP, Silva BF da, Novo NF, Julianio Y, Oliveira JC de, et al. Panorama of congenital syphilis in school hospital of the hospital of the South region of city of São Paulo. Res Soc Dev [Internet]. 28 mars 2021 [cité 14 nov 2021];10(4). Disponible sur: <https://www.scilit.net/article/71e9f7ffaf79558fc02f1d1b309d48f>
61. WHO Guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (Syphilis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cité 5 juill 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384904/>
62. CDC. Congenital Syphilis - 2015 STD Treatment Guidelines [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <http://medbox.iiab.me/modules/en-cdc/www.cdc.gov/std/tg2015/congenital.htm>
63. CDC. Congenital Syphilis - STI Treatment Guidelines [Internet]. 2021 [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/congenital-syphilis.htm>
64. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. 2017;168.

65. CDC C for DC and P. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2021 [Internet]. 2023 [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/default.htm>
66. Round JM, Plitt SS, Eisenbeis L, Smyczek P, Gratrix J, Charlton C, et al. Examination of Care Milestones for Preventing Congenital Syphilis Transmission Among Syphilis-Infected Pregnant Women in Alberta, Canada: 2017-2019. *Sex Transm Dis*. 1 juill 2022;49(7):477-83.
67. Bezerra ML de MB, Fernandes FECV, de Oliveira Nunes JP, de Araújo Baltar SLSM, Randau KP. Congenital Syphilis as a Measure of Maternal and Child Healthcare, Brazil. *Emerg Infect Dis*. août 2019;25(8):1469-76.
68. Lannoy LH, Santos PC, Coelho R, Dias-Santos AS, Valentim R, Pereira GM, et al. Gestational and congenital syphilis across the international border in Brazil. *PloS One*. 2022;17(10):e0275253.
69. Bispo JP, Serapioni M. Community participation: Lessons and challenges of the 30 years of health councils in Brazil. *J Glob Health*. 11:03061.
70. Heath K, Alonso M, Aguilar G, Samudio T, Korenromp E, Rowley J, et al. WHO method for estimating congenital syphilis to inform surveillance and service provision, Paraguay. *Bull World Health Organ*. 1 mars 2022;100(3):231-6.
71. Gilmour LS, Best EJ, Duncanson MJ, Wheeler BJ, Sherwood J, Thirkell CE, et al. High Incidence of Congenital Syphilis in New Zealand: A New Zealand Pediatric Surveillance Unit Study. *Pediatr Infect Dis J*. 1 janv 2022;41(1):66-71.
72. Care AGD of H and A. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care; 2022 [cité 19 janv 2023]. National syphilis surveillance quarterly reports 2021. Disponible sur: <https://www.health.gov.au/resources/publications/national-syphilis-surveillance-quarterly-reports-2021?language=en>
73. Dai Y, Zhai G, Zhang S, Chen C, Li Z, Shi W. The Clinical Characteristics and Serological Outcomes of Infants With Confirmed or Suspected Congenital Syphilis in Shanghai, China: A Hospital-Based Study. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 [cité 14 janv 2023];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.802071>
74. Qiao Y, Wang X, Wang Q, Li Z, Jin X, Wang A. Screening and Treatment of Syphilis for Pregnant Women - China, 2011-2018. *China CDC Wkly*. 26 juin 2020;2(26):476-80.
75. ECDC. Congenital syphilis - Annual Epidemiological Report for 2018 [Internet]. 2020 avr [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-syphilis-annual-epidemiological-report-2018>
76. ECDC EC for DP and C. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
77. Simms I, Tookey PA, Goh BT, Lyall H, Evans B, Townsend CL, et al. The incidence of congenital syphilis in the United Kingdom: February 2010 to January 2015. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. janv 2017;124(1):72-7.
78. OFSP. Bulletin 45/2022. 2022.
79. Aebi-Popp K, Kahlert C, Rauch A, Mosimann B, Baud D, Low N, et al. Heterogeneity in testing practices for infections during pregnancy: national survey across Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14325.

80. Jackson Y, Paignon A, Wolff H, Delicado N. Health of undocumented migrants in primary care in Switzerland. *PloS One*. 2018;13(7):e0201313.
81. Meyer S, Trück J, Bosshard PP, Tomaske M, Morán C, Lautenschlager S, et al. Congenital syphilis in Switzerland: gone, forgotten, on the return. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 1 janv 2012 [cité 4 oct 2021];(1). Disponible sur: <https://smw.ch/article/doi/smw.2012.13325>
82. Code civil suisse du 10 décembre 1907 (Etat le 1er janvier 2021) - Article 23 à 26.
83. Derron J. Accès aux soins des populations vulnérables en Suisse - Plate-forme nationale pour les soins de santé aux sans-papiers. nov 2014;30.
84. Hans Wolff, Hans Stalder, Manuella Epiney, Angela Walder, Olivier Irion, Alfredo Morabia. Health care and illegality: a survey of undocumented pregnant immigrants in Geneva. *Social Science&Medicine*. 2005;2149-54.
85. Constitution fédérale de la Confédération suisse du 18 avril 1999. Article 12 [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1999/404/fr#art_12
86. Penner J, Hernstadt H, Burns JE, Randell P, Lyall H. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional « TORCH » screen in an era of re-emerging syphilis. *Arch Dis Child*. févr 2021;106(2):117-24.
87. Araújo MAL, Esteves ABB, Rocha AFB, Junior GB da S, Miranda AE. Fatores associados à prematuridade em casos notificados de sífilis congênita. *Rev Saúde Pública*. 17 mai 2021;55:28.
88. Ubals M, Nadal-Baron P, Arando M, Rivero Á, Mendoza A, Descalzo Jorro V, et al. Oral linezolid compared with benzathine penicillin G for treatment of early syphilis in adults (Trep-AB Study) in Spain: a prospective, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. avr 2024;24(4):404-16.
89. Kulsirichawaroj P, Lumbiganon D. Incidence and associated factors of congenital syphilis at a tertiary care center in Thailand. *Asian Biomed Res Rev News*. 17(1):13-21.
90. Sidibé M, Singh PK. Thailand eliminates mother-to-child transmission of HIV and syphilis. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2016;387(10037):2488-9.
91. Noémie Wagner et al. Congenital syphilis in Switzerland: a national retrospective study. e-poster congrès ESPID may 2024, Copenhagen.

VII. Annexe

Annexe 1. Formulaire (en anglais) standardisé de déclaration de cas pour les mères chez qui la syphilis a été diagnostiquée pendant leur grossesse, utilisé pour la réalisation de l'étude rétrospective multicentrique nationale suisse actuellement « in press » (cf 91).

Code for mother	(code to identify the mother)
Age at the time of syphilis diagnosis during pregnancy	
Country of origin	(standardized list of all countries worldwide)
Marital status	☐ Single ☐ Married ☐ Separated/divorced ☐ Widowed
Presence of the partner	☐ Yes ☐ No ☐ Unknown
Swiss healthcare insurance	☐ Yes ☐ No ☐ Unknown
Level of education	☐ Elementary school ☐ Apprenticeship ☐ Secondary school ☐ Professional school ☐ University or equivalent
Occupation	
Number of gestations	
Number of parity	
Weeks of pregnancy at first antenatal consultation	
Number of prenatal care visit	
Gestational age at delivery	
Substance used during pregnancy	☐ Alcohol ☐ Tobacco ☐ Intravenous drugs ☐ Smoked drugs...
Date of syphilis screening during pregnancy	__/__/__
Presumed date of infection	__/__/__
Presumed contact of infection	__/__/__
Previous syphilis and diagnosis treatment	☐ Yes ☐ No ☐ Unknown
Type of syphilis diagnosed during pregnancy	☐ primary ☐ secondary ☐ tertiary ☐ early latent ☐ late latent
Syphilis serology results	
Co-infection with other STD	
Treatment received for syphilis during pregnancy	☐ Pénicilline G benzathine 2,4 Mio 1x ☐ Pénicilline G I.V. Mio/d x days ☐ Ceftriaxone 2 g/d x jours ☐ Azithromycine 2g single dose ☐ Other: _____

	☐ No ☐ Unknown
--	---

Annexe 2. Formulaire (en anglais) standardisé de déclaration de cas pour les enfants nés d'une mère chez qui la syphilis a été diagnostiquée pendant la grossesse, utilisé pour la réalisation de l'étude rétrospective multicentrique nationale suisse actuellement « in press » (cf 91).

Code for child 1	(code to identify the child 1)
Code of the mother	(code to identify the mother of the child)
Year of birth	
Sex	☐ Male ☐ Female ☐ Unknown
Nationality	
City of birth	
Birthplace in a public or private hospital	
Gestational age	
Birthweight	
Birth height	
Clinical symptoms compatible with congenital syphilis	
Syphilis serology results	
Co-infection with other STD	
Treatment received for congenital syphilis	☐ Pénicilline G benzathine 2,4 Mio 1x ☐ Pénicilline G I.V. Mio/d x days
Treatment of the mother	☐ Yes (see mother file) ☐ No ☐ Unknown
Follow-up (create new form at each consultation)	Height:cm Weight: kg Serology results: Symptoms compatible with congenital syphilis :
Date	
Date of follow-up consultation:	

Annexe 3. Noémie Wagner et al. Congenital syphilis in Switzerland: a national retrospective study. e-poster congrès ESPID may 2024, Copenhagen (91).

¹Division of Dermatology and Venereology, Geneva University Hospital, ²Department of pediatrics, Lausanne University Hospital, ³Department of infectious Diseases, Kinderspital Zürich, ⁴Department of infectious Diseases, Kinderspital Bern, ⁵Department of pediatrics, Inselspital Bern, ⁶Department of pediatrics, Inselspital Bern, ⁷Department of infectious Diseases, Valais Hospital, Sion, ⁸Department of Gynecology, Ospedale Regionale di Lugano, ⁹Department of pediatrics, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, ¹¹Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of St Gallen, ¹²Department of Gynecology, Geneva University Hospital.

Figure 1. Study population

A total of 147 pregnant women and 102 children were included (Figure 1). A history of treated syphilis was known for 44.2% of the mothers corresponding to serologic scar. The other 55.8% were identified by the screening during pregnancy. Diagnosis of syphilis was made at the first trimester in 53.7%, second trimester in 28.6%, and third trimester in 12.9% of cases.

Maternal risk profiles were:

risk profiles were:

risk profiles were:

Only 3 babies were diagnosed with congenital syphilis as defined by the European guidelines. Characteristics are exposed in Table 1. Children exposed *in utero* to syphilis had a higher preterm delivery rate (18.7% against 6.4% in Switzerland in 2021).

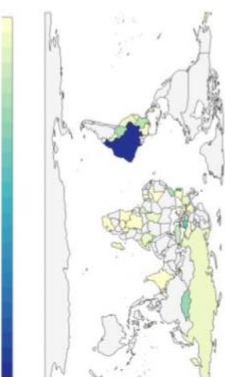


Table 1. Characteristics of the 3 congenital syphilis

FNSNF
FONDS NATIONAL SUISSE
SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
FONDO NAZIONALE SVIZZERO
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

→ CS remains rare in Switzerland

THE CASE OF SYPHILIS

An interdisciplinary model to explain
never-ending infectious diseases.

— 1859 to the present —

