



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Prévention et prise en charge de la syphilis chez la femme enceinte et en périnatalité

Prevention and management of syphilis in pregnant and perinatal women

Olivia Anselem^{a,b,#}, Chemsal Le Cœur^{c,d},
 Asmaa Tazi^{b,e,f,g}, Marie Lachâtre^{b,c}, Roxane Gibert^h,
 Marion Caserisⁱ, Christelle Vauloup-Fellous^{j,k},
 Didier Pinquier^l, Anaïs Chosidow^m, Marine Driessenⁿ,
 Elise Mallartⁱ, Aurélie Saunier^{o,p}, Mathilde Bergamelli^q,
 Najeh Hcini^{r,s}, Nadjat Benhaddou^{e,t}, Philippe Grange^{e,t},
 Annick Barbaud^{u,v}, Angèle Soria^{u,v},
 Jean-Winoc de Cousser^{w,x}, Maïder Coppry^y,
 Clara Flateau^z, Charles Cazanave^{aa,bb,cc},
 Philippe Lesprit^{dd,ee}, Rozenn Le Berre^{ff,gg},
 Nicolas Dupin^{t,hh}, Christelle Djomkoue-Monkamⁱⁱ,
 Julie Guinaud^{jj}, Joël Gaudelus^{kk}, Anne Fichter^{ll},
 Sophie Parat^{b,mm}, Cyril Huissoud^{nn,oo},
 Gilles Kayem^{b,v,pp,qq}, Albane De Quillacq^{rr},
 Julie Blanc^{ss,tt}, Mathieu Dap^{uu,vv}, Florence Eboué^{ww},
 Olivier Picone^{xx,yy}, Charles Garabédian^{h,zz},
 André Birgy^{aaa,bbb}, Philippe Bidet^{aaa,bbb},
 Hervé Lecuyer^{ccc,ddd}, Cécile Bébéar^{bb,cc,eee},
 Philippe Lanotte^{fff,ggg}, Valérie Lalande^{hhh},
 Fanny Vuottoⁱⁱⁱ, Jeanne Sibiude^{b,v,pp,yy,#},
 Caroline Charlier^{id b,c,jjj,kkk,#,*}

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2025.105162>

* Auteur correspondant. Équipe Mobile Infectiologie, Groupe hospitalier Paris Centre Cochin Port-Royals, France
 Adresse e-mail: caroline.charlier@aphp.fr (C. Charlier).

Co-auteurs à parts égales

<https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2025.09.007>

2772-7432/© 2025 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

- ^a *Maternité Port Royal, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France*
- ^b *FHU Prem'Impact AP-HP, Paris, France*
- ^c *Équipe Mobile Infectiologie, Hôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France*
- ^d *Service de Maladies Infectieuses de Tours, CHU Tours, Tours, France*
- ^e *Service de Bactériologie, Hôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France*
- ^f *Centre National de Référence des Streptocoques, Hôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France*
- ^g *Université Paris Cité, Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Institut Cochin, équipe Pathogenèse bactérienne et signalisation immunitaire innée, Paris, France*
- ^h *Service Obstétrique, CHRU Lille, Lille, France*
- ⁱ *Service de Pédiatrie Générale, CHU Robert Debré, AP-HP, Paris, France*
- ^j *Université Paris-Saclay, Inserm, CEA, Center for Immunology of Viral, Auto-immune, Hematological and Bacterial diseases » (IMVA-HB/IDMIT/UMRS1184), Fontenay-aux-Roses & Le Kremlin-Bicêtre, France*
- ^k *Service de Virologie, Centre National de Référence pour la Rubéole, Laboratoire Médical de Référence Virus et Périnatalité, Hôpital Universitaire Paris-Saclay, AP-HP, Villejuif, France*
- ^l *CHU Rouen, Department of neonatal and pediatric intensive care medicine, Normandie University, UNIROUEN, INSERM U1245, Rouen, France*
- ^m *CHI Villeneuve Saint Georges, Department of Pediatrics, Villeneuve Saint Georges, France*
- ⁿ *Necker Enfants University Hospital, Department of obstetrics and fetal medicine, AP-HP, Paris, France*
- ^o *Service de maladies infectieuses, hôpital de Périgueux, Périgueux, France*
- ^p *Département de médecine interne, hôpital de Périgueux, Périgueux, France*
- ^q *Department of Clinical Sciences, Intervention and Technology (CLINTEC) Karolinska Institute, Division of Obstetrics and Gynecology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden*
- ^r *Service Obstétrique, Centre hospitalier de l'Ouest Guyanais, Saint Laurent du Maroni, France*
- ^s *CIC Inserm 1424 et DFR Santé Université Guyane, Guyane française, France*
- ^t *CNR Syphilis, Hôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France*
- ^u *Service Dermatologie Allergologie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France*
- ^v *Sorbonne Université, Paris, France*
- ^w *Équipe Opérationnelle Hygiène Hôpital Henri Mondor, Paris, France*
- ^x *Équipe d'accueil 7380 Dynamyc – Université Paris-Est Créteil – Faculté de médecine de Créteil – École nationale vétérinaire d'Alfort – Créteil, France*
- ^y *Équipe Prévention du Risque Infectieux, Service Qualité, Gestion des Risques, Vigilances, CHU de Guadeloupe, Point-à-Pitre, France*
- ^z *Service de Maladies Infectieuses, Groupe Hospitalier Du Sud Ile De France, Poissy, France*
- ^{aa} *Service Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU bordeaux, Bordeaux, France*
- ^{bb} *CNR IST bactériennes, CHU Bordeaux, Bordeaux, France*
- ^{cc} *MFPARMYNE, Université Bordeaux, Bordeaux, France*
- ^{dd} *CHR Grenoble-Alpes, Unité de Maladies Infectieuses, Grenoble, France*
- ^{ee} *Université Grenoble, Grenoble, France*
- ^{ff} *Service de maladies infectieuses et tropicales, CHRU de Brest, Brest, France*
- ^{gg} *EA 3882-Laboratoire Universitaire de Biodiversité et Ecologie Microbienne (LUBEM), Groupe de Bactériologie-Virologie, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université Bretagne Loire, Brest, France*
- ^{hh} *Service de Dermatologie, Hôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France*
- ⁱⁱ *Service de Néonatalogie, Centre hospitalier de l'Ouest Guyanais, Saint Laurent du Maroni, France*
- ^{jj} *Service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale, CHU Sud Saint-Pierre, Saint Pierre de La Réunion, France*
- ^{kk} *Hôpitaux universitaires Paris-Seine Saint-Denis, Université Paris-XIII*
- ^{ll} *Maternité, Centre hospitalier Rives de seine, Neuilly sur seine, France*
- ^{mmm} *Service de Réanimation néonatale, Hôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France*
- ⁿⁿ *Service de Gynécologie Obstétrique de l'HFME, Bron, France*
- ^{oo} *Université Claude Bernard, Lyon 1, INSERM U1208, Stem-Cell and Brain Research Institute, France*
- ^{pp} *Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France*
- ^{qq} *Inserm UMR 1153 Equipe de recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPOPé), Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité, Paris, France*
- ^{rr} *Maternité Sainte Félicité, Paris, France*
- ^{ss} *Service d'Obstétrique, Hôpital Nord, AP-HM, Marseille, France*
- ^{tt} *Université d'Aix-Marseille, EA 3279, CEReSS - Centre d'Etudes et de Recherches sur les Services de Santé et qualité de vie, Marseille, France*

^{uu} Service d'obstétrique, CHRU de Nancy, Nancy, France

^{vv} Université de Lorraine, Nancy, France

^{ww} Service d'Obstétrique, Hôpital Privé Saint Joseph, Paris, France

^{xx} Service d'Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, AP-HP, Colombes, France

^{yy} IAME UMR 1137, Inserm, équipe PrevIST. Paris, France

^{zz} Université de Lille, EA 4489 - Environnement périnatal et croissance, Lille, France

^{aaa} Service de Bactériologie, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

^{bbb} IAME, UMR 1137, Inserm, équipe EVREST, Université Paris Cité, Paris, France

^{ccc} Service de Bactériologie, Hôpital Necker enfants malades, AP-HP, Paris, France

^{ddd} Inserm U1151, Institut Necker-Enfants Malades, CNRS UMR 8253, Paris, France

^{eee} Service de Bactériologie, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

^{fff} Service de Bactériologie-Virologie, CHRU de Tours, Tours, France.

^{ggg} Université de Tours, INRAE, Infectiologie et Santé Publique, BRMF, Tours, France

^{hhh} Institut Pasteur de Cayenne, Cayenne, France

ⁱⁱⁱ Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Lille, Lille, France

^{jjj} Université Paris Cité, Paris, France

^{kkk} CNR Listeria, Unité de Biologie des Infections, Inserm 1117, Paris, France

MOTS-CLÉS

Syphilis maternelle
Syphilis congénitale
Sérologie syphilis
Transmission
materno-fœtale

Résumé; Il est recommandé de dépister systématiquement la syphilis par une sérologie pendant chaque grossesse, au mieux avant 10 SA, et répéter le dépistage pendant la grossesse en cas de risque de réinfection.

Un test tréponémique (TT) positif doit être complété sans délai sur le même sérum par un deuxième TT (de préférence de type Immunoblot IgG) et un test non tréponémique (TNT) quantitatif (VDRL/RPR) ; un examen clinique complet doit être réalisé sans délai. L'interprétation de la sérologie sera fondée sur la confrontation avec les données de l'anamnèse et de l'examen clinique.

Le traitement est indiqué si la syphilis est confirmée par une sérologie avec TT et TNT positifs. Un TT contrôlé positif avec TNT contrôlé négatif ne justifie d'aucun traitement. Il est recommandé de classer l'infection en précoce ou tardive et de considérer la syphilis comme tardive en l'absence de possibilité de conclure sur le stade.

En l'absence d'allergie, le Traitement de première intention en cas de syphilis précoce est de 2 doses de benzathine pénicilline G (BPG) 2,4 MUI IM à une semaine d'intervalle et en cas de syphilis tardive de 3 doses de BPG 2,4 MUI IM à une semaine d'intervalle.

Le traitement doit être institué le plus précocement possible et il est recommandé de recommencer complètement le traitement en cas d'intervalle de plus de 9 jours entre deux doses de BPG. Il est recommandé de contrôler le TNT à 2 mois, puis 1 fois par mois jusqu'à l'accouchement pendant la grossesse. Un TNT doit être réalisé à l'accouchement.

En cas de syphilis correctement traitée avant 16 SA, la surveillance échographique fœtale suit les modalités habituelles. Dans les autres situations une échographie à la recherche de signes de SC et une consultation pédiatrique prénatale doivent être proposées.

La syphilis en cours de grossesse ne constitue jamais une indication de césarienne et l'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué.

Il est recommandé de réaliser un TT et TNT sur sang périphérique chez tout NN d'une mère ayant présenté une sérologie syphilitique positive pendant la grossesse. Il est recommandé d'évaluer le risque de syphilis congénitale à la naissance en 3 niveaux (élevé, intermédiaire ou nul) en fonction du statut maternel ; puis 4 niveaux de probabilité de SC sont définis à partir du risque initial et de l'évaluation clinique et biologique du nouveau-né. La SC est exclue si la mère a bénéficié d'un traitement complet par pénicilline G avant 16 SA.

© 2025 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

KEYWORDS

Maternal syphilis;
Congenital syphilis;
Syphilis serology;
Maternal-fetal
transmission

Abstract It is recommended that all pregnant women undergo systematic syphilis screening with serology during pregnancy, ideally before 10 weeks of gestation, and that screening be repeated during pregnancy in cases of risk for reinfection.

A positive treponemal test (TT) should be immediately confirmed, using the same serum sample, by a second TT (preferably an IgG immunoblot) and a quantitative non-treponemal test (VDRL or RPR). A complete clinical examination should be performed without delay. The interpretation of serological results should be based on correlation with the patient's medical history and clinical findings.

Treatment is indicated when syphilis is confirmed by positive treponemal and non-treponemal tests. A persistently positive treponemal test with a negative non-treponemal test does not require treatment. The infection should be classified as either early or late, and in the absence of sufficient information to determine the stage, the infection should be considered late.

In the absence of allergy, the first-line treatment consists of benzathine penicillin G (BPG) at a dose of 2.4 million IU administered intramuscularly once weekly for two weeks in cases of early syphilis, and once weekly for three weeks in cases of late syphilis. Treatment should be initiated as early as possible, and the full course should be restarted if the interval between two doses exceeds nine days. Non-treponemal titers should be monitored at two months, and then monthly until delivery; a test should also be performed at delivery.

When syphilis has been adequately treated before 16 weeks of gestation, routine fetal ultrasound monitoring is sufficient. In all other cases, a targeted ultrasound to search for signs of congenital infection and a prenatal pediatric consultation should be offered. Syphilis during pregnancy is never an indication for cesarean delivery, and breastfeeding is not contraindicated.

A treponemal and a non-treponemal test should be performed on peripheral blood in every newborn whose mother had a positive syphilis serology during pregnancy. The risk of congenital syphilis at birth should be assessed at three levels—high, intermediate, or none—according to the maternal status; four levels of probability of congenital infection are then defined based on this initial risk and on the clinical and biological evaluation of the newborn. Congenital syphilis can be excluded if the mother received a complete course of penicillin G before 16 weeks of gestation.

© 2025 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

POINTS FORTS

- Le dépistage de la syphilis est indiqué à chaque grossesse par un test tréponémique (TT) avant 10 SA et répété en cas de facteur de risque de réinfection.
- Un TT positif doit être complété par un deuxième TT et un TNT quantitatif (VDRL/RPR), la sérologie est interprétée selon les données cliniques.
- Le traitement est indiqué en cas de syphilis confirmée par une sérologie avec un TT positif et un TNT positif.
- Le traitement de première intention d'une syphilis précoce repose sur l'administration de deux doses de benzathine pénicilline G 2,4 MUI en IM à une semaine d'intervalle
- Un traitement complet avant 16 SA permet d'exclure le risque de syphilis congénitale.

HIGHLIGHTS

- Screening for syphilis is indicated for each pregnancy, to be performed by a treponemal test (TT) before 10 weeks of gestation and repeated in the event of risk factors for reinfection.
- A positive TT result must be supplemented by a second TT and a quantitative nontreponemal test (NTT, i.e., VDRL/RPR); serology should be interpreted in light of the relevant clinical data.
- Treatment is indicated in cases of serologically confirmed syphilis with positive TT and positive NTT.
- First-line treatment of early syphilis is based on two intramuscular doses of benzathine penicillin G 2.4 million IU, taken one week apart.
- Complete treatment before 16 weeks of gestation unfailingly prevents the risk of congenital syphilis.

1. Introduction

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ont souhaité élaborer une recommandation sur la prévention et la prise en charge de la syphilis chez la femme enceinte et le nouveau-né (NN). Les éléments justifiant ce travail sont la persistance d'une circulation élevée de la syphilis en France, une recrudescence mondiale de la syphilis chez la femme enceinte ainsi que la gravité de l'infection pour l'enfant à naître.

L'élaboration de ces recommandations a suivi les étapes suivantes : (1) désignation par les deux sociétés partenaires (SPILF et CNGOF) des experts rédacteurs, (2) élaboration des questions abordées par la recommandation, (3) analyse de la littérature par les chargés de bibliographie et les experts rédacteurs, (4) rédaction de l'argumentaire et des recommandations par l'ensemble du groupe pour chaque question, (5) texte et propositions de recommandations adressés à un groupe de relecteurs, (6) rédaction du texte définitif après prise en compte des remarques des relecteurs.

L'ensemble des recommandations émises dans le texte ci-dessous correspond à une gradation de type « avis d'expert » en raison de l'absence d'essais randomisés ou d'études de haut niveau de preuve dans cette population.

2. Généralités

2.1. Définitions et histoire naturelle

2.1.1. La syphilis

La syphilis est une infection causée par une bactérie spiralée de la famille des spirochètes, *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* [1,2]. On définit quatre stades selon les manifestations cliniques (Tableau 1). Une syphilis est **précoce** si le début de l'infection peut être daté de moins d'un an, et **tardive** au-delà d'un an ou en l'absence de datation.

2.1.2. La syphilis congénitale

La syphilis congénitale (SC) est une syphilis acquise *in utero* ou au passage de la filière génitale. Selon le début des signes cliniques, la SC est dite de **révélation précoce** (avant l'âge de deux ans) ou **tardive** (au-delà).

2.2. Épidémiologie

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estimait pour l'année 2022 le nombre de cas de syphilis chez les personnes âgées de 15 à 49 ans à 8,1 millions dans le monde [3]. Le nombre d'événements défavorables liés à une SC était estimé à 150 000 pertes fœtales, 70 000 morts néonatales, 55 000 accouchements prématurés et 115 000 enfants avec un diagnostic de SC [3].

En France :

- Le taux d'incidence des diagnostics de syphilis au sein des laboratoires privés de biologie médicale était de 3/100 000 femmes de 15 à 49 ans en 2022 [4] ;
- L'incidence a augmenté de 26 % entre 2016 et 2018 chez les femmes. Cette augmentation a atteint 116 % dans les Départements et Régions d'Outre-Mer (DROM) [5] ;

- Un à sept cas de SC ont été déclarés par an entre 2012 et 2018 [5], dont un tiers dans les DROM. Ce chiffre est probablement sous-estimé [6]. On note une augmentation récente majeure du nombre de SC diagnostiquées dans l'Ouest Guyanais (151 cas entre 2020 et 2023, soit 0,8 % des naissances), ainsi qu'à La Réunion (108 cas de 2017 à 2022) [7].

2.3. Modes de transmission

La syphilis se transmet par **contact cutanéomuqueux direct** : contact d'une muqueuse ou d'une peau lésée ou micro-abrasée avec un chancre (50 % de risque de transmission) ou avec une autre lésion cutanéomuqueuse active. La période de contagiosité cutanéomuqueuse correspond à la phase précoce (moins de 12 mois d'évolution). Il n'y a plus de contagiosité cutanéomuqueuse (y compris sexuelle) au-delà. Les écoulements nasaux (« *snuffles* ») des NN infectés sont rapportés comme étant très contagieux [2,8–13].

La syphilis se transmet également par **voie transplacentaire hématogène**, car *T. pallidum* est présent dans le sang pendant la syphilis précoce (primaire et secondaire), et de façon intermittente pendant la phase de latence (précoce et tardive). **La transmission de la mère à l'enfant survient donc soit *in utero* (hématogène), soit *en per partum* par contact avec les lésions génitales contagieuses.** En l'absence de traitement maternel, elle dépend de deux paramètres :

- **L'âge gestationnel** : la transmission débute à 16 semaines d'aménorrhée (SA), et augmenterait avec l'âge gestationnel [14],
- **Le stade de la syphilis** : la transmission est corrélée à la spirochètémie et est estimée à 60-100 % en cas de syphilis primaire ou secondaire, à 40 % en phase latente précoce [2,15] et à 10 % en phase latente tardive [14,16].

Il n'y a pas de données en faveur d'une transmission par le lait maternel [15,17].

2.4. Complications de la syphilis maternelle pour la grossesse et pour l'enfant à naître

La grossesse ne modifie ni l'incidence, ni la sémiologie, ni l'histoire naturelle, ni la gravité de la syphilis maternelle [2,10,18–20].

Les complications possibles en l'absence de traitement bien conduit sont :

- la perte fœtale (mort fœtale et perte fœtale tardive) dans jusqu'à 40 % des cas. Le risque est maximal quand l'infection maternelle a lieu entre 16 et 20 SA [2,16] ;
- la prématurité (24 %) [21] ;
- un poids de naissance inférieur à 2500 g (33 %) [2,21] ;
- une SC d'expression précoce ou tardive. La SC néonatale d'expression précoce est létale dans 20 % des cas. Des séquelles sensorielles, malformatives et/ou neurodéveloppementales surviennent chez 40 % des enfants survivants [15,16,21–25]. La SC d'expression tardive est responsable de lésions musculosquelettiques et des phanères.

Tableau 1 Caractéristiques de la syphilis acquise chez l'adulte ou l'enfant en post-natal [1,15,49].

Classement	Stade	Manifestations cliniques	Décali d'apparition	Durée habituelle	Évolution
Précocévoluion < 1 an)	Primaire	Chancre : typiquement unique, bien limité, indolore Constant mais peut passer inaperçu Adénopathies satellites Neurosyphilis*	10 à 90 jours après la contamination (Médiane 21 jours)	2 à 6 semaines	Résolution possible même sans traitement En l'absence de traitement, évolution vers une syphilis secondaire dans 25 % des cas
	Secondaire	Dissémination systémique pléiomorphe Éruption cutanée maculo-papuleuse : roséole, etc. Ulcération(s) muqueuse(s) Adénopathie(s) Lésion(s) condylomateuse(s) Hépatite Néphrite Lésion(s) ophtalmologique(s) : uvéite, etc. Neurosyphilis* Fièvre	Habituellement 2 à 12 semaines après l'apparition du chancre (possible jusqu'à 6 mois)	3 à 12 semaines	Résolution possible même sans traitement En l'absence de traitement, évolution vers une syphilis tertiaire dans 30 % des cas
	Latente précoce Latente tardive	Asymptomatique			En l'absence de traitement, évolution vers une syphilis tertiaire dans 30 % des cas
Tévolution > 1 an ou inconnue)	Tertiaire	Cardiovasculaire : aortite Neurologique : - Paralysie générale, - <i>Tabes dorsalis</i> : dégénérescence des cordons postérieurs de la moelle spinale. Cutanée et osseuse : Gomme(s) (lésions granulomateuses)	10 à 30 ans 5 à 7 ans 10 à 20 ans 1 à 45 ans (médiane de 15 ans)		En l'absence de traitement, décès possible

*La neurosyphilis est possible à tout stade de l'infection, mais survient principalement dans les deux premières années d'évolution de la maladie.

3. Comment prévenir la syphilis congénitale ?

La prévention de la SC inclut des actions avant et pendant la grossesse.

3.1. Prévention de la syphilis chez la femme en âge de procréer

3.1.1. Éducation à la santé sexuelle et reproductive

Les recommandations disponibles préconisent de délivrer une information universelle sur les modes de transmission des IST, leur prévention et leurs facteurs de risque [4,26].

Les facteurs de risque de syphilis retenus par la majorité des sociétés savantes sont les suivants :

- Partenaires sexuels multiples ;
- Rapports sexuels non ou mal protégés (pénétration vaginale ou anale, ou rapports oro-génitaux) ;
- Travail du sexe ;
- Viol ;
- Antécédent d'IST ou diagnostic actuel d'IST ;
- Diagnostic actuel d'IST chez le ou les partenaire(s) sexuel(s) ;
- Parcours migratoire ou sans domicile fixe ou précarité ;
- Usage de drogue(s) ou partenaire(s) rapportant un usage de drogue(s) ;
- Personne vivant dans un lieu de privation de liberté [16,22,27–37].

3.1.2. Dépistage de la syphilis chez la femme en âge de procréer

Il a fait l'objet d'études médico-économiques montrant son bénéfice, notamment en consultation pré-conceptionnelle pour la prévention de la SC [16,38–40].

Les recommandations disponibles préconisent qu'il ait lieu :

- en consultation pré-conceptionnelle, en cas de facteur(s) de risque(s), [16,41] ;
- après un rapport à risque, dès que possible ET 6 semaines plus tard [42] ;
- au minimum une fois par an en cas de facteur(s) de risque(s) persistant(s) [3,16].

3.1.3. Dépistage du (des) partenaire(s) sexuel(s)

Les recommandations disponibles préconisent de proposer le dépistage au(x) partenaire(s) sexuels d'une femme avec un diagnostic de syphilis [16,27,33].

3.1.4. Prévention de la syphilis congénitale pendant la grossesse

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) préconisent de délivrer une information pendant la grossesse sur les modes de transmission des IST, leur prévention et leurs facteurs de risque [41,43].

Le dépistage de la syphilis est obligatoire en France à chaque grossesse [44]. Il doit être idéalement pratiqué dès le début de la grossesse, au mieux avant 10 SA [16,33,44,45]. La HAS recommande de le répéter en cas de changement de partenaire [16,45].

Certaines recommandations préconisent de réitérer ce dépistage au troisième trimestre et à l'accouchement en cas de facteurs de risque [14,27,37,39]. La HAS préconise

également de réaliser le dépistage en *post partum* s'il n'a pas été réalisé pendant la grossesse [16].

Il n'existe aucune donnée pour la France concernant le dépistage des partenaire(s) sexuel(s) d'une femme enceinte avec diagnostic de syphilis. Des données issues d'Afrique australe montrent que les partenaires infectés constituent un facteur de risque majeur de réinfection pour les femmes enceintes, par non-information réciproque des partenaires, absence de dépistage, méconnaissance du diagnostic et absence de traitement [33,46,47].

Recommandation 1 : Comment prévenir la syphilis congénitale ?

- Informer les femmes avant et pendant leur grossesse sur les modes de transmission des IST et sur leur prévention.
- Proposer un dépistage de la syphilis aux femmes en âge de procréer avec facteur(s) de risque d'IST (au minimum une fois par an en cas de facteur de risque persistant, en consultation pré-conceptionnelle et après chaque rapport sexuel à risque).
- Dépister la syphilis pendant chaque grossesse, au mieux avant 10 SA.
- Répéter le dépistage de la syphilis pendant la grossesse en cas de changement de partenaire(s) et/ou de rapport sexuel à risque.
- Informer la patiente de l'importance du dépistage de son(ses) partenaire(s) en cas de facteur(s) de risque, et de son traitement éventuel en cas de positivité de ce dépistage.

4. Diagnostic microbiologique de la syphilis pendant la grossesse

4.1. Outils de dépistage et de diagnostic

4.1.1. Diagnostic microbiologique direct

Il est réservé à des structures spécialisées et peut être réalisé sur des lésions cutanéomuqueuses, sur un écoulement nasal chez le NN, ou encore sur un échantillon de placenta ou de liquide cérébro-spinal (LCS) [48,49]. Les recommandations européennes proposent la recherche d'ADN de *T. pallidum* par PCR à partir du chancre ou des lésions cutanées dans le cas de patients avec suspicion de syphilis primaire avant séroconversion [49].

4.1.2. Diagnostic microbiologique indirect

Le diagnostic repose sur des tests sérologiques : tests tréponémiques (TT) et tests non tréponémiques (TNT). Les TT reposent sur l'utilisation d'antigènes de tréponèmes, et les TNT sur l'utilisation d'antigènes lipidiques non tréponémiques (cardiolipines, lécithines). Les TT et les TNT ne permettent pas la distinction entre la syphilis et les tréponématoses endémiques non vénériennes.

1) Tests tréponémiques

Les tests disponibles en France sont :

- **TPHA** (*T. pallidum hemagglutination agglutination test* - test quantitatif automatisable) : ils permettent la

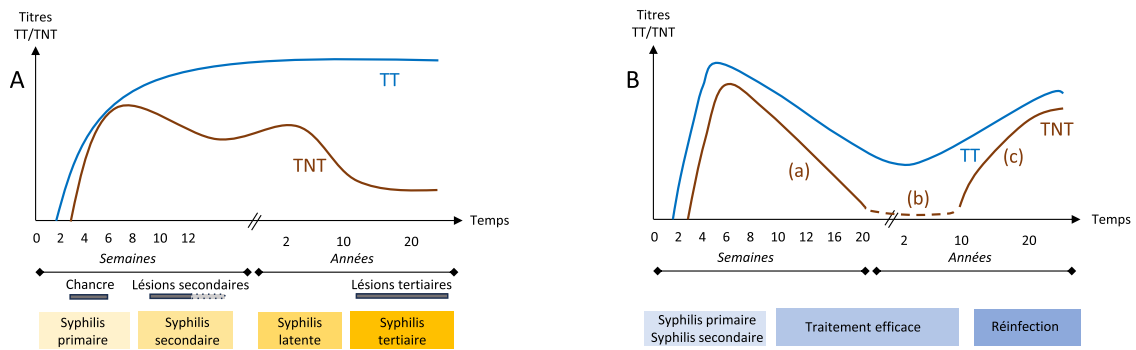


Fig. 1 Évolution des marqueurs sérologiques.

A) En l'absence de traitement, en cas de traitement inadéquat ou de tréponématose non syphilitique.

B) Si traitement efficace et si réinfection : (a) Après traitement efficace, le TNT est divisé par quatre (deux dilutions) après trois mois de traitement. Ce délai peut être allongé dans le traitement d'une syphilis tardive et en cas de co-infection VIH non contrôlée. (b) Certains patients correctement traités gardent un TNT faiblement positif en particulier si le traitement est instauré tardivement. (c) En cas de réinfection, le TNT est multiplié par au moins quatre.

TT : TPPA, TPLA, EIA, CMIA, CLIA, Immunoblots/Western blots ; TNT : VDRL, RPR

détection d'anticorps totaux (IgG + IgM) par agglutination de globules rouges sensibilisés par des antigènes de *T. pallidum*. Les TPPA (*T. pallidum particle agglutination assay*) et TPLA (*T. pallidum latex agglutination assay*) remplacent désormais le TPHA et fonctionnent sur le même principe ;

- **EIA (Enzyme immunoassay) et CMIA/CLIA (Chemiluminescent immunoassay/ Chemiluminescent microparticle immunoassay)** : ils permettent la détection d'IgG et/ou d'IgM dirigés contre des antigènes tréponémiques recombinants ;
- **Immunoblots et Western blots** : ils détectent des IgG ou des IgM sur des bandelettes comportant des antigènes de *T. pallidum*. Leur spécificité est meilleure que celle des TPPA, TPLA, EIA et CMIA/CLIA, et ils permettent donc d'en confirmer la positivité [48].

Le FTA-abs (*Fluorescent Treponemal Antibody absorption test*) n'est plus utilisé.

La détection des IgM ne permet de déterminer ni le stade ni l'évolutivité de la syphilis.

Les TT se positivent 5 à 15 jours après l'apparition du chancre. Ils restent positifs quelle que soit l'évolution de la maladie et malgré le traitement (Fig. 1), et ne peuvent pas être utilisés pour le suivi thérapeutique, ni pour le diagnostic d'une réinfection [48,49]. Des faux positifs du TT peuvent être observés, principalement au cours de maladies auto-immunes, de la maladie de Lyme et de la grossesse. Ils concernent jusqu'à 0,2 % des femmes enceintes [50].

2) Tests non tréponémiques (TNT)

Les tests disponibles en France sont :

- **VDRL : Venereal Disease Research Laboratory test** : seul TNT validé pour la détection d'anticorps dans le LCS [48] ;
- **RPR : Rapid Plasma Reagin test** : préféré au VDRL pour la détection des anticorps totaux dans le sérum.

Ils sont exprimés en titre, qui correspond à l'inverse de la dernière dilution de sérum avec une réaction positive.

Des faux négatifs des TNT peuvent être observés avec des sérums non dilués notamment dans les syphilis précoces (par phénomène de prozone lié à une concentration trop élevée d'anticorps et à la saturation des sites antigéniques). En cas

de TT positif, les recommandations disponibles préconisent de réaliser les TNT sur des dilutions de sérum allant jusqu'à 1/8 ou 1/16 pour éviter ce biais [48,49].

Les faux positifs des TNT représentent jusqu'à 0,8 % des tests [49]. Ils peuvent être observés dans de nombreuses situations : grossesse, maladie auto-immune, syndrome des anti-phospholipides, infection, cancer, usage de drogue intraveineuse, etc. La majorité des faux positifs ont des titres faibles inférieurs ou égaux à 4 [48].

Les TNT se positivent environ cinq jours après les TT (Fig. 1). Ils fluctuent avec l'évolutivité de la maladie et restent positifs avec des titres faibles dans les infections latentes tardives. Après traitement, ils se négativent habituellement en un à deux ans, mais peuvent rester positifs plus longtemps dans certains cas, notamment après le traitement d'une syphilis latente [44,49].

3) Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

Il s'agit de tests immuno-chromatographiques qualitatifs qui permettent la détection d'anticorps tréponémiques et non-tréponémiques à partir de sérum ou de sang total en 15 minutes environ [49].

L'OMS ne les recommande pas en première intention quand d'autres tests diagnostiques sont possibles [39]. Les recommandations européennes proposent leur utilisation au moment de l'accouchement, quand le dépistage n'a pas pu avoir lieu pendant la grossesse [49]. La HAS préconise de les utiliser en dépistage pour les populations à forte prévalence [51].

4.2. Recommandations nationales et internationales

4.2.1. Tests de première intention

En l'absence de signe clinique (situation de dépistage), les recommandations européennes, nord-américaines et australiennes préconisent de réaliser un TT et/ou un TNT [14,49,52,53]. Les recommandations françaises de la HAS préconisent de réaliser un TT sur Ig totales (IgG + IgM) selon une méthode reproductible (EIA et CMIA/CLIA) [44].

En cas de signe clinique, les recommandations disponibles préconisent de réaliser d'emblée le TT et le TNT [44,49,54].

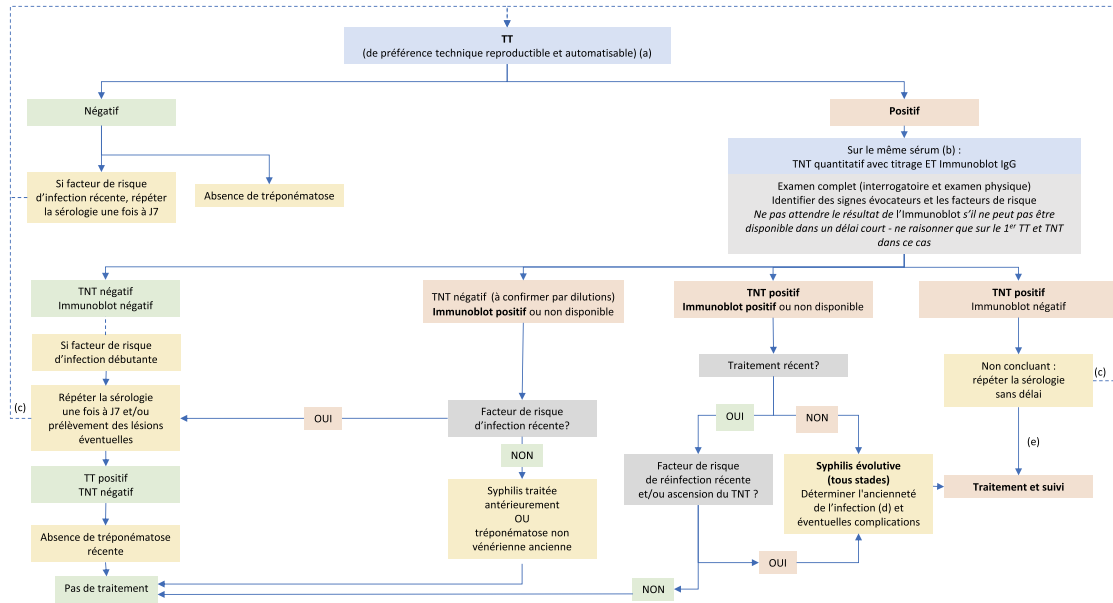


Fig. 2 Algorithme d’interprétation du dépistage et du diagnostic de la syphilis.

(a) Il est essentiel de préciser le contexte de la grossesse sur la prescription afin que le laboratoire effectue un test de confirmation (immunoblot).

(b) Ces examens sont en général effectués à l’initiative du biologiste.

(c) Les sérologies de contrôle doivent se faire de préférence dans le même laboratoire.

(d) La détermination de l’ancienneté de l’infection repose sur l’examen physique et l’interrogatoire : notion de syphilis antérieure chez la patiente ou chez son(s)a partenaire, de sérologies antérieures positives ou d’une séroconversion documentée, de syphilis traitée.

(e) Dans le doute, initier le traitement.

TT : test tréponémique, TNT : test non tréponémique.

En cas de négativité de ces tests, elles préconisent de les répéter dans un délai de trois à cinq semaines [49,54], voire trois mois [44].

4.2.2. Tests de confirmation

Les recommandations disponibles préconisent de réaliser un test de confirmation par un TNT quantitatif sur le même sérum si le premier test est positif [49].

En cas de discordance (TT positif et TNT négatif) et en l’absence de suspicion d’infection récente, la HAS préconise de répéter le TT et le TNT une semaine plus tard [44]. Les recommandations européennes conseillent dans cette situation de réaliser le TT un mois plus tard et de privilégier un TT de type TPPA si le premier TT était de type EIA ou CLIA [49]. Les données disponibles ne permettent pas de privilégier l’une ou l’autre de ces stratégies.

Chez la femme enceinte, en cas de positivité du TT et du TNT, la HAS recommande un contrôle systématique de la spécificité du TT par un Immunoblot IgG sur le même sérum [44].

En l’absence de documentation d’un traitement antérieur, les recommandations européennes préconisent de traiter toute personne dont la sérologie est interprétée comme positive à la syphilis [49].

4.2.3. Diagnostic de neurosyphilis

Le diagnostic d’une neurosyphilis n’a pas de spécificité pendant la grossesse.

Recommandation 2 : Comment faire le diagnostic microbiologique de la syphilis chez la femme enceinte ? (Fig. 2, Tableau 2)

- Réaliser une sérologie syphilis.
- La prescription doit mentionner l’existence d’une grossesse, d’un contact et/ou de signes cliniques le cas échéant.
- Un TT positif doit être complété sans délai et sur le même sérum par un deuxième TT (de préférence de type Immunoblot IgG) et un TNT quantitatif (VDRL/RPR).
- Réaliser un examen clinique complet devant tout TT positif.
- Fonder l’interprétation de la sérologie sur la confrontation avec les données de l’anamnèse et de l’examen clinique.

5. Prise en charge maternelle et obstétricale de la syphilis en cours de grossesse

5.1. Évaluation maternelle pré-thérapeutique

5.1.1. Stade et bilan d’extension

Les sociétés savantes proposent d’adapter le traitement au stade de la syphilis et à l’existence éventuelle d’une neurosyphilis [14,39,49,52,53,55,56].

Tableau 2 Interprétation des tests de diagnostic sérologique de la syphilis et conduite à tenir en fonction des résultats.

TT (TPHA/EIA/CLIA/CMA, etc.)	TNT (VRDL/RPR)	TT de confirmation (Immunoblot)	Interprétation	Conduite à tenir
Négatif	Non réalisé	Non réalisé	Absence de tréponématose OU infection très récente (avant séroconversion)	Répéter la sérologie si facteur de risque d'infection récente Contexte de grossesse : à J7 Hors grossesse : dans les 3 mois ou plus tôt si désir de grossesse
Positif	Négatif <i>Négativité à confirmer par dilutions du sérum</i>	Positif	Syphilis primaire précoce OU syphilis traitée antérieurement OU tréponématose non vénérienne ancienne	Répéter la sérologie à J7 si facteur de risque d'infection récente <i>Possibilité de prélèvement de lésion muqueuse pour PCR en cas de lésion</i> Important : - Vérifier qu'un effet prozone* sur le TNT ait été écarté (sérum à diluer) - Prendre si besoin l'avis du CNR en cas de suspicion d'infection récente chez une femme enceinte
Positif	Positif	Positif	Syphilis évolutive tous stades OU syphilis traitée récemment	Traitement (sauf si traitement récent ET absence de facteur de risque d'infection récente ET pas d'ascension du TNT)
Positif	Négatif	Négatif	Infection très récente (avant séroconversion du TNT) OU syphilis traitée antérieurement OU faux positif du TT	Répéter la sérologie si facteur de risque d'infection récente Contexte de grossesse : à J7 Hors grossesse : dans les 3 mois ou plus tôt si désir de grossesse <i>Si symptômes et 2^e TNT positif à J7 : syphilis primaire</i> <i>Si deuxième TT négatif à J7 : faux positif du TT initial</i> <i>Si deuxième TT positif à J7 : cf cas « TT positif TNT négatif »</i>
Positif	Positif	Négatif	Non concluant	Répéter la sérologie sans délai

*Effet prozone : fausse négativité d'un test sérologique liée à une concentration trop élevée d'anticorps dans l'échantillon.

TT : test tréponémique ; TNT : test non tréponémique ; TPHA : T. pallidum HemAgglutination test ; EIA : Enzyme ImmunoAssay ; CLIA : ChemiLuminescence ImmunoAssay ; CMA : Chemoluminescent Microparticle ImmunoAssay ; VDRL : Venereal Disease Research Laboratory test ; RPR : Rapid Plasma Reagin test ; CNR : centre national de référence.

5.1.2. Évaluation du risque de réaction allergique maternelle à la pénicilline

Des algorithmes sont disponibles en population générale afin d'évaluer le risque d'allergie et d'orienter les explorations allergologiques. Il n'existe pas d'outil spécifique chez la femme enceinte [57–60].

Un algorithme des recommandations européennes distingue six situations [61] (Fig. 3), dont trois ne requièrent pas de recours allergologique :

- Situations à ne pas considérer comme des allergies : réactions mineures isolées de type céphalées, diarrhée, mycose vaginale ou histoire familiale d'allergie ;
- Situations à risque faible de nouvelle réaction allergique à la pénicilline, sans risque accru de réaction grave. La réintroduction de la pénicilline peut être envisagée d'emblée sous surveillance médicale, et les tests cutanés sont optionnels dans cette situation [61,62] ;

- Situations à risque élevé de réaction cutanée grave retardée contraindiquant toute réexposition aux bêta-lactamines (y compris tests de réintroduction, tests cutanés, induction de tolérance et traitement) [63,64].

Dans les autres cas (situations à risque faible à intermédiaire, à risque intermédiaire et situations à risque élevé de réaction grave immédiate), des explorations allergologiques sont indiquées en population générale. Le recours à un allergologue n'est pas toujours possible en France dans un délai compatible avec une prise en charge materno-fœtale urgente.

5.2. Traitement maternel

5.2.1. Traitement de première intention

La benzathine pénicilline G (BPG), pénicilline G retard administrée par voie intramusculaire (IM), a une demi-vie de

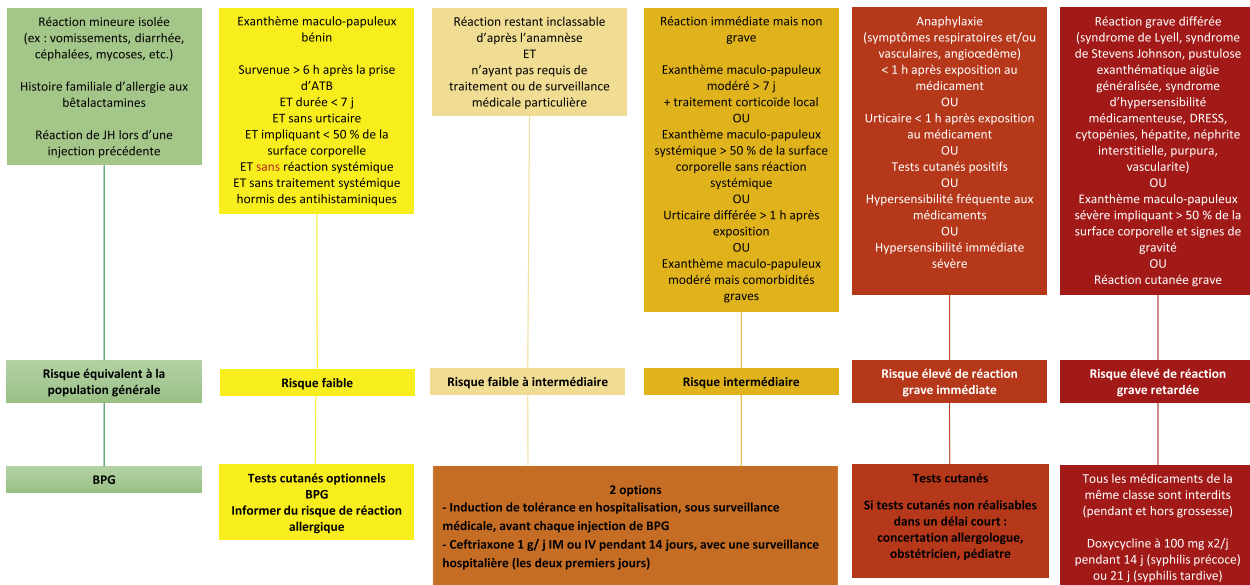


Fig. 3 Évaluation du risque allergique aux bêta-lactamines et proposition pour la prise en charge de la syphilis chez la femme enceinte.

IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; BPG : benzathine pénicilline ; JH : Jarisch-Herxheimer (réaction de) ; DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

14 jours [65]. Son passage transplacentaire a été démontré par des dosages dans le liquide amniotique et le sang de cordon [66]. Une cohorte prospective de 340 femmes enceintes a évalué le bénéfice du traitement par BPG : 2,4 MUI pour les formes précoces ($n = 204$) et 7,2 MUI sur trois semaines pour les formes tardives ($n = 136$). L'efficacité du traitement de l'infection maternelle était de 99,7 %, et de 98,2 % pour prévenir la SC (204 femmes traitées avant 25 SA) [67]. Le traitement par BPG a également montré son efficacité pour réduire le risque de prématurité [68], de mort fœtale et de décès périnatal [68,69]. Les sociétés savantes recommandent de l'utiliser en première intention pour le traitement d'une syphilis chez la femme enceinte, en dehors d'une neurosyphilis [37,49,54,55].

La benzylpénicilline (pénicilline G par voie IV ou IM) est l'antibiotique historique de la syphilis et son efficacité est démontrée [70], y compris dans le traitement de la neurosyphilis [71,72]. Une étude non comparative a évalué l'efficacité globale de différents traitements chez 2817 femmes enceintes recevant soit 3 injections de BPG IM, soit la benzylpénicilline à la posologie de 0,8 MUI IM par jour pendant 14 jours, soit l'azithromycine 500 mg 2 fois par jour pendant 14 jours avec une efficacité toutes molécules confondues de 99,1 % pour prévenir la SC [73]. Elle ne permettait pas d'affirmer la non-infériorité de la benzylpénicilline par rapport à la BPG : pas de comparaison de l'efficacité de chaque molécule, taux de perdus de vue de 15 % et définition approximative de la SC. Les données de la littérature ne permettent pas non plus d'établir quelle est la posologie optimale de benzylpénicilline pour le traitement de la syphilis en population générale, *a fortiori* chez la femme enceinte [49]. Si son administration quotidienne est contraignante, elle constitue le traitement de première intention de la neurosyphilis et est recommandée en deuxième intention en cas d'indisponibilité de la BPG dans les autres situations [49,56].

À ce jour, aucun essai clinique n'a comparé l'efficacité de la BPG ou de la benzylpénicilline à celle d'une autre pénicilline, notamment orale. Une seule étude rétrospective portant sur 80 femmes suggère une efficacité médiocre de l'ampicilline ou de l'amoxicilline dans la prévention des cas de SC (taux d'échec de 21 %) [74].

5.2.2. Posologies

Syphilis précoce (primaire, secondaire et latente précoce de moins d'un an). En population générale, le traitement d'une syphilis précoce repose sur une seule dose de 2,4 MUI de BPG. Il n'existe pas d'essai clinique comparant l'efficacité d'une ou de deux doses de BPG pour réduire le risque de SC.

Deux cohortes prospectives ont étudié différentes posologies de BPG chez la femme enceinte ; cependant, elles reposaient sur des protocoles variables (nombre de doses, posologie par injection) et ne prenaient pas en compte les facteurs de confusion (stade de la syphilis, âge gestationnel au moment du traitement, signes échographiques de SC éventuels, titre du TNT). La première cohorte, réalisée sur 180 femmes enceintes, a mis en évidence un taux de prématurité et de décès périnatal accru chez les femmes non traitées ou traitées par une dose de 2,4 MUI de BPG, comparativement aux femmes traitées par deux ou trois doses [75]. Cette même étude a comparé le taux de SC en fonction d'une estimation de la durée de traitement efficace, et a démontré un risque accru de SC en cas de couverture antibiotique de moins de trois semaines, mais elle ne s'appuyait sur aucun dosage pharmacologique [75].

Une autre cohorte portant sur 1470 grossesses a retrouvé un risque de SC divisé par quatre après un traitement complet défini par deux doses de 4,8 MUI de BPG à une semaine d'intervalle ($n = 1319$) par rapport à un traitement qualifié d'« incomplet » dont la définition n'était pas précisée ($n = 392$) [76].

Enfin, une étude rétrospective portant sur 85 femmes atteintes de syphilis en Guyane française a étudié les facteurs associés à une SC. Elle retrouvait un taux de SC moins important chez les femmes ayant reçu au moins deux doses de BPG par rapport à celles ayant reçu une seule dose ou aucun traitement (31 % contre 77 %). Cependant, il n'y avait pas d'ajustement sur les autres facteurs de risque de SC et 76 % des femmes avaient reçu un traitement tardif, moins d'un mois avant l'accouchement [6].

Les modifications physiologiques (hémodilution, élimination rénale accrue) peuvent induire une **diminution de la concentration plasmatique de BPG**, qui apparaît en deuxième moitié de grossesse, avec une variation des concentrations de pénicilline d'autant plus importante que la grossesse est avancée [66]. Une autre étude a retrouvé des taux supra-thérapeutiques pendant au moins 30 jours chez toutes les femmes ayant reçu 2 injections de BPG [77].

Il n'existe pas de données sur la posologie optimale à utiliser chez les femmes enceintes obèses [78].

Les sociétés savantes proposent chez les femmes enceintes des schémas thérapeutiques variables :

- Schéma à 2 injections de BPG de 2,4 MUI [14,79], en particulier en cas de signes échographiques de SC [14,54,55] et/ou après 20 SA [14] ou au troisième trimestre [52,55] ;
- Schéma à 1 dose de BPG de 2,4 MUI [39,49,53] avec possibilité d'administrer 1,2 MUI dans chaque bras [52,54,55].

Syphilis tardive (clinique tardive, latente tardive de moins d'un an, ou datation impossible).

Aucune étude n'a comparé les schémas thérapeutiques en cas de syphilis tardive chez la femme enceinte, et il n'existe pas de recommandation thérapeutique spécifique pour cette situation.

En population générale, il est recommandé de traiter par une injection IM de 2,4 MUI de BPG, une fois par semaine pendant trois semaines [14,54,56]. L'intervalle entre deux doses doit être de sept jours et ne pas excéder neuf jours [14]. En cas d'intervalle supérieur à neuf jours, il est préconisé de recommencer un schéma complet [14].

Neurosyphilis

Il n'existe pas d'étude évaluant le traitement de la neurosyphilis chez la femme enceinte, ni de recommandation spécifique à cette situation [80].

5.2.3. Traitement chez les femmes allergiques à la pénicilline

La ceftriaxone

D'après les données les plus récentes, le risque d'allergie croisée aux C3G est inférieur à 2 % [81,82]. Les concentrations minimales inhibitrices de la ceftriaxone sur *T. pallidum* sont similaires à celles de la pénicilline G [83]. En population générale, les études disponibles ont montré la non-infériorité de la ceftriaxone par rapport à la BPG pour le traitement de la syphilis, quel que soit son stade (série de 230 patients [84] ; méta-analyse portant sur 115 patients [85]). Des données récentes suggèrent une efficacité comparable de la ceftriaxone IV à la dose de 2 g par jour pendant au moins dix jours dans la neurosyphilis ($n = 365$) [86,87].

Chez la femme enceinte, très peu de données sont disponibles. Une étude rétrospective de 79 femmes enceintes

montre que l'utilisation de ceftriaxone à la dose de 250 mg ou 500 mg par jour en IM pendant 10 à 14 jours est efficace pour le traitement de la mère et sans effet indésirable rapporté, mais sans évaluation de l'efficacité sur la prévention de la SC [88].

Un essai thérapeutique incluant 11 femmes enceintes allergiques à la pénicilline, traitées avant 18 SA par ceftriaxone IM 250 mg par jour pendant 7 jours au stade primaire et pendant 10 jours au stade secondaire, avec ce même schéma répété à 28 SA, a montré son efficacité pour la mère et pour l'enfant (aucun cas de SC parmi les 9 NN suivis, 2 perdus de vue) [89]. Une observation isolée décrit l'efficacité d'un traitement par ceftriaxone 250 mg par jour en IV pendant 10 jours à 12 SA, répété à 28 SA [90]. Les données pharmacologiques disponibles montrent un passage transplacentaire de la ceftriaxone de 50 % à terme [91].

La ceftriaxone est positionnée par certaines sociétés savantes comme molécule alternative en cas d'allergie à la pénicilline, à la posologie de 1 g par jour en IM pour une durée de 10 à 14 jours en population générale [53,56] et chez la femme enceinte [39,55].

La doxycycline

En population générale, la doxycycline est une alternative thérapeutique en cas d'allergie aux bêta-lactamines, à la posologie de 200 mg par jour pour une durée de 14 jours [49,54] malgré une efficacité moindre [85].

Quelques observations de femmes enceintes allergiques à la pénicilline et traitées par doxycycline (100 mg 2 fois par jour pendant 14 jours) ont été rapportées avec une efficacité pour la mère et l'enfant [92,93]. Des données récentes remettent en question la toxicité et la tératogénicité de la doxycycline pour l'os et la dentition fœtale, mais son utilisation reste contre-indiquée [94] ou déconseillée à partir du deuxième trimestre par de nombreuses sociétés savantes en raison de sa similarité structurale avec la tétracycline, qui est associée à des colorations de l'émail dentaire et à de possibles effets délétères sur la croissance osseuse [56,94–96].

Les macrolides

En population générale, des études anciennes ont montré l'efficacité des macrolides pour le traitement de la syphilis [97]. Cependant, 85 % des souches de *T. pallidum* portent désormais la mutation A2058G, leur conférant une résistance à cette famille [98]. Le passage transplacentaire des macrolides est faible (inférieur à 5 %), ne permettant pas d'atteindre des concentrations thérapeutiques fœtales [99]. Un taux élevé de SC est rapporté sous traitement maternel bien conduit par macrolide [33,100]. Leur utilisation est donc déconseillée dans cette situation par plusieurs sociétés savantes [55].

Place de l'induction de tolérance chez la femme enceinte allergique aux pénicillines

L'induction de tolérance correspond à la réintroduction à doses progressives de la pénicilline, jusqu'à la dose thérapeutique [101]. Chaque administration du traitement requiert une nouvelle induction de tolérance. En population générale, le risque de survenue d'un événement indésirable grave au cours de cette procédure est de 6 % [102]. Elle est contre-indiquée en cas d'antécédent de réaction allergique grave retardée, et doit dans tous les cas être réalisée à l'hôpital et encadrée par une équipe médicale spécialisée [103,104].

L'induction de tolérance à la pénicilline en cours de grossesse est rapportée dans plusieurs séries de faible effectif [92,104,105]. Deux séries de 91 [106] et 71 femmes [92] notent la survenue d'effets secondaires graves dans 2 à 20 % des cas, et notamment une anaphylaxie (1/91 et 2/71), ou bien une éruption généralisée (1/91) et urticaire (2/71) [92,106].

Les recommandations européennes, américaines et canadiennes proposent l'induction de tolérance comme seule alternative thérapeutique en cas de suspicion d'allergie à la pénicilline lors d'une syphilis pendant la grossesse [14,49,52]. Des recommandations britanniques récentes la placent au même plan que l'usage de la ceftriaxone [55].

5.3. Modalités du traitement

5.3.1. À quel moment traiter ?

Les éléments disponibles dans la littérature sont en faveur d'un traitement instauré sans délai, la transmission materno-fœtale étant décrite dès 16 SA.

Plusieurs études suggèrent une meilleure efficacité de la BPG pour réduire le risque de SC si elle est administrée avant 28 SA [107–110]. Un délai de moins d'un mois entre le traitement et l'accouchement est associé à un risque accru de SC [6,111,112]. Les sociétés savantes recommandent un traitement dès le premier trimestre [53], d'autres avant 28 SA [27] ; la plupart insistent sur le délai minimal de 30 jours avant l'accouchement [37,49].

5.3.2. Traitement antalgique associé à l'injection de BPG

Les recommandations européennes [49] et celles de la Société Française de Dermatologie [54] proposent d'ajouter à la BPG de la lidocaïne non adrénalinée. Les données

concernant l'utilisation de la lidocaïne pendant la grossesse sont rassurantes [113], sa diffusion systémique après injection IM étant très faible.

5.3.3. Prévention de la réaction de Jarisch-Herxheimer (JH)

La réaction de JH est caractérisée par une fièvre, des myalgies et des arthralgies survenant dans les 24 heures suivant l'administration des antibiotiques [49,55,114–116].

Elle est décrite dans 55 à 95 % des syphilis primaires, 95 % des syphilis secondaires et est très rare dans les infections tardives en population générale [117,118]. Chez l'adulte, elle est spontanément résolutive sans complication en 12 à 24 heures [2]. Son incidence n'est pas augmentée chez la femme enceinte, mais sa survenue peut être associée à des contractions utérines (40-65 %), des anomalies du rythme cardiaque fœtal (40 %) et une diminution des mouvements actifs fœtaux [18,115,118].

En population générale, la prévention de la réaction de JH repose sur l'administration de paracétamol [2], parfois combinée à un traitement anti-inflammatoire [49,54]. La corticothérapie est associée à une diminution de la survenue de fièvre [119]. Chez la femme enceinte, aucune étude n'a évalué le bénéfice d'une prévention de la réaction de JH et aucune recommandation ne la propose de façon systématique. Le *Center for Diseases Control* (CDC) précise l'utilité d'informer les patientes des effets indésirables au décours du traitement et de consulter sans délai le cas échéant [14]. Enfin, des recommandations britanniques préconisent de ne pas utiliser les corticoïdes de manière systématique dans cette situation chez la femme enceinte [55]. Fig 4

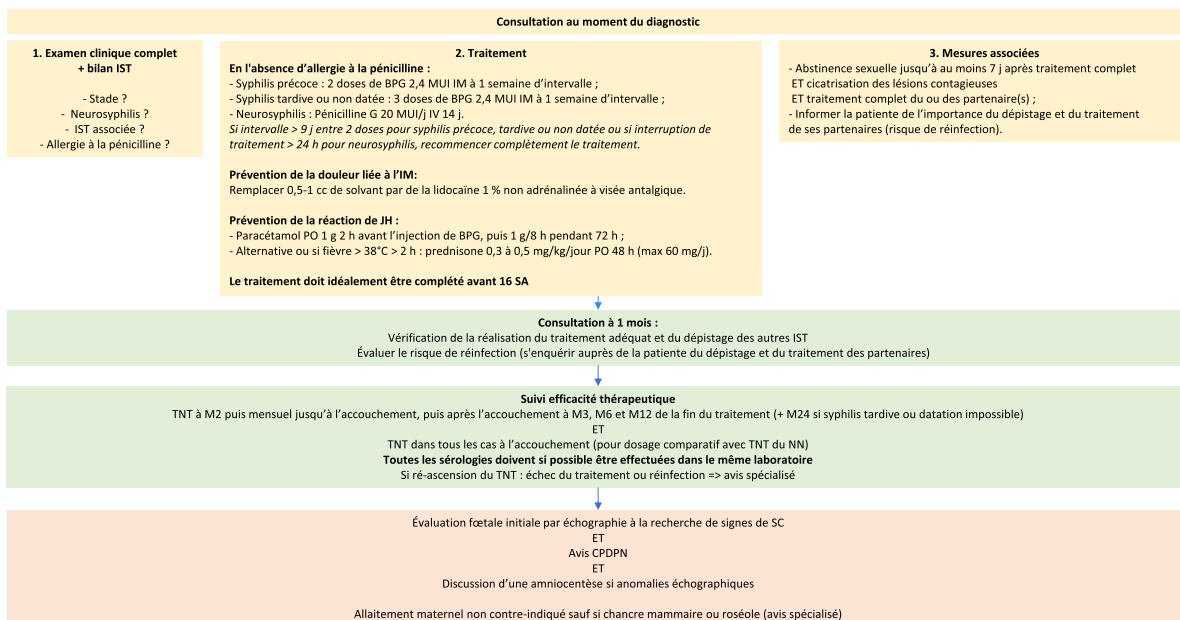


Fig. 4 Traitement et suivi de la syphilis chez la femme enceinte.

IST : Infection sexuellement transmise ; BPG : benzathine pénicilline ; CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ; SC : syphilis congénitale ; M : mois ; JH : Jarisch-Herxheimer (réaction) ; NN : nouveau-né.

Recommandation 3 : Quelles sont les indications de traitement de la syphilis de la femme enceinte ? (Fig. 2)

Le traitement est indiqué dans les situations suivantes :

- Syphilis confirmée par une sérologie avec TT et TNT positifs ;
- Neurosyphilis confirmée par un des tests suivants :
 - TT et TNT positifs sanguins associés à l'un des critères suivants : cellularité du LCS ≥ 5 cell/mm³,
 - TNT positif dans le LCS ou PCR *T. pallidum* positive dans le LCS.

Un TT contrôlé positif avec TNT contrôlé négatif ne justifie d'aucun traitement

Recommandation 4 : Quelle évaluation maternelle avant traitement ?

Au cours d'une consultation dédiée :

- Annoncer le diagnostic à la patiente et les enjeux de l'infection pour le fœtus ;
- Informer la femme des modalités de transmission de la syphilis ;
- Classer l'infection (précoce ou tardive, présence ou absence de neurosyphilis) :
 - Considérer la syphilis comme tardive en l'absence de possibilité de conclure sur le stade,
 - Explorer une atteinte neurologique ou sensorielle en présence de symptômes neurologiques, visuels ou auditifs.

Rechercher d'autres IST ;

Évaluer le risque d'allergie maternelle à la pénicilline et aux céphalosporines (Fig. 3).

Recommandation 5 : Quelles sont les modalités du traitement maternel ? (Fig. 4)

Traitement de première intention :

- Syphilis précoce : 2 doses de BPG 2,4 MUI IM à une semaine d'intervalle ;
- Syphilis tardive : 3 doses de BPG 2,4 MUI IM à une semaine d'intervalle ;
- Neurosyphilis : benzylpénicilline 20 MUI/jour IV pendant 14 jours.

Chez la femme enceinte allergique à la pénicilline (Fig. 3)

1) Situations à risque faible et risque équivalent à la population générale :

BPG selon les modalités ci-dessus, en l'informant de la possibilité de réaction cutanée non grave

2) Situations à risque faible à intermédiaire et situations à risque intermédiaire :

- Induction de tolérance en hospitalisation, sous surveillance médicale, avant chaque injection de BPG (<https://www.cnr-ist.fr/documents-de-reference-2.html>)

- OU ceftriaxone 1 g par jour IM ou IV pendant 14 jours (syphilis précoce ou tardive) avec surveillance hospitalière des injections les 2 premiers jours

3) Situations à risque élevé de réaction grave immédiate : recourir rapidement aux tests cutanés, afin de ne pas retarder le traitement maternel. Si les tests cutanés ne sont pas réalisables dans un délai court, concertation multidisciplinaire (allergologue, obstétricien, pédiatre).

4) Situations à risque élevé de réaction grave différée : doxycycline PO 100 mg 2 fois par jour pendant 14 jours (syphilis précoce) ou 21 jours (syphilis tardive).

Le traitement doit être institué le plus précocement possible, idéalement complété avant 16 SA.

Recommencer complètement le traitement en cas d'intervalle de plus de 9 jours entre deux doses de BPG (quel que soit le stade) ou d'interruption de plus de 24 h de la benzylpénicilline IV.

Mesures associées :

- Prévention de la douleur liée à l'IM : remplacer 0,5 à 1 mL de solvant par de la lidocaïne 1 % non adrénalinée ;

- Prévention et prise en charge de la réaction de Jarisch-Herxheimer :

- informer les femmes des effets indésirables pouvant survenir (fièvre, contractions utérines, diminution des mouvements actifs fœtaux) et de consulter sans délai le cas échéant,
- proposer du paracétamol PO 1 g 2 h avant l'injection de BPG, puis 1 g/8 h pendant 72 h, et en alternative ou en association en cas de fièvre supérieure à 38 °C pendant plus de 2 h, prednisone 0,3 à 0,5 mg/kg/jour PO pendant 48 heures (sans dépasser 60 mg par jour).

5.4. Mesures associées au traitement

5.4.1. Bilan à la recherche d'autres IST

Les données chez la femme enceinte sont rares. Une étude rétrospective américaine récente sur 73 femmes enceintes avec un diagnostic de syphilis rapporte une fréquence de coinfection avec le VIH de 1,2 %, avec *Neisseria gonorrhoeae* de 8,2 %, avec *Chlamydiae trachomatis* de 9,6 %, et avec l'hépatite B de 1,4 % [120]. Lors du diagnostic de syphilis, les recommandations internationales proposent le dépistage systématique du VIH [14,27] et des hépatites B et C [27]. En France, une recherche de *C. trachomatis* et de *N. gonorrhoeae* peut également être proposée [44].

5.4.2. Dépistage du(des) partenaire(s) sexuel(s)

Il existe un bénéfice au dépistage des partenaires sexuels : cela permet leur traitement et prévient ainsi le cycle des réinfections.

L'absence de dépistage des partenaires est associée à un risque majoré d'issue défavorable pour l'enfant [121].

La Société Française de Dermatologie recommande un examen clinique, un dépistage sérologique et/ou un traitement des partenaires sexuels selon l'ancienneté de la syphilis maternelle et la date du dernier rapport sexuel à risque. Dans le cas de la syphilis précoce, elle recommande le traitement systématique des partenaires avec dernier contact inférieur à six semaines, le dépistage sérologique des partenaires avec dernier contact supérieur à six semaines, et le traitement des partenaires positifs [54].

5.4.3. Mesures de prévention pour éviter la contamination des partenaires sexuels

On peut documenter par PCR la présence d'ADN de *T. pallidum* dans des lésions cutané-muqueuses ulcérées ou dans le sang, et ce jusqu'à 56 heures après la première dose de BPG [122], sans certitude sur la contagiosité résiduelle au-delà de ce délai. Aucune donnée n'est disponible pour les autres antibiotiques.

Les recommandations disponibles considèrent qu'il n'y a plus de bactéries transmissibles dès 24 heures après la première dose de BPG. Les recommandations australiennes et canadiennes recommandent quant à elles d'éviter les relations sexuelles sans préservatif sept jours après un traitement par BPG, et les recommandations canadiennes précisent qu'il est préférable d'attendre sept jours après la fin du traitement antibiotique en cas de traitement alternatif (non-BPG) [123,124].

5.4.4. Précautions et mesures d'isolement chez la patiente hospitalisée

Le risque concerne tout contact cutané-muqueux non protégé avec une éruption ou une lésion cutané-muqueuse de phase primaire ou secondaire non guérie (c'est-à-dire non traitée ou avec un traitement complété depuis moins de sept jours) ou des sécrétions infectées ou un accident d'exposition au sang pendant une phase bactériémique [2,10].

Il n'existe pas de données récentes sur la transmission de la syphilis entre patients hospitalisés ou entre patients et soignants.

5.4.5. Conduite à tenir pour le personnel de santé exposé

Il n'existe aucune recommandation spécifique dans cette situation.

En cas de contact à risque, c'est-à-dire de contact non protégé avec une lésion cutané-muqueuse ou une éruption contagieuse de phase primaire ou secondaire non guérie ou des sécrétions infectées, ou un accident d'exposition au sang lors d'une phase potentiellement bactériémique, il est montré que le traitement de la personne exposée diminue le risque de syphilis [1]. Par analogie avec la population générale, le traitement d'un personnel soignant exposé recommandé par les sociétés savantes est l'administration d'une dose unique de BPG à 2,4 MUI en IM [1,54].

Recommandation 6 : Quelles sont les mesures associées au traitement maternel ? (Fig. 4)

- Informer la patiente de l'importance du dépistage et du traitement de ses partenaires (risque de réinfection).

- Abstinence sexuelle jusqu'à au moins sept jours après la fin d'un traitement complet ET cicatrisation des lésions contagieuses ET traitement complet du ou des partenaires.
- Pas d'indication à retarder un projet de grossesse au-delà de sept jours après la fin d'un traitement complet.

5.5. Modalités de la surveillance maternelle en cas de syphilis en cours de grossesse

La surveillance repose sur le suivi du TNT selon la même technique et de préférence dans le même laboratoire, en raison de la variabilité de ces tests [1,56]. Il n'existe pas de données sur l'évolution spécifique du titre du TNT chez la femme enceinte.

L'évolution du titre du TNT dépend du stade de la syphilis :

Syphilis précoce

En population générale, une évolution favorable sous traitement est définie par une division du titre du TNT par quatre, correspondant à une diminution de deux dilutions, à trois mois du traitement. Elle est observée pour plus de 75 % des patients [84]. Un TNT négatif confirme la guérison [2,56].

Cependant, à un an du traitement, 15 à 41 % des patients gardent un TNT positif [125,126]. Une ré-ascension du TNT d'un facteur quatre est en faveur d'une réinfection.

Syphilis tardive

La décroissance du TNT est plus lente [1,126]. Dans une cohorte historique portant sur 128 patients avec syphilis latente tardive traitée, seuls 44 % étaient séronégatifs pour le TNT 5 ans après le traitement, avec des titres résiduels inférieurs à 64 et principalement entre 4 et 8 [127]. Les données disponibles mettent en évidence un retard à la négativation du TNT en cas de co-infection VIH non contrôlée [1].

La fréquence de la surveillance recommandée diffère entre la population générale et celle des femmes enceintes. Certaines sociétés savantes recommandent de rapprocher la fréquence du dosage du TNT afin d'adapter précocement la prise en charge [14,44,52].

En cas d'infection (précoce ou tardive) diagnostiquée avant 24 SA, le CDC recommande un contrôle du TNT à 2 mois du traitement et à l'accouchement. En cas d'infection diagnostiquée après 24 SA, il préconise un contrôle uniquement à l'accouchement [14].

Les recommandations canadiennes quant à elles préconisent un contrôle du TNT à 1, 3, 6 et 12 mois de traitement en cas de syphilis précoce, et à 12 et 24 mois en cas de syphilis tardive [52]. La surveillance doit également tenir compte du risque de réinfection maternelle [55] ; certaines sociétés savantes préconisent ainsi un suivi mensuel dans les situations à risque élevé de réinfection [52].

Recommandation 7 : Quelle est la surveillance maternelle en cours de grossesse ? (Fig. 4)

- Consultation à 1 mois : vérifier la réalisation d'un traitement adéquat et du dépistage des autres IST,

évaluer le risque de réinfection (s'enquérir auprès de la patiente du dépistage et du traitement du ou des partenaire[s]).

- Contrôler le TNT à 2 mois, puis 1 fois par mois jusqu'à l'accouchement pendant la grossesse.
- TNT dans tous les cas à l'accouchement (pour dosage comparatif avec TNT du NN).
- Après l'accouchement, poursuivre la surveillance par un contrôle du TNT à 3, 6 et 12 mois de la fin du traitement, et à 24 mois en cas de syphilis tardive.
- En cas de ré-ascension du TNT, un échec du traitement ou une réinfection doivent être évoqués et un avis spécialisé doit être sollicité.

Suivi du TNT si possible avec le même test (RPR ou VDRL) et dans le même laboratoire. Le suivi du titre du TT n'est pas recommandé.

5.6. Modalités de la surveillance fœtale en cas de syphilis en cours de grossesse

5.6.1. Signes échographiques (Tableau 3)

Le dépistage anténatal de la SC repose sur l'échographie. Les sociétés savantes canadiennes et anglaises suggèrent l'intérêt d'une échographie orientée (recherche de signes d'infection fœtale), sans en préciser la fréquence [52,55].

Les signes échographiques principaux d'atteinte fœtale sont la placentomégalie, l'hépatosplénomégalie, l'anémie, l'œdème sous-cutané, l'hydramnios, l'anasarque, l'intestin hyperéchogène et enfin un RCIU, sans comparaison cependant à une cohorte de référence [111,128–130]. Ces signes peuvent apparaître à partir de 18 SA [116] et ne sont pas spécifiques. La présence de signes échographiques est associée à un risque accru d'issues fœtales et néonatales défavorables (prématurité, SC) [111,128]. L'absence de signe échographique n'exclut pas pour autant la possibilité d'une atteinte fœtale. Ainsi, dans une étude portant sur 32 enfants atteints de SC, 12 % avaient une échographie prénatale normale avant le traitement maternel [128]. Il est cependant possible que la performance de l'échographie rapportée dans cette étude ne reflète pas les performances actuelles d'une échographie orientée répétée et réalisée par un opérateur entraîné.

Plusieurs observations rapportent une disparition des signes échographiques après le traitement maternel. L'hydramnios, l'ascite et l'anémie fœtale sont les premiers à disparaître, quant à la placentomégalie et l'hépatomégalie, ils se résolvent secondairement [118,128].

La disparition des signes échographiques après traitement ne permet pas d'affirmer la guérison du fœtus, ni l'absence de SC [128].

5.6.2. Diagnostic

La confirmation de l'infection fœtale repose sur la mise en évidence de *T. pallidum* dans le liquide amniotique [111]. Elle peut être réalisée par microscopie à fond noir, avec une sensibilité de 42 à 86 % et une disponibilité limitée, ou par PCR avec une sensibilité de 75 à 100 % [116]. La réalisation d'une ponction de sang fœtal pour analyse du bilan hépatique [111], PCR sur sang fœtal [79], et sérologie fœtale ont

également été décrites [111]. Aucune société savante ne recommande la réalisation d'une amniocentèse ou d'une ponction de sang fœtal en cas de syphilis maternelle.

5.7. Prise en charge du *peripartum* en cas de syphilis en cours de grossesse

Sérologie maternelle à l'accouchement

En cas de syphilis diagnostiquée et traitée en cours de grossesse, certaines recommandations mentionnent l'intérêt d'un dosage du TNT à l'accouchement pour évaluer le risque de SC et de réinfection. Le délai entre le traitement et l'accouchement ne permet pas toujours d'observer la division d'au moins quatre du titre de TNT attendu [14,55,131].

Voie d'accouchement

Dans le cas d'une syphilis primaire, le risque de transmission combine passage hématogène et contact avec le chancre au passage de la filière génitale [2,10]. Il n'existe aucune donnée dans la littérature évaluant le bénéfice d'un accouchement par césarienne pour réduire le risque de transmission materno-fœtale en cas de lésion cutanéomuqueuse génitale contagieuse. Les recommandations n'abordent pas cette question.

5.8. Prise en charge en post partum

Il n'existe pas de recommandation spécifique sur la prise en charge d'une syphilis diagnostiquée à l'accouchement ou dans le *post partum*.

Concernant l'allaitement, il n'existe pas de transmission rapportée par le lait maternel, et le sujet de l'allaitement n'est d'ailleurs pas abordé dans la plupart des recommandations disponibles. Certains experts le contre-indiquent cependant en cas de lésion ou d'éruption mammaire contagieuse [132–134].

L'éducation thérapeutique en *post-partum* améliore le suivi et favorise un traitement complet [135].

Recommandation 8 : Quelle surveillance fœtale en cas de syphilis en cours de grossesse ? (Fig. 4)

La mise en place de la surveillance fœtale ne doit pas retarder le traitement.

En cas de syphilis correctement traitée avant 16 SA, la surveillance échographique fœtale suit les modalités habituelles.

Dans les autres situations :

- une évaluation fœtale initiale doit être proposée lors du diagnostic de l'infection maternelle par une échographie à la recherche de signes de SC (Tableau 3) ;

- un avis auprès d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal peut être pris et le suivi obstétrical doit être adapté ;

- une amniocentèse pourra être discutée en cas d'anomalie échographique pour rechercher les diagnostics différentiels et réaliser une recherche de *T. pallidum* par PCR sur liquide amniotique. Une PCR positive confirme le diagnostic d'infection fœtale, mais une PCR négative ne l'écarte pas. En l'absence de signe échographique évocateur, la réalisation d'une amniocentèse n'est pas recommandée. La réalisation d'une

ponction de sang fœtal n'est pas non plus recommandée ;

- Une consultation pédiatrique prénatale doit être proposée.

La disparition des signes échographiques après traitement maternel est en faveur d'une guérison fœtale, mais ne l'affirme pas. L'absence de signe échographique ne permet pas d'exclure une SC.

Recommandation 9 : Quelle prise en charge du *per-partum* en cas de syphilis maternelle ?

Mesures de prévention pour éviter la transmission materno-fœtale *per-partum* :

- En cas de syphilis traitée de façon adéquate en cours de grossesse, un dosage du TNT à l'accouchement doit être réalisé. Le reste de la prise en charge est habituel : un accouchement par voie basse, la réalisation de prélèvements au scalp en cours de travail et un accouchement instrumental sont autorisés ;

- La présence de lésions de syphilis active, ou la notion à l'accouchement d'une syphilis non traitée ou traitée de manière inadéquate, ne constitue pas une indication à une césarienne ;

- La prise en charge maternelle, si elle n'a pas été adéquate avant l'accouchement, doit être entreprise sans délai dans le post-partum ;

- En cas de découverte d'une lésion génitale ulcérée à l'accouchement, rechercher une infection syphilitique ou herpétique.

Bilan à l'accouchement (Tableau 4) :

- Réaliser un TNT maternel à l'accouchement pour dosage comparatif avec le TNT du NN ;

- Dans les situations à risque élevé et intermédiaire de SC, il est possible de réaliser en complément les examens suivants à visée diagnostique, s'ils sont facilement accessibles :

- recherche d'ADN de *T. pallidum* sur placenta,
- examen immunohistochimique sur placenta en anatomopathologie,
- PCR sur le sang de cordon.

Post-partum et allaitement :

L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué. La découverte d'une lésion mammaire primaire ou secondaire non guérie chez une femme allaitante doit conduire à un avis infectiologique spécialisé ;

La femme doit être informée des modes de prévention des IST et le dépistage des partenaires doit être réalisé.

- **Un titre de TNT maternel élevé au diagnostic** : le risque de SC est corrélé au titre du TNT maternel [136], et a été identifié comme significativement augmenté dès que le TNT est supérieur ou égal à 8 dans une méta-analyse compilant 8 études et 1161 patients [137] ;
- **Un traitement maternel inadéquat** : de nombreuses études portant sur des mères avec TNT positif montrent le risque élevé de SC chez les enfants des mères ayant reçu un traitement incomplet [76], un traitement ne reposant pas sur la BPG [108] ou aucun traitement [108,137] ;
- **L'âge gestationnel au moment du traitement maternel** : plusieurs études rapportent un risque accru de SC chez les mères avec TNT positif en cas de traitement initié après 28 SA ou de traitement complété moins de 4 semaines avant l'accouchement.

Dans une étude comparative chinoise portant sur 5770 grossesses, le risque de SC était accru en cas de traitement maternel initié après 28 SA en comparaison avec un traitement initié avant cette échéance (OR de SC de 8,06, [IC95 2,93-22,21]) [108]. Il s'agit probablement d'un continuum de risque [138]. Une revue de la littérature portant sur 7 études récentes évalue l'efficacité du traitement maternel dans la prévention de la SC à 95-98 % lorsqu'il est correctement administré avant 28 SA [136,137,107]. Dans une autre étude comparative portant sur 417 grossesses, les patientes avec traitement complété moins de 4 semaines avant l'accouchement présentaient un risque accru de SC par rapport à celles dont le traitement était complété plus de 4 semaines avant la naissance (OR ajusté à 11,93 [IC95 3,82-37,28] [112]).

La possibilité d'un passage transplacentaire est documentée à partir de 16 SA sur des données *ex vivo* et *in vivo* [139]. Les rares observations d'enfants avec SC nés de mères traitées avant 15 SA [136,137] ne permettaient pas d'exclure une réinfection maternelle comme étant à l'origine de la SC.

À l'issue de la grossesse, et en fonction des facteurs de risques cités ci-dessus, les sociétés savantes classent les situations en niveaux de risque pour la SC.

Les recommandations identifient les situations suivantes comme étant à **risque élevé de SC** :

- Traitement maternel non reçu ou incomplet [14,49,55,140] ;
- Traitement maternel sans pénicilline [15,50,141] ou sans bêtalactamine [55] ;
- Traitement maternel complété moins de 30 jours avant l'accouchement [14,55,140] ;
- Absence de décroissance du TNT d'un facteur 4 après traitement maternel [14,49,55].

Elles citent également le stade de la syphilis maternelle au diagnostic comme un autre facteur de risque identifié, mais ne le prennent pas en compte dans la gradation de ce risque [55,140].

Elles classent toutes en situation à **risque nul de SC** celle d'une mère traitée avant la grossesse et sans argument pour une réinfection pendant cette grossesse. Aucun cas de SC n'a été décrit chez des femmes pour qui le TT positif était associé à un TNT négatif contrôlé négatif [141].

Les sociétés savantes n'abordent pas la situation du traitement complet réalisé avant 16 SA.

6. Syphilis congénitale

6.1. Facteurs de risque de syphilis congénitale

Les facteurs de risques identifiés dans plusieurs études et confirmés dans de récentes méta-analyses [29,107] sont :

- **Un stade précoce de syphilis maternelle** : OR ajusté à 21,6 [IC95 2,10-221,4] [112] ;

Tableau 3 Principaux signes échographiques, cliniques et biologiques en faveur d'une infection fœtale ou d'une syphilis congénitale [30].

Signes échographiques de la SC	Signes de SC précoce	Signes de SC tardive
Signes fœtaux : Retard de croissance intra utérin Hépatomégalie Splénomégalie Hyperéchogénéicité intestinale Épanchements : ascite, œdème sous cutané, épanchement péricardique Anémie (augmentation de débit dans l'artère cérébrale moyenne) Microcéphalie œdème sous-cutané – Anasarque Signes annexiels : Oligo/hydramnios Placentomégalie	<i>Souvent non visibles à la naissance (apparition le plus souvent dans les quatre semaines de vie)</i> Rhinorrhée claire ou sanglante (« snuffles »), laryngite Cutanés : pétéchies, lésions cutanées planes ou bulleuses prédominant aux paumes et plantes, rhagades (gerçures ou plaies linéaires) Viscéraux : hépato-splénomégalie, adénopathie(s), hépatite, ictère, ascite, fibrose pulmonaire (« pneumonia alba »), myocardite, pancréatite, syndrome néphrotique Neuro-sensoriels : méningite, uvéite, cataracte, glaucome, chorioretinite, cicatrice cornéenne, surdité, atteinte des nerfs crâniens Ostéoarticulaires : ostéite (os longs striés en branche de céleri, ostéochondrite, arthrite, périostite, pseudo-paralysie de Parrot (douleur liée à la périostite), dactylite Anémie, thrombopénie, leucopénie	Déformations crânio-faciales (bosses frontales, crâne carré, nez en selle, maxillaire court, arcade palatine haute) Ostéoarticulaires : tibias en sabre, signe d'Higoumenaki (épaississement sternoclaviculaire), articulations de Clutton (hydrarthrose des coudes et genoux, symétrique et indolore) Rhagades (gerçures ou plaies linéaires) Anomalies des dents définitives : dents de Hutchinson (incisives espacées crantées avec émail décoloré), molaires en mûres, hypoplasie de l'émail Neurosensoriels : kératite interstitielle, surdité, retard mental, hydrocéphalie, atteinte des nerfs crâniens Hémoglobinurie paroxystique au froid Triade de Hutchinson : anomalies dentaires, surdité et kératite interstitielle

SC : syphilis congénitale.

Tableau 4 Checklist syphilis en salle de naissance.

Item	Conduite à tenir
Pour les patientes avec diagnostic de syphilis pendant la grossesse Information sur le niveau de risque de SC renseignée dans le dossier obstétrical (élevé, intermédiaire ou nul) <input type="checkbox"/> Date de la fin du traitement maternel <input type="checkbox"/> Antibiotique administré <input type="checkbox"/> Stade de l'infection maternelle <input type="checkbox"/> Évolution du TNT si disponible	Risque élevé Syphilis maternelle précoce (< 1 an) après 16 SA OU titre de TNT maternel initial > 8 après 16 SA OU traitement maternel non reçu ou incomplet OU traitement maternel sans pénicilline G OU traitement maternel initié après 28 SA OU traitement maternel complété < 1 mois avant l'accouchement OU pas de décroissance du TNT maternel d'un facteur 4 après 2-3 mois de traitement (si ≥ 4 au diagnostic) Risque nul Syphilis maternelle traitée de manière adéquate < 16 SA, avec décroissance sérologique, et absence d'argument pour une réinfection Risque intermédiaire Autres cas
Respect des précautions standards et des règles d'asepsie pendant l'accouchement et la prise en charge du NN	Précautions standards Précautions de type contact si contact avec muqueuses ou lésions cutanées contagieuses Recherche de signes de SC, respect des précautions complémentaires contact
Examen clinique du NN	Prélèvement éventuel pour PCR de toute lésion ou écoulement nasal
Prélèvement sérum maman et enfant (sang périphérique)	Comparaison des titres de TNT enfant / mère Dosage IgM anti-tréponème enfant si disponible Prélèvements à analyser dans le même laboratoire
Pour les patientes avec risque élevé ou intermédiaire de syphilis congénitale pour leur enfant Prélever fragment placenta pour PCR et IHC si disponible dans le centre de prise en charge	

SC : syphilis congénitale ; NN : nouveau-né ; TNT : test non tréponémique ; IHC : immunohistochimie.

Les autres situations sont qualifiées, selon les recommandations, comme étant à « **risque faible** » ou à « **risque intermédiaire** » de SC.

6.2. Diagnostic chez le NN

La SC peut être de révélation précoce (avant deux ans) ou tardive (après deux ans), avec des signes cliniques spécifiques dans chacune de ces situations. Le diagnostic de SC étant difficile, certains outils permettent d'affirmer le diagnostic à la naissance, mais aucun ne permet de l'infirmier. Il repose donc sur un faisceau d'arguments anamnestiques (facteurs de risque), cliniques et biologiques.

6.2.1. Examen clinique du NN à la naissance

Dans la majorité des cas, les signes de SC précoce ne sont pas visibles à la naissance, et apparaissent dans les quatre premières semaines de vie. Un examen clinique normal à la naissance n'élimine donc pas une SC [23,142]. Le tableau semble plus sévère chez les enfants nés prématurés [23].

6.2.2. Examen du placenta

L'examen macroscopique du placenta peut mettre en évidence une placentomégalie (56,8 %) qui est aspécifique [143]. L'examen histologique du placenta est recommandé par la plupart des sociétés savantes [14,49,55,144] car il augmenterait la probabilité d'identifier une SC en complément de l'évaluation clinique, radiologique et biologique (de 67 % à 89 % dans une étude portant sur 33 NN de mères infectées) [145]. Il peut mettre en évidence des lésions de funiculite ou de villite aiguë inconstantes et aspécifiques [143,145].

Les recommandations internationales s'accordent pour retenir le diagnostic de SC certaine en cas de détection d'ADN de *T. pallidum* sur le placenta [14,49,55,144]. Les PCR manquent cependant de sensibilité. Dans une analyse de 215 placentas avec SC par Marais *et al.* [143], leur sensibilité était de 25,8 %, et celle de l'immunohistochimie (IHC) de 74,4 %. L'association de ces deux méthodes a permis d'identifier 42 cas de SC pour lesquels la sérologie seule était non contributive (négative ou inconnue). Un examen négatif (PCR ou IHC) n'élimine pas le diagnostic de SC.

6.2.3. Examen sérologique sur sang périphérique du NN

Il est la base du diagnostic mais est difficile d'interprétation avant l'âge de six mois en raison du passage transplacentaire des IgG maternelles.

Les recommandations disponibles suggèrent la réalisation d'un prélèvement sanguin maternel et néonatal de manière concomitante entre la naissance et J2-J3, permettant alors une analyse comparative de la sérologie de la mère et de l'enfant [146,147].

Le prélèvement néonatal ne doit pas être réalisé sur le sang de cordon en raison d'un risque théorique de contamination par le sang maternel.

Tests tréponémiques

La détection d'IgG tréponémiques chez un NN ne permet pas de trancher entre le cas d'anticorps maternels transmis passivement qui peuvent persister jusqu'à 18 mois de vie et celui d'anticorps de l'enfant reflétant une SC [148].

Les recommandations internationales proposent de réaliser systématiquement un TT au NN dans les premiers jours de vie [14,55,140] pour le suivi de la décroissance sérologique. Un TT négatif à l'âge de 18 mois exclut une SC [148]. Les IgM maternelles, à la différence des IgG, ne traversent pas le placenta. La détection d'IgM tréponémiques chez le NN est donc spécifique de SC mais sa sensibilité est inconstante, notamment :

- en cas d'infection fœtale survenue précocement dans la grossesse (disparition des IgM avant la naissance) ;
- OU en cas d'infection fœtale survenue très tardivement pendant la grossesse [149] ;
- OU chez les NN avec SC précoce mais encore asymptomatiques. Sur 101 NN à risque de SC, Bromberg *et al.* [146] rapportent une sensibilité de la détection d'IgM spécifiques par Western Blot de 14 % chez les NN asymptomatiques (1/7) et de 100 % en cas de symptômes de SC (12/12). Sur 116 NN à risque de SC, Stoll *et al.* rapportent une sensibilité de 7 % chez les asymptomatiques, ainsi qu'une sensibilité et une spécificité de respectivement 88 % et 97 % chez les 18 NN symptomatiques [150].

Enfin, les recommandations européennes proposent systématiquement un dosage d'IgM spécifiques plasmatiques néonatales, leur présence seule permettant de classer la SC comme « probable », tandis que les recommandations britanniques considèrent leur présence suffisante pour confirmer le diagnostic [55]. Le CDC et l'OMS ne recommandent pas ce dosage [14,140].

Tests non-tréponémiques

La détection de TNT chez l'enfant reflète soit une SC, soit des Ig maternelles transmises. En cas de transfert passif, le TNT doit décroître pour se négativer à l'âge de six mois.

Un TNT positif chez un NN avec un titre au moins quatre fois supérieur à celui de sa mère est très évocateur d'une néosynthèse d'immunoglobulines par l'enfant, en rapport avec une SC [148]. Certains auteurs suggèrent que ce rapport élevé est en faveur d'une SC déjà symptomatique au moment du prélèvement [146,148]. La sensibilité rapportée du ratio TNT NN/TNTmaternel supérieur ou égal à quatre est très faible (4-13 %) [146,148], car il peut être sous-estimé en cas de titre de TNT maternel élevé, d'une syphilis maternelle acquise peu de temps avant la naissance, ou encore d'une naissance avant la constitution d'une réponse humorale fœtale efficace [146].

Les recommandations disponibles proposent de réaliser systématiquement un dosage du TNT sanguin chez le NN et de le considérer comme infecté si le ratio TNT NN/TNT maternel est supérieur ou égal à quatre [14,49]. L'absence de ce critère isolé ne permet cependant pas d'exclure le diagnostic. Les recommandations européennes et britanniques proposent un contrôle systématique du TNT néonatal à l'âge de trois mois et un suivi de sa négativation à l'âge de six mois.

6.2.4. Recherche de *T. pallidum* chez le NN par PCR sur sang de cordon ou sécrétions nasopharyngées

Les études disponibles et les recommandations qui en découlent s'accordent sur la mauvaise sensibilité et la bonne valeur prédictive positive de la PCR spécifique pour le diagnostic de SC. Aucune recommandation ne la propose dans la

liste des examens à réaliser systématiquement pour la recherche de SC.

Pour le sang de cordon, la sensibilité estimée sur les rares données disponibles est de 7,8 % (4/51), comme c'est le cas dans la série de Tsang *et al.* [151]. La plupart des recommandations de sociétés savantes internationales [14,49,55,144] évoquent la possibilité de réaliser ce test sur le sang du cordon, sans le recommander formellement.

Sur les sécrétions nasopharyngées, sa sensibilité est de 15,7 % (8/51), notamment dans la série de Tsang *et al.* [151].

6.2.5. Examen du LCS à visée diagnostique de syphilis congénitale

L'examen du LCS est décrit comme peu utile pour le diagnostic de la SC en raison d'une faible sensibilité du VDRL (53 %), de la pléiocytose (38 %) et de l'hyperprotéinorachie (56 %) dans une étude sur 148 enfants [152], et d'une faible sensibilité de la recherche d'ADN de *T. pallidum* par PCR (62 %) dans une méta-analyse combinant 3 études et 217 patients [153]. Dans une autre étude portant sur 1070 NN asymptomatiques, la cytologie et la biochimie du LCS ne différaient pas entre les enfants à faible et haut risque de SC [154]. En outre, la cellularité et la protéinorachie d'un LCS de NN sont dépendantes du terme de naissance et de l'âge réel, et sont donc à interpréter selon les abaques disponibles.

6.2.6. Examens radiologiques

Les clichés radiologiques des os longs sont décrits comme peu utiles pour le seul diagnostic de SC chez les NN asymptomatiques, car ils ne sont jamais anormaux de manière isolée [155] et sont associés à un ratio TNT NN/TNT maternel supérieur ou égal à quatre [23].

6.3. Confirmation du diagnostic de syphilis congénitale [49,56]

Syphilis congénitale précoce

Elle est certaine pour toutes les sociétés savantes si on retrouve :

- des signes cliniques de SC précoce, seuls pour certaines recommandations [14], ou en présence d'un TT positif sur sang périphérique du NN pour d'autres [49,55,140] ;
- OU un ratio TNT NN/TNT maternel supérieur ou égal à quatre ;
- OU la détection d'ADN de *T. pallidum* sur tout prélèvement placentaire ou de l'enfant [49,55] ;
- OU la détection d'IgM tréponémiques néonatales [49,55].

À noter que certaines y associent la détection de *T. pallidum* par IHC placentaire [49,140].

Syphilis congénitale tardive

Elle est certaine pour toutes les sociétés savantes en cas de signes cliniques de SC tardive avec sérologie syphilis positive après l'âge 24 mois (TT+TNT).

Toute sérologie syphilis positive chez un enfant doit faire rechercher des signes cliniques de SC tardive et rechercher un abus sexuel.

Les sociétés savantes préconisent la réalisation d'examen biologiques, soit dès la suspicion diagnostique [14,49], soit dans le bilan d'extension des enfants infectés [55].

Ces explorations varient en fonction du niveau de risque de SC.

Dans des situations à risque élevé de SC, les sociétés savantes s'accordent pour proposer :

- Bilan hépatique, ionogramme sanguin, créatininémie ;
- Bandelette urinaire pour recherche de protéinurie ;
- Numération formule sanguine, numération plaquettaire ;
- Ponction de LCS pour examen cytologique, mesure de la protéinorachie et recherche de sécrétion intrathécale d'anticorps (VDRL) ;
- Radiographies des os longs ;
- Examen ophtalmologique complet [49,55].

Dans les situations à risque « faible » ou « intermédiaire » chez un enfant par définition asymptomatique, ces recommandations sont variables. Les britanniques notamment ne réalisent pas d'emblée l'ensemble du bilan d'extension décrit ci-dessus [55].

Recommandation 10 : Comment évaluer le risque de syphilis congénitale à la naissance en fonction du statut maternel ? (Fig. 5)

Trois niveaux de risque d'infection du NN sont définis :

- 1) Risque élevé de SC :
 - Syphilis maternelle précoce (primaire, secondaire ou latente de moins de 1 an) après 16 SA,
 - Titre de TNT maternel initial supérieur ou égal à 8 après 16 SA,
 - Traitement maternel non reçu ou incomplet,
 - Traitement maternel sans pénicilline G,
 - Traitement maternel initié après 28 SA,
 - Traitement maternel complété moins de 4 semaines avant l'accouchement,
 - Absence de décroissance du TNT maternel d'un facteur 4 après 3 mois de traitement (si supérieur ou égal à 4 au diagnostic).
- 2) Risque nul de SC : traitement maternel par BPG complet avant 16 SA, en l'absence d'argument pour une réinfection maternelle et en l'absence des facteurs ci-dessus ;
- 3) Risque intermédiaire de SC : toutes les autres situations.

Recommandation 11 : Quelles explorations réaliser pour poser le diagnostic de syphilis congénitale chez le nouveau-né ? (Fig. 5)

- Examiner tout NN avec un diagnostic de syphilis maternelle à la recherche de signes de SC (dès la naissance pour tous les enfants à risque élevé ou intermédiaire de SC).
- Réaliser un prélèvement sanguin chez tout NN d'une mère ayant présenté une sérologie syphilitique positive pendant la grossesse (hors cicatrice sérologique) le plus tôt possible après la naissance (au maximum dans les trois jours de vie). Cela afin de réaliser TT et TNT maternel et du NN sur sang périphérique, qui seront envoyés dans le même laboratoire, pour calcul

du ratio TNT NN/TNT maternel ainsi que pour recherche d'IgM par Immunoblot sur sang périphérique du NN.

Ces examens seront réalisés y compris chez un NN à risque nul pour vérifier l'absence de réinfection maternelle.

- Récupérer le résultat du ratio TNT NN/TNT maternel avant la sortie d'hospitalisation de l'enfant en cas de risque élevé de SC.
- Dans les situations à risque élevé et intermédiaire de SC, il est possible de réaliser en complément les examens suivants s'ils sont facilement accessibles :
 - o recherche d'ADN de *T. pallidum* sur échantillon placentaire,
 - o examen immunohistochimique du placenta,
 - o PCR sur le sang de cordon et autres sécrétions.

Recommandation 12 : Comment poser le diagnostic de syphilis congénitale ?

Quatre niveaux de probabilité de SC sont définis :

- SC certaine ou probable : fœtus ou enfant avec :
Signes cliniques de SC et contexte de syphilis maternelle pendant la grossesse,
- o OU ratio TNT sanguin (sang périphérique) NN/TNT maternel supérieur ou égal à quatre à la naissance,
- o OU détection de *T. pallidum* par PCR sur tout prélèvement placentaire ou biologique du fœtus ou de l'enfant (certaine),
- o OU détection de *T. pallidum* par IHC placentaire (certaine),
- o OU IgM plasmatiques néonatales positives.
 - SC possible : NN à risque élevé de SC ET critères précédents absents ;
 - SC peu probable : NN à risque intermédiaire de SC ET critères précédents absents ;
 - SC exclue : NN dont la mère a bénéficié d'un traitement complet par pénicilline G avant 16 SA.

Recommandation 13 : Quel est le bilan d'extension d'une syphilis congénitale ?

Il est recommandé de réaliser les examens suivants en cas de SC certaine ou probable :

- Numération formule sanguine, plaquettes ;
- Bilan hépatique, ionogramme sanguin, créatininémie ;
- Bandelette urinaire pour recherche de protéinurie ;
- Ponction de LCS pour examen cytologique, mesure de la protéinorachie et recherche de sécrétion intrathécale d'anticorps (VDRL) ;
- Clichés radiographiques des os longs ;
- Examen ophtalmologique complet avec examen à la lampe à fente et fond d'œil ;
- Potentiels évoqués auditifs ;
- Échographie transfontanellaire.

Il n'est pas recommandé de réaliser ces explorations en dehors de ces situations.

6.4. Traitement du NN

Les indications thérapeutiques sont larges. Il n'existe aucun essai clinique sur le traitement de la SC certaine. Les premières recommandations étaient fondées sur des avis d'experts, extrapolées de celles portant sur la neurosyphilis de l'adulte et complétées par quelques observations et études pharmacocinétiques néonatales. Il n'existe que deux essais contrôlés randomisés de faible effectif sur le traitement des NN à risque de SC.

6.4.1. Molécules étudiées

Benzylpénicilline par voie IV ou IM

Sa diffusion dans le LCS a été montrée chez le NN par Azimi *et al.* en 1994 [156] dans une étude prospective portant sur 163 LCS de NN avec SC certaine ou probable. Sur 23 NN traités par benzylpénicilline à la dose de 50 U/kg/12 h et 40 à la dose de 100 U/kg/12 h pendant 10 à 14 jours, 100 % des dosages réalisés entre l'injection et H12 étaient supérieurs à la concentration minimale efficace.

Benzathine Pénicilline G

Sa concentration diminue rapidement dans le LCS et atteint des taux infra-thérapeutiques 48 heures après l'injection dans deux études portant respectivement sur 4 et 59 NN [157,158], malgré des concentrations satisfaisantes dans le sérum.

Ceftriaxone

Elle n'a pas été étudiée dans la SC. Elle est proposée dans les recommandations anglaises, en cas de traitement ambulatoire.

Il n'existe aucune donnée sur le traitement antibiotique par azithromycine ou doxycycline chez les enfants allergiques à la pénicilline avec SC.

6.4.2. Durée de traitement

La durée optimale n'a pas été étudiée ; elle est extrapolée de celle recommandée dans la neurosyphilis de l'adulte [159], soit de 10 à 14 jours [49].

En cas d'interruption de traitement supérieure à 24 heures, il est préconisé de recommencer un schéma complet [160].

6.4.3. Traitement en fonction du niveau de risque

Le traitement des NN asymptomatiques à risque de SC a été évalué par deux études randomisées contrôlées :

Risque intermédiaire (traitement maternel inadéquat)

Paryani *et al.* ont comparé, chez 152 NN asymptomatiques, une dose unique de BPG (50 000 U/kg) à de la pénicilline procaine (50 000 U/kg/j pendant 10 jours) : aucune SC clinique n'est survenue dans les deux bras (0/68 et 0/84) [161].

Risque élevé (syphilis maternelle avec TNT (VDRL/RPR) supérieur ou égal à 32 à l'accouchement, traitement maternel non fait avec PL et radiographies des os normales)

Radcliffe *et al.* ont comparé une dose unique de BPG (50 000 U/kg, $n = 12$) à une abstention thérapeutique ($n = 10$). L'étude a été interrompue précocement du fait d'un surrisque de SC dans le groupe non traité. Aucun échec à S24 n'a été identifié parmi les 12 NN traités, y compris les deux

qui présentaient des IgM spécifiques à la naissance. Le faible effectif et l'absence de suivi à long terme apportent un niveau de preuve insuffisant de l'efficacité de la BPG chez les NN à risque élevé de SC [162].

6.4.4. Prévention et prise en charge de la réaction de JH

Une étude rétrospective publiée en 2017 rapportait une réaction de JH chez 18 % des 60 NN traités pour SC. Les facteurs de risque étaient l'atteinte osseuse, l'atteinte de plusieurs organes et un TNT élevé (supérieur ou égal à 256). Les manifestations cliniques de la réaction de JH étaient la fièvre, la polypnée, la tachycardie, l'irritabilité et l'aggravation de lésions cutanées préexistantes [163]. Ces manifestations ont également été décrites dans d'autres publications [164]. Le traitement de cette réaction reposait sur l'administration d'une dose de dexaméthasone à 0,1-0,3 mg/kg par voie IV, sans interrompre l'antibiothérapie. L'évolution a été favorable dans tous les cas.

La réaction de JH et sa prévention chez le NN ne sont pas abordées dans les recommandations disponibles.

6.4.5. Indications au traitement en période néonatale selon les recommandations disponibles

- En cas de SC certaine, les recommandations disponibles proposent toutes un traitement par pénicilline G IV pendant 10 à 14 jours [14,49,55,140] ;
- En cas de SC probable, c'est-à-dire en cas de haut risque de SC mais sans les critères d'une SC « certaine », les recommandations s'accordent toutes sur l'administration d'un traitement, qui varie d'une dose unique de BPG [49] à un traitement IV de Pénicilline G de 10 jours [14,140] ;
- En cas de SC possible c'est à dire en cas de faible risque de SC et sans les critères d'une SC « certaine », les recommandations américaines proposent une dose unique de BPG, les recommandations britanniques une surveillance clinique et biologique du NN sans traitement, et les recommandations européennes ne se prononcent pas ;
- Risque nul de SC : les recommandations proposent de ne réaliser aucun traitement ;
- Toute SC tardive (de plus de 24 mois) justifie une prise en charge (explorations complémentaires, traitement, suivi) identique à celle d'une SC précoce dans toutes les recommandations disponibles [14,49,55,140] ;
- Prophylaxie associée des infections conjonctivales du NN : dans le contexte de syphilis maternelle, les recommandations de l'AFSSAPS de 2016 préconisent l'emploi d'un collyre de rifamycine pour la prévention des conjonctivites sexuellement transmises (une goutte dans chaque œil à la naissance) [165].

Recommandation 14 : Quelles sont les modalités de traitement d'une syphilis congénitale du nouveau-né ? (Fig. 5)

Débuter le traitement le plus précocement possible (SC certaine ou probable), et dans tous les cas dans les 7 jours suivant le diagnostic.

- SC certaine ou probable :
 - NN âgés de 7 jours ou moins : benzylpénicilline IV 50 000 UI/kg/12 h jusqu'à 7 jours de vie, puis 50 000 UI/

kg/8 h au-delà, pour une durée totale 10 jours ou 14 jours (neurosyphilis),

- NN de plus de 7 jours : benzylpénicilline IV 50 000 UI/kg/8 h pendant 10 jours, ou 14 jours si neurosyphilis,
- Enfant de plus de 2 ans (SC tardive) : même traitement qu'une SC précoce.
 - SC possible : 1 dose de BPG 50 000 UI/kg/dose en IM. L'adjonction de xylocaïne est contre-indiquée.
 - SC peu probable ou exclue : pas de traitement.
 - Dans tous les cas :
- Administrer une goutte de rifamycine dans chaque œil à la naissance pour la prophylaxie des infections conjonctivales à chaque nouveau-né,
- En cas d'interruption de traitement de plus de 24 h, recommencer un traitement complet,
- Un avis infectiologique peut être pris en cas d'atteinte atypique,
- Aucun traitement préventif systématique de la réaction de JH n'est recommandé, mais une surveillance clinique doit être réalisée, en particulier chez les NN les plus à risque (atteinte osseuse ou atteinte d'au moins trois organes, ou TNT élevé supérieur ou égal à 256). En cas de symptômes évocateurs d'une réaction de JH, administrer une dose de dexaméthasone (0,1- 0,3 mg/kg) IV sans interrompre l'antibiothérapie,
- L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué.

6.5. Suivi des enfants

Les recommandations préconisent toutes un suivi clinique et sérologique tous les trois mois jusqu'à négativation du TNT afin de s'assurer de l'absence d'infection, même si ce suivi est décrit comme difficile avec de nombreux perdus de vue (65 % à six mois dans l'étude de Stafford IA *et al.*) [116].

Une absence d'infection est définie dans ces recommandations [14,55] par :

- un TNT négatif au plus tard à l'âge de 6 mois ;
- un TT avec une cinétique descendante et négatif au plus tard à l'âge de 18 mois.

Une infection certaine ou probable justifie un suivi régulier neurodéveloppemental.

Dans les recommandations qui abordent ce point, une réascension du TNT en cours de suivi signe une infection tardive, une rechute ou une réinfection, et justifie la réalisation d'un bilan d'extension ainsi que la mise en route d'un traitement en urgence [14,55].

Recommandation 15 : Quelles sont les modalités de suivi d'une syphilis congénitale du nouveau-né ?

- Réaliser un suivi clinique et sérologique (TT et TNT) tous les 3 mois à tout NN présentant un TNT positif à la naissance. Ce suivi doit être poursuivi jusqu'à négativation du TNT.

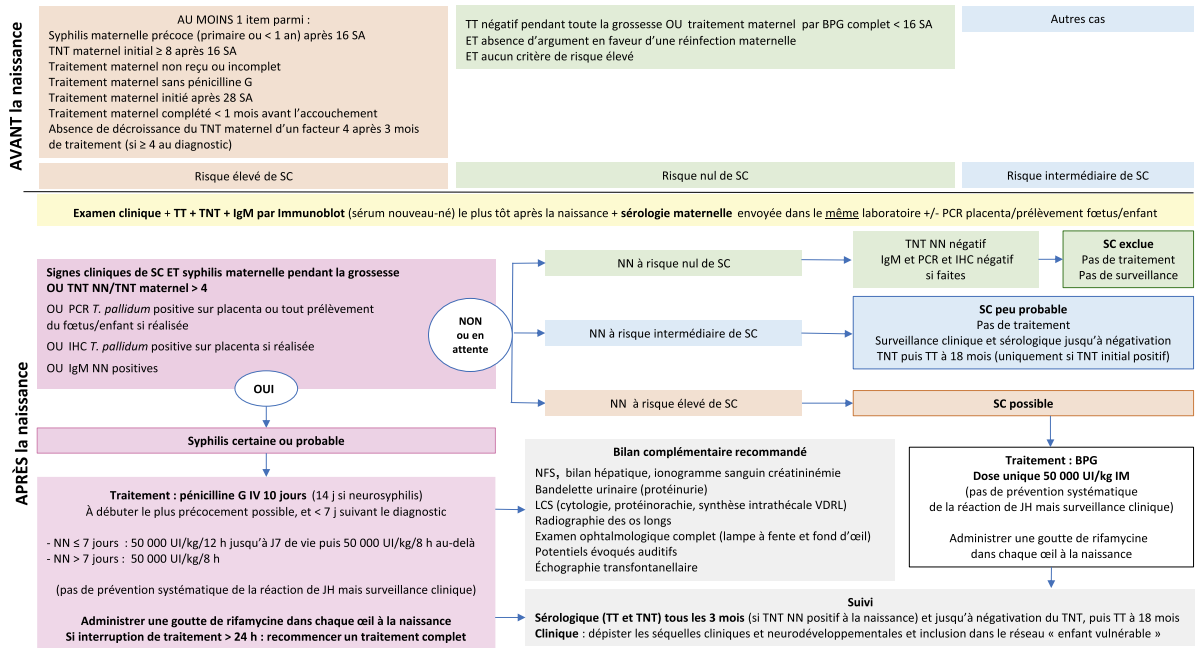


Fig. 5 Classement et prise en charge postnatale de la syphilis congénitale.

BPG : benzathine pénicilline G ; SC : syphilis congénitale ; M : mois ; JH : Jarisch-Herxheimer (réaction de) ; IHC : immunohistochimi ; TNT : test non tréponémique ; IM : intra musculaire ; VDRL : *Veneral Disease Research Laboratory test* ; NN : nouveau-né.

- Réaliser une sérologie à l'âge de 18 mois, afin de s'assurer de la disparition du TT s'il était positif à la naissance.
 - Une guérison peut être affirmée par un TNT négatif.
 - Une réascension du TNT (après traitement ou en l'absence de traitement) signe une infection tardive, une rechute ou une réinfection, et justifie d'une réévaluation clinique, de la réalisation d'explorations complémentaires et d'un traitement en urgence.
 - En cas de SC certaine ou probable, proposer un suivi pédiatrique spécifique afin de dépister et d'orienter précocement d'éventuelles séquelles cliniques et du neurodéveloppement, et permettre l'inclusion dans le réseau « enfant vulnérable ».
 - En cas de syphilis peu probable ou exclue, il n'est pas recommandé de suivre un NN ayant un TNT négatif à la naissance.
- En cas d'atteinte initiale du LCS, il n'est pas recommandé de réaliser une PL de contrôle.**

Contribution des auteurs

FV, JS, CCh ont conceptualisé l'étude, supervisé la collection et l'analyse des données, la rédaction de la première version du manuscrit et la version finale.

OA, CLC, AT, ML, RG, MCA, CVF, DP, AC, MD, EM, ASa, MB ont analysé les données, et rédigé la première version du manuscrit.

NH, NB, PG, AB, ASo, JWC, MCo, CF, CCa, PLe, RLB, ND, CDM, JGu, JGa, AF, SP, CH, GK, ADQ, JB, MDa, FE, OP, CG, ABi, PB, HL, CB, PLa, VL ont relu le manuscrit, critiqué et

édité le manuscrit. Tous les auteurs ont eu accès aux données.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs ne déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts

Références

- [1] Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC. Syphilis (*Treponema pallidum*). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2015. p. 2684-709 e4. doi: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00239-3.
- [2] Peeling RW, Mabey D, Chen XS, Garcia PJ. Syphilis. Lancet Lond Engl 2023;402(10398):336-46. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02348-0.
- [3] World Health Organization (WHO) [Internet]. 2024. Global Sexually Transmitted Infections Programme [cité le 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/stis/strategic-information>
- [4] Santé publique France (SpF). [En ligne]. 2024. Syphilis - Dossier thématique [cité le 6 juillet 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/syphilis>
- [5] SpF [En ligne]. 2019. Bulletin de santé Publique - Surveillance des infections sexuellement transmissibles bactériennes (données 2018) [cité le 19 septembre 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles-bacteriennes-en-medecine-generale-france-metropolitaine-2020-2022>

- [6] Carles G, Lochet S, Youssef M, El Guindi W, Helou G, Alassas N, et al. Syphilis et grossesse. *J Gynécol Obstétr Biol Reprod* 2008;37(4):353-7. doi: [10.1016/j.jgyn.2007.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2007.08.006).
- [7] Dumas [En ligne]. Cramez C. Évaluation de la morbi-mortalité foetale et néonatale chez les femmes enceintes atteintes de la syphilis à La Réunion. *Commun Oral : Pari(s) Santé Femmes 2023 2024 June 12*; Paris [cité le 21 octobre 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04291158>.
- [8] Kojima N, Klausner JD. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep* 2018;5(1):24-38. doi: [10.1007/s40471-018-0138-z](https://doi.org/10.1007/s40471-018-0138-z).
- [9] Peters RPH, Nel JS, Sadiq E, Kufa T, Smit DP, Sorour G, et al. Southern African HIV Clinicians Society Guideline for the clinical management of syphilis. *South Afr J HIV Med* 2024;25(1):1577. doi: [10.4102/sajhivmed.v25i1.1577](https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v25i1.1577).
- [10] Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med* 2020;382(9):845-54. doi: [10.1056/NEJMr1901593](https://doi.org/10.1056/NEJMr1901593).
- [11] Mayhall CG. Hospital epidemiology and infection control. In Ed. LWW; 2004. Chapter 81: Nosocomial diseases spread by the airborne or contact routes. Chapter 69: Nosocomial infection associated with transfusion of blood and blood products. 1600 p.
- [12] LaFond RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):29-49. doi: [10.1128/CMR.19.1.29-49.2006](https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.29-49.2006).
- [13] Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(2):187-209. doi: [10.1128/CMR.12.2.187](https://doi.org/10.1128/CMR.12.2.187).
- [14] US Centers for Disease Control and Prevention [En ligne]. 2021. Syphilis During Pregnancy - STI Treatment Guidelines [cité le 18 juillet 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis-pregnancy.htm>
- [15] Chartier C, Benhaddou N, Dupin N. Syphilis et grossesse. *Presse Médicale*. 2015;44(6, Part 1):631-8. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.04.011>.
- [16] Haute Autorité de Santé (HAS) [En ligne]. 2007. Évaluation a priori du dépistage de la syphilis en France - Recommandation en Santé Publique [cité le 16 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_548127/fr/evaluation-a-priori-du-depistage-de-la-syphilis-en-france
- [17] Fan Y, Mao C, Zhang W, Fen T, Feng W, Chang H, et al. P2.50 Detection of treponema pallidum dna in the breast milk of a female syphilis patient in shenzhen, china. *Sex Transm Infect* 2017;93(Suppl 2) A89-A89. doi: [10.1136/sextrans-2017-053264.226](https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053264.226).
- [18] Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75(3 Pt 1):375-80 PMID: 2304710.
- [19] Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* 2019;381(14):1358-63. doi: [10.1056/NEJMr1906228](https://doi.org/10.1056/NEJMr1906228).
- [20] Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. *J Chronic Dis* 1955;2(3):311-44. doi: [10.1016/0021-9681\(55\)90139-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(55)90139-9).
- [21] Watson-Jones D, Chungalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis* 2002;186(7):940-7. doi: [10.1086/342952](https://doi.org/10.1086/342952).
- [22] Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early Antenatal Care: Does It Make a Difference to Outcomes of Pregnancy Associated with Syphilis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(2):e56713. doi: [10.1371/journal.pone.0056713](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056713).
- [23] Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2013;40(2):85-94. doi: [10.1097/OLQ.0b013e31827bd688](https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31827bd688).
- [24] Robinson JL, Donovan A, Gratrix J, Smyczek P, Tse-Chang A. Case series of stillbirths due to syphilis in Edmonton, Alberta, Canada. *Sex Transm Dis* 2023;50(9):591-4. doi: [10.1097/OLQ.0000000000001838](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001838).
- [25] Festa L, Prado M de F, Jesuino ACS, Balda R de CX, Tayra Â, Sañudo A, et al. Underreporting of unfavorable outcomes of congenital syphilis on the Notifiable Health Conditions Information System in the state of São Paulo, Brazil, 2007-2018. *Epidemiol Serv Saude* 2023;32(2):e2022664. doi: [10.1590/S2237-96222023000200007](https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000200007).
- [26] WHO [En ligne]. 2022. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [cité le 24 juillet 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>
- [27] European Centre for Disease Prevention and Control [En ligne]. 2019. Syphilis and congenital syphilis in Europe: a review of epidemiological trends (2007-2018) and options for response [cité le 24 juillet 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/578824>
- [28] Desai J, Krakower D, Harris BL, Culp S, Nijhawan AE. HIV/ Sexually Transmitted Infection Screening and Eligibility for HIV Preeposure Prophylaxis Among Women Incarcerated in an Urban County Jail. *Sex Transm Dis* 2023;50(10):675-9. doi: [10.1097/OLQ.0000000000001852](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001852).
- [29] Pascoal LB, Carellos EVM, Tarabai BHM, Vieira CC, Rezende LG, Salgado BSF, et al. Maternal and perinatal risk factors associated with congenital syphilis. *Trop Med Int Health* 2023;28(6):442-53. doi: [10.1111/tmi.13881](https://doi.org/10.1111/tmi.13881).
- [30] David A, Posfay-Barbe KM, Aguiar Nogueira C, Toutous Trelu L. Congenital syphilis in Switzerland: a marker of inequality? A mini-review. *Front Public Health* 2023;11:1265725. doi: [10.3389/fpubh.2023.1265725](https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1265725).
- [31] Warzywoda S, Fowler JA, Nourse C, Wu M, Britton S, Rowling D, et al. Syphilis in pregnancy: a qualitative investigation of healthcare provider perspectives on barriers to syphilis screening during pregnancy in south-east Queensland. *Sex Health* 2023;20(4):330-8. doi: [10.1071/SH22193](https://doi.org/10.1071/SH22193).
- [32] Kidd SE, Grey JA, Torrone EA, Weinstock HS. Increased Methamphetamine, Injection Drug, and Heroin Use Among Women and Heterosexual Men with Primary and Secondary Syphilis - United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(6):144-8. doi: [10.15585/mmwr.mm6806a4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6806a4).
- [33] Moseley P, Bamford A, Eisen S, Lyall H, Kingston M, Thorne C, et al. Resurgence of congenital syphilis: new strategies against an old foe. *Lancet Infect Dis* 2023 S1473-3099(23) 00314-6. doi: [10.1016/S1473-3099\(23\)00314-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00314-6).
- [34] Delfosse A, Bouscaren N, Dupin N, Jaubert J, Tran PL, Saint Pastou C, et al. High prevalence of syphilis in women, minors and precarious patients: a cross-sectional study in a Reunion Island sexually transmitted infection clinic, 2017-2020. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2021;35(11):2287-92. doi: [10.1111/jdv.17572](https://doi.org/10.1111/jdv.17572).
- [35] Kumbaroff Z, Duff P, Saxton P, Sonder GJ, Thirkell C, Scott J, et al. Sexually transmitted infections and the risk of reinfection within 12 months: a population-based cohort. *Sex Transm Dis* 2023;50(12):775-81. doi: [10.1097/OLQ.0000000000001874](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001874).
- [36] WHO [En ligne]. 2021. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 [cité le 6 juillet 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
- [37] WHO [En ligne]. 2021. Global Guidance on Criteria and Processes for Validation: Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV, Syphilis and Hepatitis B Virus [cité le 6 juillet 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039360>
- [38] Shiber L, Todia WJ. Cost and clinical utility of repeated syphilis screening in the third trimester in a high-risk population.

- Am J Obstet Gynecol 2014;210(3):267.e1-5. doi: [10.1016/j.ajog.2013.12.012](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.012).
- [39] WHO [En ligne]. 2017. WHO Guideline On Syphilis Screening and Treatment for Pregnant Women [cité le 6 juillet 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550093>
- [40] Kuznik A, Lamorde M, Nyabigambo A, Manabe YC. Antenatal syphilis screening using point-of-care testing in Sub-Saharan African countries: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med* 2013;10(11):e1001545. doi: [10.1371/journal.pmed.1001545](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001545).
- [41] HAS [En ligne]. 2009. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer [cité le 6 juillet 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360649/fr/projet-de-grossesse-informations-messages-de-prevention-examens-a-proposer
- [42] Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(1):45-51. doi: [10.1155/2005/597580](https://doi.org/10.1155/2005/597580).
- [43] HAS [En ligne]. 2007. Préparation à la naissance et à la parentalité. Série de critères de qualité pour l'évaluation et l'amélioration des pratiques professionnelles [cité le 6 juillet 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272500/fr/preparation-a-la-naissance-et-a-la-parentalite
- [44] HAS [En ligne]. 2015. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis) [cité le 25 juin 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2021758/fr/modification-de-la-nomenclature-des-actes-de-biologie-medicale-pour-les-actes-de-recherche-du-treponema-pallidum-bacterie-responsable-de-la-syphilis
- [45] Assurance Maladie (Ameli) [En ligne]. n.d. Syphilis [cité le 6 juillet 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/syphilis>
- [46] Green H, Taleghani S, Nyemba D, Myer L, Davey DJ. Partner notification and treatment for sexually transmitted infections among pregnant women in Cape Town, South Africa. *Int J STD AIDS* 2020;31(13):1282-90. doi: [10.1177/0956462420949789](https://doi.org/10.1177/0956462420949789).
- [47] Offorjebe OA, Wynn A, Moshashane N, Joseph Davey D, Arena K, Ramogola-Masire D, et al. Partner notification and treatment for sexually transmitted infections among pregnant women in Gaborone, Botswana. *Int J STD AIDS* 2017;28(12):1184-9. doi: [10.1177/0956462417692455](https://doi.org/10.1177/0956462417692455).
- [48] Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. *J Clin Microbiol* 2021;59(10):1128-38. doi: [10.1128/jcm.00100-21](https://doi.org/10.1128/jcm.00100-21).
- [49] Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2020;35(3):574-88 2021. doi: [10.1111/jdv.16946](https://doi.org/10.1111/jdv.16946).
- [50] Mmeje O, Chow JM, Davidson L, Shieh J, Schapiro JM, Park IU. Discordant Syphilis Immunoassays in Pregnancy: Perinatal Outcomes and Implications for Clinical Management. *Clin Infect Dis* 2015;61(7):1049-53. doi: [10.1093/cid/civ445](https://doi.org/10.1093/cid/civ445).
- [51] Légifrance [En ligne]. 2024. Arrêté du 13 mai 2024 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2), des infections par les virus de l'hépatite C (VHC) et de l'hépatite B (VHB) et par la bactérie *Treponema pallidum* (syphilis), en milieu médico-social ou associatif et autres centres et établissements autorisés [cité le 7 juillet 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049564200>
- [52] Agence de la santé publique du Canada [En ligne]. 2021. Guide sur la Syphilis: Traitement et suivi [cité le 18 juillet 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/syphilis/traitement-suivi.html>
- [53] Australian Government Department of Health and Aged Care [En ligne]. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care; 2018. [cité le 21 octobre 2023]. Syphilis. Disponible sur: <https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-f-routine-maternal-health-tests/syphilis>.
- [54] Société Française de Dermatologie [En ligne]. n.d. Recommandations et PNDS [cité le 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/page-24-recommandations>
- [55] Kingston M, Wilson J, Dermont S, Fifer H, Chan K, Lyall H, et al. British Association of Sexual Health and HIV (BASHH) UK guidelines for the management of syphilis in pregnancy and children 2024. *Int J STD AIDS* 2024;35(14):1161-73. doi: [10.1177/09564624241280387](https://doi.org/10.1177/09564624241280387).
- [56] WHO [En ligne]. 2016. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) [cité le 10 juillet 2025]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/249572>
- [57] Su C, Belmont A, Liao J, Kuster JK, Trubiano JA, Kwah JH. Evaluating the PEN-FAST Clinical Decision-making Tool to Enhance Penicillin Allergy Delabeling. *JAMA Intern Med* 2023;183(8):883. doi: [10.1001/jamainternmed.2023.1572](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1572).
- [58] Castagna J, Chasset F, Autegarden JE, Le Thai C, Amsler E, Barbaud A, et al. Assessing delayed penicillin hypersensitivity using the PENFAST+ score. *Front Allergy* 2023;4:1302567. doi: [10.3389/falgy.2023.1302567](https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1302567).
- [59] Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med* 2020;180(5):745. doi: [10.1001/jamainternmed.2020.0403](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0403).
- [60] Copaescu AM, Vogrin S, James F, Chua KYL, Rose MT, De Luca J, et al. Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2023;183(9):944. doi: [10.1001/jamainternmed.2023.2986](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.2986).
- [61] Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy* 2023 all.15996. doi: [10.1111/all.15996](https://doi.org/10.1111/all.15996).
- [62] Wijnakker R, Van Maaren MS, Bode LGM, Bulatovic M, Hendriks BJC, Loogman MCM, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clin Microbiol Infect* 2023;29(7):863-75. doi: [10.1016/j.cmi.2023.04.008](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.04.008).
- [63] Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 2019;321(2):188. doi: [10.1001/jama.2018.19283](https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283).
- [64] Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, Ellis AK, Connors L, Wong T. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16(1):95. doi: [10.1186/s13223-020-00494-2](https://doi.org/10.1186/s13223-020-00494-2).
- [65] WHO [En ligne]. 2022. Notes on the Design of Bioequivalence Study: Benzathine benzylpenicillin [cité le 10 juillet 2025]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/BE_BenzathineBenzylpenicillin_November2022_0.pdf
- [66] Nathan L, Bawdon RE, Sidawi JE, Stettler RW, McIntire DM, Wendel GD. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82(3):338-42 PMID: 8355931.
- [67] Alexander J. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93(1):5-8. doi: [10.1016/S0029-7844\(98\)00338-X](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00338-X).
- [68] Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal

- mortality. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 3):S9. doi: [10.1186/1471-2458-11-S3-S9](https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S9).
- [69] Hawkes S, Matin N, Broutet N, Low N. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11(9):684-91. doi: [10.1016/S1473-3099\(11\)70104-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70104-9).
- [70] Smith C, Kamp M, Olansky S, Price E. Benzathine penicillin G in the treatment of syphilis. *Bull World Health Organ* 1956;15(6):1087-96 PMID: 13404473.
- [71] Short DH, Neurosyphilis. the Search for Adequate Treatment: A Review and Report of a Study Using Benzathine Penicillin G. *Arch Dermatol* 1966;93(1):87. doi: [10.1001/archderm.1966.01600190093022](https://doi.org/10.1001/archderm.1966.01600190093022).
- [72] Dunaway SB, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Marra CM. Neurosyphilis Treatment Outcomes After Intravenous Penicillin G Versus Intramuscular Procaine Penicillin Plus Oral Probenecid. *Clin Infect Dis* 2020;71(2):267-73. doi: [10.1093/cid/ciz795](https://doi.org/10.1093/cid/ciz795).
- [73] Cheng JQ, Zhou H, Hong FC, Zhang D, Zhang YJ, Pan P, et al. Syphilis screening and intervention in 500 000 pregnant women in Shenzhen, the People's Republic of China. *Sex Transm Infect* 2007;83(5):347-50. doi: [10.1136/sti.2006.023655](https://doi.org/10.1136/sti.2006.023655).
- [74] Nishijima T, Kawana K, Fukasawa I, Ishikawa N, Taylor MM, Mikamo H, et al. Effectiveness and tolerability of oral amoxicillin in pregnant women with active syphilis, Japan, 2010–2018. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1192-200. doi: [10.3201/eid2606.191300](https://doi.org/10.3201/eid2606.191300).
- [75] Donders GGG, Desmyter J, Hoofst P, Dewet HG. Apparent failure of one injection of benzathine penicillin g for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency virus-seronegative african women. *Sex Transm Dis* 1997;24(2):94-101. doi: [10.1097/00007435-199702000-00007](https://doi.org/10.1097/00007435-199702000-00007).
- [76] Zhu L, Qin M, Du L, Hua Xie R, Wong T, Wen SW. Maternal and congenital syphilis in Shanghai, China, 2002 to 2006. *Int J Infect Dis* 2010;14:e45-8. doi: [10.1016/j.ijid.2009.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.09.009).
- [77] Weeks J, Myers S, Lasher L, Goldsmith J, Watkins C, Gall S. Persistence of penicillin G benzathine in pregnant group B streptococcus carriers. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):240-3. doi: [10.1016/S0029-7844\(97\)00247-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00247-0).
- [78] Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial Dosing in Obese Patients. *Clin Infect Dis* 1997;25(1):112-8. doi: [10.1086/514505](https://doi.org/10.1086/514505).
- [79] Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles Bactériennes [En ligne]. 2022. Syphilis et grossesse [cité le 18 janvier 2024]. Disponible sur: <https://www.cnr-ist.fr/ressources/editeur/Syphilis%20grossesse%202022%20-%20Prise%20en%20charge%20et%20traitement.pdf>
- [80] Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2024;78(5):e57-68. doi: [10.1093/cid/ciad437](https://doi.org/10.1093/cid/ciad437).
- [81] Sakoulas G, Geriak M, Nizet V. Is a reported penicillin allergy sufficient grounds to forgo the multidimensional antimicrobial benefits of β -Lactam antibiotics? *Clin Infect Dis* 2018;18(1):157-64. doi: [10.1093/cid/ciy557](https://doi.org/10.1093/cid/ciy557).
- [82] Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet* 2019;393(10167):183-98. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9).
- [83] Tantaló LC, Lieberman NAP, Pérez-Mañá C, Suñer C, Vall Mayans M, Ubals M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Treponema pallidum* subspecies pallidum: an in-vitro study. *Lancet Microbe* 2023;4(12):e994-1004. doi: [10.1016/S2666-5247\(23\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00219-7).
- [84] Cao Y, Su X, Wang Q, Xue H, Zhu X, Zhang C, et al. A multicenter study evaluating ceftriaxone and benzathine penicillin G as treatment agents for early syphilis in Jiangsu, China. *Clin Infect Dis* 2017;65(10):1683-8. doi: [10.1093/cid/cix611](https://doi.org/10.1093/cid/cix611).
- [85] Liu H, Han Y, Sheng Chen X, Bai L, Ping Guo S, Li L, et al. Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. De Socio GV, editor. *PLOS ONE* 2017;12(6):e0180001. doi: [10.1371/journal.pone.0180001](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180001).
- [86] Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, Alcaraz I, Manda V, Molina JM, et al. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multi-centre study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(10):1441-7. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30857-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30857-4).
- [87] Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson G, Haslett JPA, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000;30(3):540-4. doi: [10.1086/313725](https://doi.org/10.1086/313725).
- [88] Hartmane I, Ivdrá I, Mikazans I, Princevs A, Teterina I, Bondare-Ansberga V, et al. Use of ceftriaxone as an alternative treatment method in pregnant women diagnosed with syphilis – a single centre experience. *Int J STD AIDS* 2024;35(2):130-5. doi: [10.1177/09564624231206845](https://doi.org/10.1177/09564624231206845).
- [89] Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K. A Study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2005;32(8):495-8. doi: [10.1097/01.olq.0000170443.70739.cd](https://doi.org/10.1097/01.olq.0000170443.70739.cd).
- [90] Coyle M, Depcinski S, Thirumoorathi M. Prevention of congenital syphilis using ceftriaxone in a woman with Stevens–Johnson syndrome reaction to penicillin: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2022;36:e00446. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00446>.
- [91] Kafetzis DA, Brater DC, Fanourgakis JE, Voyatzis J, Georgakopoulos P. Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23(6):870-3. doi: [10.1128/AAC.23.6.870](https://doi.org/10.1128/AAC.23.6.870).
- [92] Garcia JFB, Aun MV, Motta AA, Castells M, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Algorithm to guide re-exposure to penicillin in allergic pregnant women with syphilis: Efficacy and safety. *World Allergy Organ J* 2021;14(6):100549. doi: [10.1016/j.waojou.2021.100549](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100549).
- [93] Tillery KA, Smiley SG, Thomas E. Treatment of Syphilis With Doxycycline in a Pregnant Woman Unable to Be Desensitized to Penicillin. *Sex Transm Dis* 2022;49(5):e67-8. doi: [10.1097/OLQ.0000000000001576](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001576).
- [94] Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. 2021. DOXYCYCLINE BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable [cité le 14 juillet 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/65203952/extrait#tab-rcp>
- [95] Cross R, Ling C, Day NPJ, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(3):367-82. doi: [10.1517/14740338.2016.1133584](https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1133584).
- [96] U.S Food and Drug Administration [En ligne]. 2017. Doxycycline use by pregnant and lactating women [cité le 14 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/doxycycline-use-pregnant-and-lactating-women>
- [97] Bai ZG, Wang B, Yang K, Tian JH, Ma B, Liu Y, et al. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(6):CD007270. doi: [10.1002/14651858.CD007270.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007270.pub2).
- [98] Sanchez A, Mayslich C, Malet I, Grange PA, Janier M, Saule J, et al. Surveillance de la résistance génomique aux antibiotiques de *Treponema pallidum* subspecies pallidum des cas de syphilis précoce en France. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2020;147(12):A138. doi: [10.1016/j.annder.2020.09.122](https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.09.122).

- [99] Keskin-Arslan E, Erol H, Uysal N, Karadas B, Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following maternal macrolide use: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2023;115:124-46. doi: [10.1016/j.reprotox.2022.12.003](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.12.003).
- [100] Zhou P, Qian Y, Xu J, Gu Z, Liao K. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis* 2007;34(7):472-4. doi: [10.1097/01.olq.0000246314.35047.91](https://doi.org/10.1097/01.olq.0000246314.35047.91).
- [101] Stark BJ. Oral Desensitization for Penicillin Sensitivity. *JAMA J Am Med Assoc* 1987;257(11):1474. doi: [10.1001/jama.1987.03390110050020](https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390110050020).
- [102] Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):574-80. doi: [10.1016/j.jaci.2008.02.044](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.044).
- [103] Barnig C, Baron-Thurotte A, Barbaud A, Beaudouin E, De Blay F, Bonniaud P, et al. Recommandations de la Société Française d'Allergologie. Indications des actes allergologiques en Hôpital de Jour. *Rev Fr Allergol* 2017;57(6):442-63. doi: [10.1016/j.reval.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.reval.2017.05.002).
- [104] Pham MN, en Ho H, Desai M. Penicillin desensitization: Treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(5):537-41. doi: [10.1016/j.anaai.2017.03.013](https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.03.013).
- [105] Dallé J, Ramos MC, Jimenez MF, Escobar FG, Antonello VS. Oral Desensitization to Penicillin for the Treatment of Pregnant Women with Syphilis: A Successful Program. *Rev Bras Ginecol E Obstetricia RBGO Gynecol Obstet* 2018;40(01):043-6. doi: [10.1055/s-0037-1606274](https://doi.org/10.1055/s-0037-1606274).
- [106] Wedi B, Aberer W, Brockow K, Dickel H, Brehler R, Jakob T, et al. Induction of penicillin tolerance during pregnancy: Allergological opinion on the recommendation of the current AWMF Guidelines on Diagnosis and Treatment of Syphilis (AWMF Registry No. 059-002). *Allergol Sel* 2021;5(01):67-71. doi: [10.5414/ALX02224E](https://doi.org/10.5414/ALX02224E).
- [107] Plotzker RE, Murphy RD, Stoltey JE. Congenital Syphilis Prevention: Strategies, Evidence, and Future Directions. *Sex Transm Dis* 2018;45(9S):S29-37. doi: [10.1097/OLQ.0000000000000846](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000846).
- [108] Hong FC, Wu XB, Yang F, Lan LN, Guan Y, Zhang CL, et al. Risk of Congenital Syphilis (CS) following treatment of maternal syphilis: results of a CS Control Program in China. *Clin Infect Dis* 2017;65(4):588-94. doi: [10.1093/cid/cix371](https://doi.org/10.1093/cid/cix371).
- [109] Matthias JM, Rahman MM, Newman DR, Peterman TA. Effectiveness of prenatal screening and treatment to prevent congenital syphilis, Louisiana and Florida, 2013–2014. *Sex Transm Dis* 2017;44(8):498-502. doi: [10.1097/OLQ.0000000000000638](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000638).
- [110] Macumber S, Singh AE, Gratrix J, Robinson JL, Smyczek P, Rathjen L, et al. Retrospective cohort study of the incidence and outcomes of Jarisch-Herxheimer reactions after treatment of infectious syphilis in late pregnancy. *Sex Transm Dis* 2022;49(10):e107-9. doi: [10.1097/OLQ.0000000000001610](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001610).
- [111] Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 2001;97(6):947-53. doi: [10.1016/s0029-7844\(01\)01367-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01367-9).
- [112] Qin JB, Feng TJ, Yang TB, Hong FC, Lan LN, Zhang CL, et al. Risk factors for congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in offspring of women with syphilis in Shenzhen, China: A Prospective Nested Case-Control Study. *Sex Transm Dis* 2014;41(1):13-23. doi: [10.1097/OLQ.0000000000000062](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000062).
- [113] Heinonen Olli P, Slone Dennis, Samuel Shapiro with seven others. Publishing Scietices Group. Littleton, Mass. Teratogenicity: an epidemiological study: birth defects and drugs in pregnancy. *Science* 1977;198(4323) 1246–1246. doi: [10.1126/science.198.4323.1246](https://doi.org/10.1126/science.198.4323.1246).
- [114] Mori H, Shibata E, Kondo E, Sasaki N, Sawada Y, Yoshino K. The incidence of Jarisch–Herxheimer reactions and associated risk factors in pregnant women and nonpregnant women: A retrospective chart review at a university hospital in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2023;49(5):1435-42. doi: [10.1111/jog.15583](https://doi.org/10.1111/jog.15583).
- [115] Myles T. The Jarisch-Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. *Obstet Gynecol* 1998;92(5):859-64. doi: [10.1016/S0029-7844\(98\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00271-3).
- [116] Stafford IA, Workowski KA, Bachmann LH. Syphilis complicating pregnancy and congenital syphilis. Ingelfinger JR, Lee C, editors. *N Engl J Med* 2024;390(3):242-53. doi: [10.1056/NEJMr2202762](https://doi.org/10.1056/NEJMr2202762).
- [117] Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BSN. The Jarisch–Herxheimer reaction: Revisited. *Travel Med Infect Dis* 2013;11(4):231-7. doi: [10.1016/j.tmaid.2013.04.001](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2013.04.001).
- [118] Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn* 2020;40(13):1703-14. doi: [10.1002/pd.5728](https://doi.org/10.1002/pd.5728).
- [119] De Graciansky P, Grupper C. Cortisone therapy in the prevention of the herxheimer reaction in early syphilis. *Br J Vener Dis* 1961;37(4):247-51. doi: [10.1136/sti.37.4.247](https://doi.org/10.1136/sti.37.4.247).
- [120] Stafford IA, Berra A, Minard CG, Fontenot V, Kopkin RH, Rodrigue E, et al. Challenges in the Contemporary Management of Syphilis among Pregnant Women in New Orleans, LA. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2019;2019:1-7. doi: [10.1155/2019/2613962](https://doi.org/10.1155/2019/2613962).
- [121] Parkes-Ratanshi R, Mbazira Kimeze J, Nakku-Joloba E, Hamill MM, Namawejje M, Kiragga A, et al. Low male partner attendance after syphilis screening in pregnant women leads to worse birth outcomes: the Syphilis Treatment of Partners (STOP) randomised control trial. *Sex Health* 2020;17(3):214. doi: [10.1071/SH19092](https://doi.org/10.1071/SH19092).
- [122] Tipple C, Jones R, McClure M, Taylor G. Rapid *Treponema pallidum* clearance from blood and ulcer samples following single dose benzathine penicillin treatment of early syphilis. Vinetz JM, editor. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(2):e0003492. doi: [10.1371/journal.pntd.0003492](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003492).
- [123] Australian STI Management Guidelines for Use in Primary Care [En ligne]. 2024. Syphilis [cité le 15 juillet 2025]. Disponible sur: <https://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/syphilis/>
- [124] Government of Canada [En ligne]. Syphilis guide: Treatment and follow-up 2024 [cité le 15 juillet 2025] Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/syphilis/treatment-follow-up.html>.
- [125] Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of Syphilis: A Systematic Review. *JAMA* 2014;312(18):1905. doi: [10.1001/jama.2014.13259](https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259).
- [126] Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL, Zheng WH, et al. factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-Negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. Xu J, editor. *PLoS ONE* 2013;8(7):e70102. doi: [10.1371/journal.pone.0070102](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070102).
- [127] Fiumara NJ. Treatment of early latent syphilis under 1 year's duration: serologic response to treatment of 368 patients. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(5 Pt 1):1059-61. doi: [10.1016/s0190-9622\(86\)80319-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(86)80319-x).
- [128] Rac MWF, Bryant SN, McIntire DD, Cantey JB, Twickler DM, Wendel GD, et al. Progression of ultrasound findings of fetal syphilis after maternal treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):426.e1-6. doi: [10.1016/j.ajog.2014.05.049](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.049).
- [129] Nathan L, Twickler DM, Peters MT, Sánchez PJ, Wendel GD. Fetal syphilis: correlation of sonographic findings and rabbit infectivity testing of amniotic fluid. *J Ultrasound Med Off J*

- Am Inst Ultrasound Med 1993;12(2):97-101. doi: [10.7863/jum.1993.12.2.97](https://doi.org/10.7863/jum.1993.12.2.97).
- [130] David M, Hcini N, Mandelbrot L, Sibiude J, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital syphilis: a literature review. *Prenat Diagn* 2022;42(5):643-55. doi: [10.1002/pd.6135](https://doi.org/10.1002/pd.6135).
- [131] Rac MWF, Bryant SN, Cantey JB, McIntire DD, Wendel GD, Sheffield JS. Maternal titers after adequate syphilotherapy during pregnancy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;60(5):686-90. doi: [10.1093/cid/ciu920](https://doi.org/10.1093/cid/ciu920).
- [132] Medoro AK, Sánchez PJ. Syphilis in neonates and infants. *Clin Perinatol* 2021;48(2):293-309. doi: [10.1016/j.clp.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.005).
- [133] Lanari M, Sogno Valin P, Natale F, Capretti MG, Serra L. Human milk, a concrete risk for infection? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(sup4):67-9. doi: [10.3109/14767058.2012.715009](https://doi.org/10.3109/14767058.2012.715009).
- [134] Lawrence RM. Transmission of infectious diseases through breast milk and breastfeeding. Breastfeeding [En ligne]. Elsevier; 2011. p. 406-73 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437707885100136>.
- [135] Lima MG, Bahia JC, Oliveira FS, Vieira FV, Cavalcante AMR, Matos MA, et al. Educational intervention improves knowledge and adherence to treatment amongst puerperal women with syphilis: randomized clinical trial. *Int J STD AIDS* 2023;9564624231188750. doi: [10.1177/09564624231188750](https://doi.org/10.1177/09564624231188750).
- [136] McFarlin BL, Bottoms SF, Dock BS, Isada NB. Epidemic syphilis: Maternal factors associated with congenital infection. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(2):535-40. doi: [10.1016/S0002-9378\(94\)70223-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70223-3).
- [137] Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2014;9(7):e102203. doi: [10.1371/journal.pone.0102203](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102203).
- [138] Liu JB, Hong FC, Pan P, Zhou H, Yang F, Cai YM, et al. A risk model for congenital syphilis in infants born to mothers with syphilis treated in gestation: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect* 2010;86(4):292-6. doi: [10.1136/sti.2009.037549](https://doi.org/10.1136/sti.2009.037549).
- [139] Nathan L, Bohman VR, Sanchez PJ, Leos NK, Twickler DM, Wendel GD. In utero infection with *Treponema pallidum* in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1997;17(2):119-23. doi: [10.1002/\(sici\)1097-0223\(199702\)17:2<119::aid-pd39>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0223(199702)17:2<119::aid-pd39>3.0.co;2-t).
- [140] WHO [En ligne]. 2015. The national strategy & operational guidelines towards elimination of congenital syphilis [cité le 2 février 2025]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/246094>
- [141] Peterman TA, Newman DR, Davis D, Su JR. Do women with persistently negative nontreponemal test results transmit syphilis during pregnancy? *Sex Transm Dis* 2013;40(4):311-5. doi: [10.1097/OLQ.0b013e318285c5a7](https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318285c5a7).
- [142] Dorfman DH, Glaser JH. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 1990;323(19):1299-302. doi: [10.1056/NEJM199011083231902](https://doi.org/10.1056/NEJM199011083231902).
- [143] Marais YA, Mason D, Barnard A, Saaman CR, Els HC, Kluge J, et al. Placental syphilis: a comprehensive review of routine histomorphology, HIV Co-infection, penicillin treatment, immunohistochemistry, and polymerase chain reaction. *Fetal Pediatr Pathol* 2023;42(6):870-90. doi: [10.1080/15513815.2023.2253309](https://doi.org/10.1080/15513815.2023.2253309).
- [144] Singh AE, Levett PN, Fonseca K, Jayaraman GC, Lee BE. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for congenital syphilis and syphilis screening in pregnant women in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015;26(Suppl A):23A-8A. doi: [10.1155/2015/589085](https://doi.org/10.1155/2015/589085).
- [145] Sheffield JS, Sánchez PJ, Wendel GD, Fong DWI, Margraf LR, Zeray F, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):126-33. doi: [10.1016/s0029-7844\(02\)02010-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02010-0).
- [146] Rawstron SA, Bromberg K. Comparison of Maternal and Newborn Serologic Tests for Syphilis. *Am J Dis Child* 1991;145(12):1383-8. doi: [10.1001/archpedi.1991.02160120051018](https://doi.org/10.1001/archpedi.1991.02160120051018).
- [147] Chhabra RS, Brion LP, Castro M, Freundlich L, Glaser JH. Comparison of maternal sera, cord blood, and neonatal sera for detecting presumptive congenital syphilis: relationship with maternal treatment. *Pediatrics* 1993;91(1):88-91 PMID: 8416511.
- [148] Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(5):495-501. doi: [10.1007/s10096-010-0900-8](https://doi.org/10.1007/s10096-010-0900-8).
- [149] Garel B, Grange P, Benhaddou N, Schaub B, Desbois-Nogard N, Thouvenin M, et al. Congenital syphilis: a prospective study of 22 cases diagnosed by PCR. *Ann Dermatol Vénérologie* 2019;146(11):696-703. doi: [10.1016/j.ann-der.2019.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ann-der.2019.08.007).
- [150] Stoll BJ, Lee FK, Larsen S, Hale E, Schwartz D, Rice RJ, et al. Clinical and serologic evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. *J Infect Dis* 1993;167(5):1093-9. doi: [10.1093/infdis/167.5.1093](https://doi.org/10.1093/infdis/167.5.1093).
- [151] Tsang RS, Shuel M, Hoang W, Hayden K, Hink R, Bullard J, et al. Characteristics of polymerase chain reaction-positive syphilis cases in Manitoba, Canada, 2017 to 2020: Demographic analysis, specimen types, and *Treponema pallidum* gene targets. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2022;7(3):170-80. doi: [10.3138/jammi-2022-0015](https://doi.org/10.3138/jammi-2022-0015).
- [152] Michelow IC, Wendel GD, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002;346(23):1792-8. doi: [10.1056/NEJMoa012684](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012684).
- [153] Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013;89(3):251-6. doi: [10.1136/sextrans-2012-050622](https://doi.org/10.1136/sextrans-2012-050622).
- [154] Risser WL, Hwang LY. Problems in the current case definitions of congenital syphilis. *J Pediatr* 1996;129(4):499-505. doi: [10.1016/s0022-3476\(96\)70113-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70113-0).
- [155] Moyer VA, Schneider V, Yetman R, Garcia-Prats J, Parks D, Cooper T. Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(4):353-7. doi: [10.1001/archpedi.152.4.353](https://doi.org/10.1001/archpedi.152.4.353).
- [156] Azimi PH, Janner D, Berne P, Fulroth R, Lvoff V, Franklin L, et al. Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis. *J Pediatr* 1994;124(4):649-53. doi: [10.1016/s0022-3476\(05\)83151-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83151-8).
- [157] Kaplan JM, McCracken GH. Clinical pharmacology of benzathine penicillin G in neonates with regard to its recommended use in congenital syphilis. *J Pediatr* 1973;82(6):1069-72. doi: [10.1016/S0022-3476\(73\)80450-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(73)80450-0).
- [158] Speer ME, Taber LH, Clark DB, Rudolph AJ. Cerebrospinal fluid levels of benzathine penicillin G in the neonate. *J Pediatr* 1977;91(6):996-7. doi: [10.1016/s0022-3476\(77\)80914-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(77)80914-1).
- [159] Zenker PN, Rolfs RT. Treatment of syphilis. *Rev Infect Dis* 1989;12(Suppl 6):S590-609 1990. doi: [10.1093/clinids/12.supplement_6.s590](https://doi.org/10.1093/clinids/12.supplement_6.s590).
- [160] Eagle H. Speculations as to the therapeutic significance of the penicillin blood level. *Ann Intern Med* 1948;28(2):260-78 PMID: 18932874.
- [161] Paryani SG, Vaughn AJ, Crosby M, Lawrence S. Treatment of asymptomatic congenital syphilis: benzathine versus procaine penicillin G therapy. *J Pediatr* 1994;125(3):471-5. doi: [10.1016/s0022-3476\(05\)83300-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83300-1).

- [162] Radcliffe M, Meyer M, Roditi D, Malan A. Single-dose benzathine penicillin in infants at risk of congenital syphilis—results of a randomised study. *S Afr Med J* 1997;87(1):62-5 PMID: 9063317.
- [163] Wang C, He S, Yang H, Liu Y, Zhao Y, Pang L. Unique manifestations and risk factors of Jarisch–Herxheimer reaction during treatment of child congenital syphilis. *Sex Transm Infect* 2018;94(8):562-4. doi: 10.1136/sextrans-2016-053083.
- [164] Hori H, Sato Y, Shitara T. Congenital syphilis presenting as Jarisch-Herxheimer reaction at birth. *Pediatr Int* 2015;57(2):299-301. doi: 10.1111/ped.12417.
- [165] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [En ligne]. 2011. Prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né [updated February 2, 2021; cited July 22, 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/prophylaxie-des-infections-conjonctivales-du-nouveau-ne>