

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE)

par

Claire CARDAILLAC

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2021

ÉTUDE ROPISIO : ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ ANTALGIQUE À COURT, MOYEN ET LONG TERME DE LA ROPIVACAÏNE 75 mg VERSUS PLACEBO EN INFILTRATION PÉRINÉALE POST-ÉPISIOTOMIE. ÉTUDE PROSPECTIVE, BICENTRIQUE, RANDOMISÉE, CONTRÔLÉE, EN DOUBLE AVEUGLE.

Président : Monsieur le Professeur Norbert WINER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume DUCARME

Membres du jury : Monsieur le Professeur Xavier DEFFIEUX

Monsieur le Professeur Stéphane PLOTEAU

Monsieur le Docteur Thibault THUBERT

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE)

par

Claire CARDAILLAC

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2021

ÉTUDE ROPISIO : ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ ANTALGIQUE À COURT, MOYEN ET LONG TERME DE LA ROPIVACAÏNE 75 mg VERSUS PLACEBO EN INFILTRATION PÉRINÉALE POST-ÉPISIOTOMIE. ÉTUDE PROSPECTIVE, BICENTRIQUE, RANDOMISÉE, CONTRÔLÉE, EN DOUBLE AVEUGLE.

Président : Monsieur le Professeur Norbert WINER
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume DUCARME
Membres du jury : Monsieur le Professeur Xavier DEFFIEUX
Monsieur le Professeur Stéphane PLOTEAU
Monsieur le Docteur Thibault THUBERT

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Pr Norbert WINER,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury. Durant toutes ces années d'internat, vous avez su me guider avec bienveillance sur le chemin universitaire et me soutenir quand des difficultés se sont présentées.

Monsieur le Dr Guillaume DUCARME,

Merci d'avoir cru en ce sujet de travail en premier lieu. Vous m'avez accompagnée pour l'obtention du financement de ce projet d'étude puis pour toutes les démarches qui ont suivies.

Monsieur le Pr Stéphane PLOTEAU,

Merci de m'avoir encouragée et fait confiance dès mon premier semestre d'internat. Tu m'as permis de découvrir le domaine des douleurs pelvi-périnéales et depuis tu me guides tant sur le plan clinique qu'universitaire.

Monsieur le Dr Thibault THUBERT,

Merci de ton aide dans mes projets, de ton écoute, de tes conseils et de ton soutien. C'est, je l'espère, le début d'une longue collaboration au sein du service. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Pr Xavier DEFFIEUX,

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie également pour votre accueil au CHU Antoine Béclère. Bien qu'écourté, ce stage m'a énormément apporté.

A ma famille,

Mes parents,

Pour les belles valeurs que vous m'avez transmises, votre amour et votre soutien.

Vous avez su m'encourager et me montrer que rien n'est impossible si on le veut vraiment.

Mes frères et sœur, Yann, Aude et Jean,

Pour la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés.

Vous êtes tous les trois de belles personnes et je suis fière de notre fratrie.

A Manon, pour ton franc-parler et ta générosité. A Victor, pour prendre soin d'Aude.

Mes grands-parents,

Mamie-Lise et Pop, bien que partis depuis longtemps, vous êtes mes modèles et vous m'avez donné l'envie d'être médecin.

Mané, pour ton approche étonnante de la vie.

Loubna, Éric,

Pour rendre mes parents heureux au quotidien.

Laurine, Mathilde F.,

Pour être toujours là pour moi, vous êtes comme mes sœurs.

Mes oncles et tantes, cousins et cousines, en particulier,

Alf pour ta passion communicative pour la recherche, tes relectures attentives et tes conseils avisés.

Aline, pour ta bienveillance depuis mon enfance.

Ma belle-famille, Corinne et Rodolphe, Francis et Christine, Micheline et Paulo,

Pour votre accueil si chaleureux dans votre famille,

Eliott,

Pour ton arrivée qui a chamboulé ma vie et m'a rendue plus forte que jamais,

Trouves ta voie et sois heureux, ça sera le plus beau des cadeaux.

Pierre-Antoine, mon ATDC,

Merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années, tu sais m'apaiser et me rendre meilleure,

Nous nous sommes construit ensemble et je suis fière de l'équipe que nous formons,

Merci pour ton soutien dans tous mes projets même ceux à l'autre bout du monde,

Ta générosité, ton empathie et ta joie de vivre (souvent en chanson) font de toi la plus belle personne que je connaisse.

Je t'aime.

A mes amis,

Mathilde R., ma grande confidente et amie, pour ton écoute attentive. Merci d'être là depuis toujours.

Solène, la vie nous a parfois séparé mais tu garderas toujours une place particulière.

Camille, merci pour ton grain de folie, tu as rendu mon internat tellement plus ouf !

Lucie, pour ta grande sensibilité, ton empathie et ton enthousiasme dans tous les projets.

Leïla, mon modèle de volonté, tu m'impressionnes toujours autant avec tes 1000 talents.

Poussin, pour ta force de caractère et ton grand cœur.

Nina, pour ta joie de vivre et ton positivisme à toute épreuve.

Mes sous-colleuses de choc, Chloé, Éloïse et Cécile, vous m'avez aidée à garder le cap durant les années d'externat. L'internat nous a séparé mais je pense souvent à vous, vous me manquez.

Cédric, Maud, Maxime et Antoine, merci pour tous les beaux moments partagés ces dernières années.

Aux nantais, Leslie&François, Laurie&Alex, Koro, pour votre bonne humeur et nos belles vacances au soleil.

Marco, Anaïs, Polo, Julie, Sara & Gauthier, Estelle & Francis, pour votre second degré et ces soirées délurées.

A mes collègues,

Tous mes co-internes qui ont rendu ces longues heures de travail tellement plus légères et amusantes. Merci pour ce bel esprit de famille qui caractérise notre internat de GO !

Aux membres de l'AGOF, grâce à vous j'ai découvert une nouvelle dimension de l'internat de GO. Merci en particulier à Océane qui fournit un travail de titan pour rendre cet internat plus humain et formateur.

Aux sages-femmes du CHU et du CHD, merci pour tout ce que vous m'avez appris en garde, pour votre bonne humeur et votre patience... Et pour vos inclusions dans l'étude ROPISIO !

A l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique du CHD Vendée, pour avoir cru en ce projet d'étude.

Monsieur Laurent, Sébastien et Mélanie, merci pour ce compagnonnage au CH de Saint-Nazaire qui a marqué un tournant décisif dans mon apprentissage de la chirurgie gynécologique.

Aux autres chefs que j'ai croisés lors de mes stages et qui m'ont appris mon métier avec beaucoup de patience et de convictions : Laurent, Vincent, Anne-Sophie, Cergika, Monsieur Darnis, Édouard V, Sarah et Marie, Monsieur Labat, Monsieur Lenormand, Marie-Aimée, Amélie, Thibault R, Quentin-Côme, Édouard R, Julien, Carine et Guillaume Meurette.

LISTE DES ABREVIATIONS

AOI	Appel d'Offre Interne
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CHD	Centre Hospitalier Départemental
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	<i>Case Report Form</i> (cahier d'observation)
DRC	Direction de la Recherche Clinique
EN	Échelle Numérique (de la douleur)
EVA	Échelle Visuelle Analogique (de la douleur)
EPDS	<i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i>
EVA	Échelle Visuelle Analogique (de la douleur)
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
H12	12 ^e heure du post-partum
H24	24 ^e heure du post-partum
H48	48 ^e heure du post-partum
HAS	Haute Autorité de Santé
J7	7 ^e jour du post-partum
M3	3 ^e mois du post-partum
M6	6 ^e mois du post-partum
SA	Semaines d'Aménorrhée

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	8
1.1. L'EPISIOTOMIE	8
1.2. LES CONSEQUENCES DE LA DOULEUR ET DE L'EPISIOTOMIE DANS LE POST-PARTUM	8
1.3. INFILTRATION PARIETALE D'ANESTHESIQUES LOCAUX	9
1.4. ÉTUDES AYANT EVALUE L'INFILTRATION DE ROPIVACAÏNE SUITE A UNE EPISIOTOMIE	9
1.5. QUESTION DE RECHERCHE	10
1.6. BALANCE BENEFICES-RISQUES DE L'ETUDE ROPISIO	11
2. MATERIEL ET METHODE	12
2.1. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT	12
2.1.1. Objectif et critère de jugement principal	12
2.1.2. Objectifs et critères de jugement secondaires	12
2.2. POPULATION ETUDIEE	13
2.2.1. Critères d'inclusion	13
2.2.2. Critères de non inclusion	13
2.3. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE	14
2.3.1. Plan expérimental	14
2.3.2. Déroulement de l'étude	14
2.3.3. Randomisation	16
2.3.4. Aveugle	16
2.4. STATISTIQUES	16
2.4.1. Justification du nombre de patientes à inclure	16
2.4.2. Méthode de prise en compte des données manquantes	17
2.4.3. Analyses statistiques	17
2.5. MISE EN PLACE DE L'ETUDE	17
2.5.1. Financement de l'étude	17
2.5.2. Aspect administratifs réglementaires	17
2.5.3. Participation réelle de la doctorante	18
3. RESULTATS	19
3.1. INCLUSION DES PATIENTES ET SUIVI	19
3.2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ETUDE	21
3.3. ÉVALUATION DE LA DOULEUR	23
3.3.1. Critère de jugement principal	23
3.3.2. Évolution de la douleur au cours du temps	23
3.3.3. Consommation d'antalgiques	25
3.3.4. Description de la douleur	26
3.4. ÉVALUATION DE LA SEXUALITE ET DES TROUBLES DE L'HUMEUR	26
3.5. ÉVALUATION DE LA QUALITE DE VIE GENERALE	26
4. DISCUSSION	29
4.1. PRINCIPAUX RESULTATS	29
4.2. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	31
4.2.1. Forces	31
4.2.2. Limites	31
5. CONCLUSION	32
6. ANNEXES	33
6.1. REFERENCES	33
6.2. STUDY PROTOCOL ROPISIO – TRIALS	37
6.3. LETTRE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	46
6.4. QUESTIONNAIRE DN4 SIMPLIFIE	52
6.5. QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE SF-36	53
6.6. QUESTIONNAIRE FEMALE SEXUAL FUNCTION INDEX (FSFI)	58
6.7. QUESTIONNAIRE DE DEPRESSION DU POST-PARTUM EPDS	65

1. INTRODUCTION

1.1. L'épisiotomie

L'épisiotomie est un élargissement de l'orifice vaginal réalisé chirurgicalement à l'aide de ciseaux et nécessitant la réalisation d'une suture de trois des plans incisés : le vagin, le faisceau pubo-rectal du muscle releveur de l'anus et la peau [1]. Ce geste obstétrical peut être réalisé par une sage-femme ou un médecin afin de faciliter la naissance en cas d'anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal ou en prévention d'une lésion du sphincter anal, principalement lors de naissances instrumentales [2]. En raison de ses conséquences maternelles, les recommandations nationales françaises [3] et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2018 [4] sont de limiter au maximum sa réalisation. Cependant, malgré ces politiques restrictives, l'épisiotomie est toujours un acte obstétrical courant. En effet, il concerne environ 8 à 59 % des naissances par voie vaginale [5].

La réalisation d'une épisiotomie entraîne la survenue de douleurs périnéales chez 97 % des femmes au premier jour du post-partum [6,7], 61 à 76 % à J7-J10 [6,8–10] et peuvent persister jusqu'à plus de 5 mois du post-partum chez 6 à 12 % [11,12]. La douleur résultant des déchirures vaginales est également rapportée, elle est toutefois moins étudiée dans la littérature en raison de sa plus grande variabilité de localisation et de profondeur. Plusieurs facteurs peuvent influencer la survenue et la persistance des douleurs périnéales suite à une épisiotomie comme le type de suture réalisée. Par exemple, la suture de l'épisiotomie en continu, également appelée technique « un fil, un nœud », a prouvé sa supériorité en termes de douleurs périnéales jusqu'à 10 jours du post-partum et de prise d'antalgiques comparativement à la suture discontinue [13]. De même, la naissance instrumentale serait un facteur de risque de majoration de la douleur [8]. Inversement, le type de fil utilisé (standard *versus* résorption rapide) ne semble pas influencer la douleur périnéale [14].

1.2. Les conséquences de la douleur et de l'épisiotomie dans le post-partum

Bien que sous-diagnostiquée [15], la dépression du post-partum atteint 17 % des femmes dans le monde dont 8 % des femmes en Europe d'après une méta-analyse récente [16]. Plusieurs études recherchant un lien entre les douleurs persistantes dans le post-partum et la survenue d'une dépression ont retrouvé des résultats concordants suggérant une sensibilité plus élevée dans cette population [17–19]. On pourrait donc supposer que l'épisiotomie, entraînant des douleurs périnéales plus importantes dans le post-partum, puisse induire un taux de dépression du post-partum majoré. Pourtant, ce lien n'a pas été retrouvé dans deux études récentes recherchant un lien entre la voie d'accouchement et la survenue de cette pathologie [20,21]. L'étude de ce trouble de l'humeur reste cependant intéressante pour toute étude évaluant les douleurs dans le post-partum.

Suite à un accouchement par les voies naturelles, il est retrouvé à 1 an du post-partum des dyspareunies chez une femme sur deux ayant eu une déchirure du 3^e degré ou une épisiotomie [22]. En effet, plusieurs études s'accordent pour conclure que la réalisation d'une épisiotomie semble majorer significativement ces dyspareunies [10,12]. De plus, les douleurs périnéales du post-partum liées aux déchirures périnéales, dont l'épisiotomie, peuvent affecter négativement la qualité de vie de la mère [23] et potentiellement entraîner une altération de son lien avec son nouveau-né.

1.3. Infiltration pariétale d'anesthésiques locaux

La principale propriété des anesthésiques locaux est de bloquer de façon transitoire la transmission du message douloureux à partir des terminaisons nociceptives. Injectés localement dans une cicatrice opératoire, leur action dépasse toutefois ce cadre. Par un effet anti-inflammatoire, les anesthésiques locaux vont contribuer à limiter les phénomènes d'auto-entretien de la douleur au niveau même de la lésion périphérique. Ce phénomène, dénommé « hyperalgésie primaire » (ou hypersensibilisation périphérique) est responsable d'une prolongation de la genèse pariétale des messages douloureux. Ce bombardement prolongé des structures médullaires par les influx répétés et intenses provenant de territoires opérés aboutit à sensibiliser les structures centrales (hypersensibilisation centrale). Ceci a pour conséquence une extension topographique de la zone douloureuse, un abaissement des seuils douloureux et un risque de chronicisation de la douleur postopératoire. En bloquant la composante pariétale sur un temps suffisamment long, il serait ainsi possible de réduire les phénomènes d'hypersensibilisation [24,25].

Il existe actuellement de nombreux arguments cliniques pour penser que l'infiltration locale, même en injection unique, peut avoir un bénéfice durant une période dépassant largement la persistance du produit au site d'administration. Ainsi, après extraction dentaire, l'infiltration de bupivacaïne à la fin de l'acte procure un effet analgésique prolongé jusqu'à la 48^e heure postopératoire [26]. L'infiltration préopératoire des loges amygdaliennes avant amygdalectomie, avec de la bupivacaïne, entraîne une réduction significative de la douleur au repos et à la déglutition durant plus de 5 jours par rapport à un groupe de patients infiltrés avec du sérum physiologique [27]. Chez des patients opérés de hernie inguinale, la réalisation d'une infiltration ilio-inguinale avec de la ropivacaïne améliore considérablement la douleur à la mobilisation et réduit la consommation d'antalgiques jusqu'au 7^e jour postopératoire par rapport à un groupe n'en ayant pas bénéficié [28]. Dans la chirurgie proctologique, l'intensité douloureuse observée après la levée de l'effet analgésique immédiat procuré par une infiltration locale est inférieure à celle observée chez les sujets n'ayant pas eu d'infiltration [29]. Lors de coelioscopies, une réduction de l'intensité douloureuse évaluée par l'Échelle Numérique (EN) de la douleur a été retrouvée suite à l'infiltration des trous de trocars avec de la ropivacaïne comparativement à du sérum physiologique [30,31].

1.4. Études ayant évalué l'infiltration de ropivacaïne suite à une épisiotomie

Plusieurs études ont comparé l'efficacité antalgique post-épisiotomie de l'infiltration locale de ropivacaïne :

- **Ropivacaïne versus lidocaïne [32]** : dans cette étude incluant 102 patientes, le critère de jugement principal était la comparaison de l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) de la douleur à 24 heures (H24) post-accouchement. La médiane de l'EVA à H24 était significativement inférieure dans le groupe ropivacaïne par rapport au groupe lidocaïne, évaluée respectivement à 3 [1,5 – 4] *versus* 4 [2 – 6] ($p = 0,004$). De plus, le taux de patientes avec une EVA à H24 inférieure ou égale à 4 a été significativement plus élevé chez les patientes du groupe ropivacaïne (70,6 % ; $n=36$) par rapport au groupe lidocaïne (43,1 % ; $n=22$) ($p = 0,009$). Les résultats restaient significatifs à H48.

- **Ropivacaïne versus lidocaïne versus placebo [33]** : dans cette étude incluant 154 patientes, le critère de jugement principal était la durée précédant la prise du premier antalgique. Cette durée était de 13,9 heures avec la ropivacaïne 0,75 %, de 17,0 heures avec la lidocaïne 1 % et de 16,6 heures avec le sérum physiologique ($p = 0,104$). La proportion de patientes n'ayant pas eu recours à des antalgiques a été respectivement de 35 %, 54 % et 53 % ($p = 0,09$). De même, il n'existait pas de différence significative sur la douleur évaluée par l'EVA à H24, respectivement à $16,8/100 \pm 11,6$ (ropivacaïne), $12,4/100 \pm 9,7$ (lidocaïne) et $16,2/100 \pm 11,5$ (placebo), ($p = 0,08$).
- **Ropivacaïne versus lignocaïne [34]** : dans cet essai randomisé en double aveugle incluant 100 patientes, le critère de jugement principal était l'intensité de la douleur évaluée par l'EVA. Dans cette étude, la douleur était significativement moins importante dans le groupe ropivacaïne à 2 heures et 4 heures après l'accouchement par rapport au groupe lignocaïne. Le délai précédant la prise d'un antalgique était plus long dans le groupe ropivacaïne ($2,2 \pm 0,44$ heures *versus* $10,2 \pm 1,54$ heures, $p < 0,0001$), et la satisfaction maternelle était augmentée ($p < 0,001$).
- **Ropivacaïne versus absence d'infiltration [35]** : étude ayant inclus consécutivement 62 patientes ayant une épisiotomie et/ou une déchirure périnéale, sur deux périodes : un groupe témoin sans infiltration ($n = 31$) puis un groupe ropivacaïne ($n = 31$). La douleur périnéale du post-partum était évaluée à l'aide d'une EN à H4, H8, H12 et H24. La douleur périnéale dans le groupe ropivacaïne était significativement plus basse que dans le groupe témoin à H4 ($1,9 \pm 0,3$ *versus* $3,6 \pm 0,5$; $p = 0,006$), H8 ($3,3 \pm 0,4$ *versus* $5,2 \pm 0,4$; $p = 0,003$), H12 ($2,8 \pm 0,4$ *versus* $5,2 \pm 0,4$; $p = 0,0001$) et H24 ($2,6 \pm 0,4$ *versus* $4,3 \pm 0,4$; $p = 0,006$). L'indice de satisfaction était significativement plus élevé dans le groupe ropivacaïne ($4,2 \pm 0,2$ *versus* $3,5 \pm 0,2$; $p = 0,004$).

Trois de ces études ont montré des résultats statistiquement significatifs [32,34,35]. Cependant, elles se sont focalisées sur les résultats à H24 et H48 et n'ont pas recherché la persistance de cette significativité dans le temps. Or, si cet effet antalgique persiste après la sortie d'hospitalisation des patientes, cela pourrait faciliter leur retour à domicile.

L'utilisation d'anesthésiques locaux pour la prévention des douleurs périnéales liées aux déchirures vaginales (hors épisiotomie) a également été étudiée dans plusieurs études. En 2001, Corkill et son équipe ont retrouvé suite à l'application de gel de lignocaïne une diminution des douleurs à H48 ($p = 0,023$) [36]. Cependant, cet effet n'était pas retrouvé à H24 (critère de jugement principal de l'étude) et l'utilisation d'antalgiques était identique dans les 2 groupes. Ces résultats ont été confirmés par un article publié dans la revue *Cochrane* de 2005, regroupant 8 études et 976 patientes, ne pouvant conclure à l'utilité de l'application d'anesthésiques locaux en traitement des douleurs périnéales du post-partum liées aux déchirures vaginales [37].

1.5. Question de recherche

L'épisiotomie est un geste obstétrical courant entraînant fréquemment des douleurs périnéales dans le post-partum à court et moyen terme, potentiellement persistantes à long terme. La plupart des études portant sur la prise en charge antalgique obstétricale des patientes se sont focalisées sur la douleur pendant le travail ou suite à une césarienne. Les douleurs périnéales liées à la réalisation d'une épisiotomie ont été beaucoup moins étudiées, souvent sous-évaluées et le suivi est souvent réduit au post-partum précoce (H48 maximum).

La ropivacaïne en infiltration locale a montré son efficacité dans la réduction des douleurs postopératoires dans de nombreuses indications chirurgicales. Ce produit a les avantages d'être bien toléré, facile d'accès et d'administration. De précédentes études suggèrent un intérêt à l'utilisation de ce produit pour réduire les douleurs périnéales dans le post-partum. Cependant, il n'existe pas d'étude ayant une qualité méthodologique et un suivi suffisants pour conclure à l'utilité de cette infiltration en pratique courante.

C'est dans ce but que nous avons conçu l'étude ROPISIO. L'objectif principal de cette étude randomisée, prospective, de supériorité, est de comparer en double aveugle l'efficacité à moyen terme (J7) de l'infiltration de ropivacaïne *versus* placebo dans les berges de l'épisiotomie.

1.6. Balance bénéfiques-risques de l'étude ROPISIO

A l'échelle individuelle, le protocole ROPISIO permettrait de diminuer les douleurs périnéales dans le post-partum. Cette prise en charge antalgique pourrait améliorer la qualité de vie dans le post-partum (mobilisation plus précoce, meilleure interaction avec le nouveau-né, diminution des antalgiques utilisés). A plus long terme, une diminution des dyspareunies et une meilleure qualité de vie globale pour les patientes seraient espérées. A plus grande échelle, la prise en charge antalgique des patientes ayant eu une épisiotomie serait optimisée. Cette étude permettrait également l'amélioration des connaissances épidémiologiques concernant les patientes douloureuses dans le post-partum. En effet le recueil du taux de patientes douloureuses à distance de l'épisiotomie (6 mois) n'a été que rarement décrit et jamais en France.

Les risques de l'infiltration de ropivacaïne dans les berges de l'épisiotomie sont ceux :

- Liés à l'injection : hématome vaginal ou injection intravasculaire. Leur survenue est rapidement constatée lors de la phase de suture de l'épisiotomie et prise en charge dans le même temps.
- Liés à l'anesthésiant : bradycardie ou tachycardie, hypotension ou hypertension, nausées, allergie. Cependant, la ropivacaïne est administrée lors de l'anesthésie péridurale et il est peu probable qu'une patiente tolérant bien l'injection de ropivacaïne en péridurale présente une réaction lors de l'injection locale. Ces effets généraux surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption trop rapide ou d'injection intravasculaire accidentelle.

Cette injection locale n'induirait pas de contrainte physique supplémentaire. Les patientes étant déjà sous anesthésie péridurale et surveillée pendant 2 heures suite à l'accouchement en salle de naissance. Au contraire, si l'on permet une meilleure prise en charge antalgique la mobilisation des patientes devrait être améliorée.

Au total, l'étude ROPISIO est une étude interventionnelle qui utilise un anesthésiant local sur lequel nous possédons un recul important, qui est peu coûteux et avec des contraintes minimales pour la patiente. La balance bénéfiques-risques est donc positive car elle permettrait une meilleure connaissance épidémiologique de la douleur dans le post-partum et la perspective d'une prise en charge antalgique renforcée.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Objectifs et critères de jugement

2.1.1. Objectif et critère de jugement principal

L'objectif principal, prédéfini dans le *study protocol* [Annexe 6.2] de l'étude ROPISIO, était de comparer le taux de patientes présentant des douleurs périnéales significatives (EN strictement supérieure à 3), à moyen terme de l'accouchement, entre les patientes ayant bénéficié d'une infiltration de ropivacaïne et celles ayant eu une injection de placebo suite à une épisiotomie. Le but étant de mettre en évidence une diminution relative d'au moins 30 % du nombre de patientes ayant une EN strictement supérieure à 3 dans le groupe ropivacaïne comparativement au groupe placebo.

Le critère d'évaluation principal était la valeur recueillie sur l'EN, au niveau de la zone d'épisiotomie, au 7^e jour du post-partum (J7).

2.1.2. Objectifs et critères de jugement secondaires

Objectifs secondaires :

- Évaluer l'efficacité antalgique à court et à long terme.
- Évaluer l'utilisation d'antalgiques pour les douleurs périnéales à court, moyen et long terme du post-partum.
- Caractériser le type de douleur persistant à moyen et long terme du post-partum.
- Évaluer la qualité de vie des patientes à moyen et long terme.
- Évaluer la sexualité des patientes à moyen et long terme.
- Évaluer la survenue d'un trouble de l'humeur à moyen et long terme.

Critères de jugement secondaires :

- Valeur de l'EN à H12, H24, H48, M3 et M6.
- Antalgiques pris, par classe, pour une douleur périnéale entre H2 et H12, H12 et H24, H24 et H48, H48 et J7, à M3 et à M6 du post-partum.
- Questionnaire DN4 simplifié à J7, M3 et M6 [Annexe 6.4]
 - o Ce questionnaire a été créé par la Société Française de Rhumatologie pour estimer la probabilité qu'une douleur soit de type neuropathique [38]. Le questionnaire DN4 simplifié comprend 2 questions et 7 items. Si le score du patient est supérieur ou égal à 3/7, le test est positif.
- Questionnaire de qualité de vie *Short Form Health Survey* (SF-36) à J7, M3 et M6 [Annexe 6.5]
 - o Ce questionnaire est validé en français [39]. Le SF-36 est un test international très utilisé et destiné à évaluer la qualité de vie générale. Ce questionnaire se compose de 36 questions relatives aux quatre dernières semaines écoulées. Les questions du SF-36 portent sur huit secteurs : l'activité physique, la vie et les relations avec autrui, les douleurs, la santé ressentie, la vitalité, les limitations dues au psychisme, celles dues à l'état physique et la santé mentale.

- Questionnaire d'évaluation de la sexualité *Female Sexual Function Index* (FSFI) à J7, M3 et M6 [Annexe 6.6]
 - o Ce questionnaire est validé en français [40]. Le FSFI comprend 19 items étudiant 6 dimensions (6 points par dimension) de la fonction sexuelle féminine : le désir, l'excitation, la douleur, la lubrification, la satisfaction et l'orgasme. Le score total est compris entre 2 et 36 avec une dysfonction sexuelle définie pour des scores inférieurs à 26 [41].
- Échelle d'étude des troubles thymiques *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) à J7, M3 et M6 [Annexe 6.7]
 - o Ce questionnaire est validé en français [42] pour le dépistage de la dépression du post-partum. L'EPDS comprend 10 items notés sur 3 points. Un score supérieur ou égal à 11 caractérise un épisode dépressif majeur du post-partum.

2.2. Population étudiée

2.2.1. Critères d'inclusion

- Age > 18 ans
- Terme supérieur ou égal à 37 semaines d'aménorrhées
- Épisiotomie médio-latérale droite réalisée pour besoin médical
- Accouchement voie basse d'un fœtus unique en présentation céphalique avec ou sans extraction instrumentale
- Accouchement sous anesthésie péridurale
- Patiente pouvant être suivie sur les 6 mois de l'étude
- Patiente en capacité de comprendre le protocole
- Patiente ayant donné son accord et signé le consentement de participation éclairé [Annexe 6.3]
- Patiente bénéficiant d'une couverture sociale

2.2.2. Critères de non inclusion

- Hypersensibilité ou allergie connue à la ropivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux
- Poids < 50 kg
- Toxicomanie
- Syndrome douloureux chronique
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Porphyrisme aiguë
- Déchirure périnéale du 3^e et 4^e degré associée à l'épisiotomie selon la classification française
- Patiente sous tutelle ou curatelle

2.3. Design et déroulement de l'étude

2.3.1. Plan expérimental

- Essai thérapeutique de phase 3
- Etude bicentrique : salles de naissances du CHD Vendée de La-Roche-sur-Yon et du CHU de Nantes
- Comparatif contrôlé en 2 groupes parallèles : ropivacaïne 75 mg (groupe expérimental) *versus* placebo (NaCl 0.9 %, groupe contrôle)
- Randomisé informatiquement
- De supériorité
- En double insu : patientes ; obstétricien ou sage-femme réalisant l'injection, la suture de l'épisiotomie et le recueil de données ; statisticien
- Répartition des patientes dans les groupes selon un ratio (1 : 1)

2.3.2. Déroulement de l'étude

2.3.2.1. Inclusion

Information et recueil du consentement éclairé :

- Des explications orales ainsi qu'une feuille d'information détaillée sur l'étude ROPISIO [Annexe 6.3] ont été remises lors de la consultation du 8^e ou du 9^e mois à toutes les patientes majeures, n'ayant pas de césarienne programmée, par la sage-femme ou l'obstétricien réalisant la consultation.
- Quand la patiente n'avait pas reçu l'information lors d'une consultation, celle-ci était délivrée lors de l'entrée en salle de naissance, si la patiente était en état de la recevoir : en tout début de travail ou suite à la pose d'anesthésie péridurale hors contexte d'urgence obstétricale.
- Le consentement de la patiente devait être signé [Annexe 6.3] avant la randomisation et l'administration de la ropivacaïne ou du placebo.

2.3.2.2. Intervention

- Patiente sous anesthésie péridurale pendant le travail. La composition de l'anesthésie péridurale était standardisée dans les services de salles de naissance comprenant de la ropivacaïne et du sufentanil.
- Accouchement et réalisation d'une épisiotomie pour besoin médical, en respectant la politique restrictive de réalisation de cet acte appliquée dans les maternités participantes.
- Vérification de l'éligibilité. Rappel de l'étude et recueil du consentement.
- Inclusion de la patiente.
- Randomisation informatique.
- Ouverture du coffret correspondant au numéro de randomisation et préparation de la seringue (ropivacaïne ou placebo) par une sage-femme ou un obstétricien non impliqué dans la prise en charge de la patiente.

- Injection de ropivacaïne (20 mL de solution préparés à partir d'une ampoule de 10 mL de ropivacaïne 7.5 mg/mL diluée dans 10 mL de NaCl 0.9 %) ou de placebo (20 mL de NaCl 0.9 %) dans les 2 berges de l'épisiotomie. L'injection devait être réalisée par une sage-femme ou un obstétricien différent de la personne ayant préparé la seringue, en aveugle du produit administré.
- Suture de l'épisiotomie en 3 plans : soit par un surjet vaginal, des points en X sur le muscle, des points séparés ou un surjet avec un fil à résorption rapide sur la peau ; soit avec la technique « un fil, un nœud » où les différents plans sont suturés par un surjet continu prenant successivement le vagin, les muscles, puis la peau (surjet intradermique) avec un seul fil résorbable.
- Surveillance durant 2 heures en salle de naissance (protocole classique).

2.3.2.3. Suivi des patientes

En suites de couches :

- Un protocole standardisé d'administration des antalgiques a été réalisé sur les deux centres participants :
 - Niveau 1, si douleurs à H2 du post-partum :
 - Paracétamol 1 g
 - Niveau 2, si douleurs persistantes à 6 heures du niveau 1 :
 - Paracétamol 1 g
 - + Ibuprofène 400 mg
 - Niveau 3, si douleurs persistantes à 6 heures du niveau 2 :
 - Paracétamol 1 g
 - + Ibuprofène 400 mg
 - + Tramadol 50 mg LP ou codéine 30 mg (si intolérance au tramadol)
- Recueil des données à H12, H24 et H48 en suites de couches par une sage-femme en aveugle du produit administré.

Après le retour à domicile :

- Recueil des données à J7 par questionnaires informatisés. Un email de rappel était envoyé à la patiente à J6 pour compléter le questionnaire. En l'absence de réponse au critère de jugement principal : relance téléphonique réalisée à J10. Un intervalle de recueil des données compris entre J6 et J11 était toléré.
- Recueil des données à M3 et M6 par questionnaires informatisés. Un email était envoyé 1 jour avant M3 et M6. En cas d'absence de réponse dans les 7 jours : relance par email. Les données étaient incluses dans l'analyse jusqu'à 15 jours après la date due.

2.3.3. Randomisation

La randomisation a été effectuée via le logiciel *Clinsight*. Un numéro d'inclusion était attribué automatiquement lors de la randomisation. La liste de randomisation a été réalisée par un statisticien avant le démarrage de l'étude puis transmise à la pharmacie en charge de préparer les coffrets contenant les produits à administrer. La randomisation était stratifiée sur le centre et la parité (primipare *versus* multipare) et effectuée selon un ratio (1 : 1). Elle était réalisée après la réalisation de l'épisiotomie et avant le début de la phase de suture.

2.3.4. Aveugle

La randomisation a été réalisée informatiquement par une sage-femme ou un obstétricien ne s'occupant pas directement de la patiente. Cette personne a préparé dans une pièce spécifique extérieure à la salle d'accouchement la seringue avec 20 mL de ropivacaïne ou de NaCl 0.9 % selon le produit présent dans le coffret attribué par la randomisation. Les deux produits sont considérés comme indiscernables à l'œil nu. Une étiquette comportant le nom du protocole et le numéro de randomisation était placée sur la seringue. La seringue était remise en main propre par la personne ayant réalisé la préparation à la sage-femme ou à l'obstétricien réalisant la suture de l'épisiotomie.

- Aveugle de la patiente : bras de randomisation non connu.
- Aveugle de la sage-femme ou de l'obstétricien réalisant l'injection dans les berges de l'épisiotomie.
- Aveugle de la sage-femme recueillant les données en suites de couches.
- Aveugle du statisticien au moment de l'analyse des données.

L'information sur le bras d'appartenance de la patiente était détenue par le biostatisticien de l'étude, le *data manager* et la pharmacie du CHU de Nantes responsable de la confection des coffrets.

2.4. Statistiques

2.4.1. Justification du nombre de patientes à inclure

Dans le post-partum, les douleurs périnéales liées à l'épisiotomie sont fréquentes, estimées à 70 % à J7 [6,8,43]. La ropivacaïne en infiltration locale a montré son efficacité dans la réduction des douleurs postopératoires dans de nombreuses indications. C'est pourquoi il était supposé qu'elle permettrait d'abaisser à 50 % le taux de femmes ayant des douleurs au niveau de la zone d'épisiotomie (EN strictement supérieure à 3/10) à J7 du post-partum.

Avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 90 %, 124 patientes par groupe (soit 248 au total) ont été estimées nécessaires. Afin de garantir une puissance suffisante, 10 % de patientes ont été ajoutées, soit 272 patientes à randomiser.

2.4.2. Méthode de prise en compte des données manquantes

En cas d'absence du critère de jugement principal, celui-ci a été imputé par le cas de figure le plus défavorable, c'est-à-dire une valeur sur l'échelle numérique strictement supérieure à 3/10. Une seconde analyse d'imputation des données manquantes par imputation multiple a également été réalisée pour vérifier la concordance des résultats obtenus.

2.4.3. Analyses statistiques

L'ensemble des analyses statistiques réalisées ont été prédéfinies dans le *study protocol* de l'étude [Annexe 6.2]. L'analyse principale a été réalisée en intention de traiter. Une analyse sur la population *per protocol*, excluant les patientes avec déviation majeure au protocole, a également été réalisée.

- Critère principal :

Le pourcentage de patientes ayant une EN strictement supérieure à 3 a été comparé entre les groupes (ropivacaïne *versus* placebo) à J7 par un modèle logistique mixte afin de prendre en compte l'effet groupe et la parité en effets fixes et le centre en effet aléatoire.

- Critères secondaires :

L'EN à H12, H24, H48, M3 et M6 a été comparée entre les 2 groupes par un modèle linéaire mixte afin de prendre en compte les critères de stratification. La consommation d'antalgiques, par classe, entre H2 et H12, H12 et H24, H24 et H48, H48 et J7, à M3 et à M6 a été comparée entre les groupes par un test du Chi2. La qualité de vie (SF36), la sexualité (FSFI) et la dépression (EPDS) à J7, M3 et M6 ont été comparées entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle à effet aléatoire pour les mesures répétées permettant de prendre en compte la variabilité intra et interindividuelle. L'effet groupe et l'effet temps ont également été estimés. La proportion de patientes présentant des douleurs neuropathiques (DN4 simplifié $\geq 3/7$) a été comparée entre les groupes par un test du Chi2.

2.5. Mise en place de l'étude

2.5.1. Financement de l'étude

L'étude ROPISIO a été entièrement financée par l'Appel d'Offre Interne (AOI) du CHD Vendée en 2016. L'investigateur principal de l'étude est le Dr Guillaume DUCARME (chef du service de Gynécologie-Obstétrique du CHD Vendée) et le principal investigateur associé est le Pr Norbert WINER (chef du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de Nantes).

2.5.2. Aspect administratifs réglementaires

Le protocole, la lettre d'information et le formulaire de consentement de l'étude ROPISIO ont été soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes (CPP) d'Angers d'une part (avis favorable initial émis le 17/01/2017) et à l'ANSM d'autre part (avis favorable émis le 14/04/2017, n° d'autorisation : 2016-002786-62).

Un enregistrement de l'étude sur *ClinicalTrials.gov* a été réalisé le 21 mars 2017 afin de permettre la publication des résultats dans une revue de qualité. Le protocole de l'étude a été publié dans la revue *TRIALS* [Annexe 6.2].

2.5.3. Participation réelle de la doctorante

J'ai dans un premier temps rédigé le protocole ayant permis l'obtention de l'AOI sous la supervision de mon directeur de thèse. J'ai assisté aux réunions d'amélioration et de finalisation de ce protocole avec les membres de la Direction de la Recherche Clinique (DRC) du CHD Vendée concernés par le protocole (chef de projet, biostatisticiens et attaché de recherche clinique).

Après obtention du financement de l'étude, j'ai aidé à la préparation du manuscrit pour soumission au CPP puis à l'ANSM et répondu à toutes les interrogations émises par les comités. J'ai également rédigé le *study protocol* de l'étude qui a été publié dans la revue *TRIALS* [Annexe 6.2].

J'ai ensuite participé aux réunions de mise en place du protocole dans les deux centres participants. J'ai réalisé plusieurs inclusions de patientes dans le protocole lors de mes gardes obstétricales. Enfin, j'ai analysé les résultats en collaboration avec la biostatisticienne de l'étude.

3. RESULTATS

3.1. Inclusion des patientes et suivi

Entre le 24 octobre 2017 et le 29 avril 2020, 13 521 femmes ont accouché par les voies naturelles dans les deux centres (8 146 au CHU de Nantes et 5 375 au CHD Vendée). Sur l'ensemble de ces accouchements, 992 épisiotomies ont été réalisées pour besoin médical (443 au CHU de Nantes et 549 au CHD Vendée). Le taux d'épisiotomies dans ces deux maternités est donc de 7,3 %. Sur les 992 patientes chez qui une épisiotomie a été réalisée, 475 présentaient des critères de non inclusion et 4 ont été exclues pour raisons techniques (impossibilité de randomisation informatique). Pour 241 patientes, l'inclusion n'a pas été réalisée du fait d'une activité intense en salle de naissance, de l'absence d'information préalable ou d'un refus de l'étude.

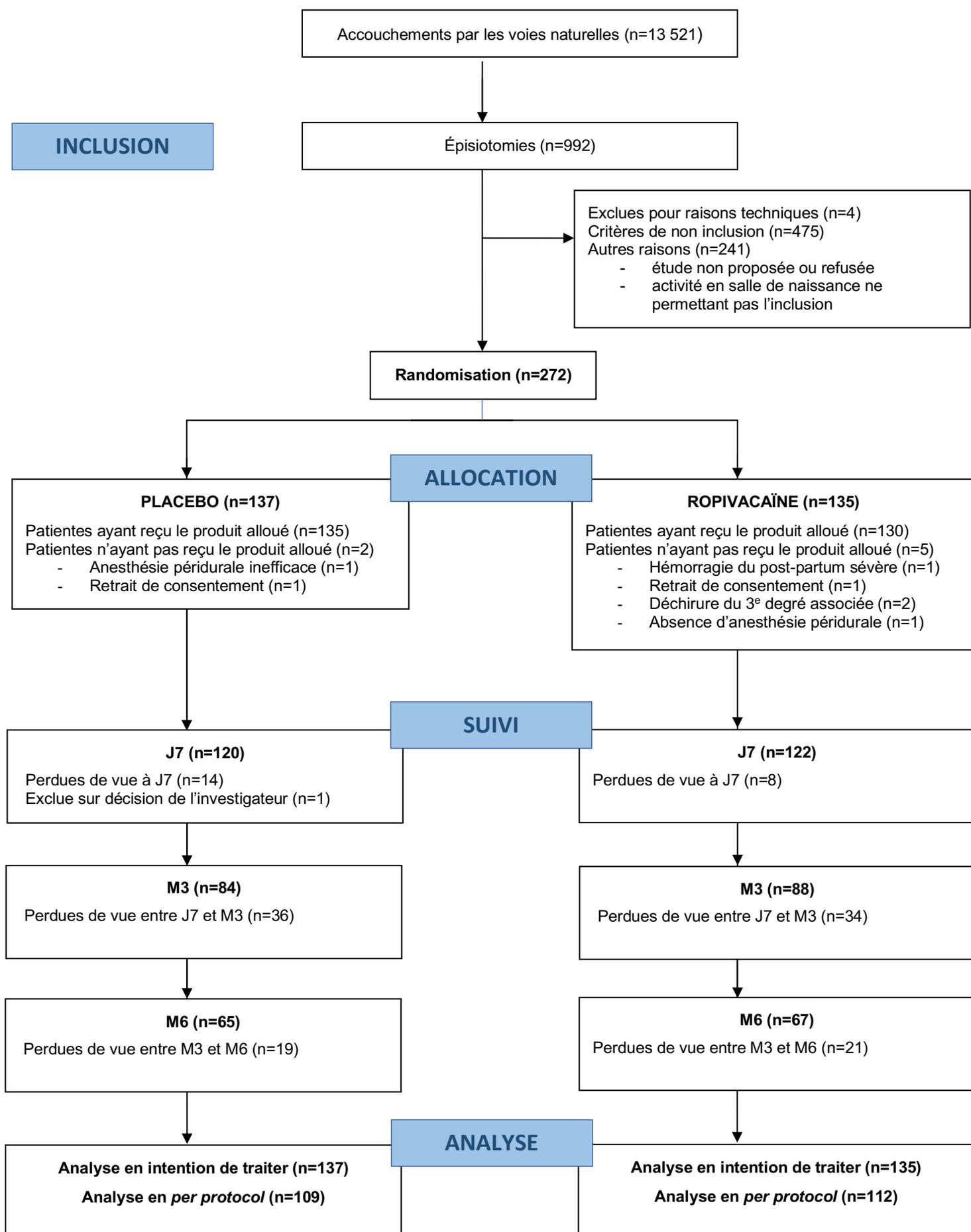
Au total, 272 patientes ont été randomisées (163 au CHU de Nantes et 109 au CHD Vendée) dont 137 dans le bras placebo et 135 dans le bras ropivacaïne. L'ensemble de ces patientes a été pris en compte dans l'analyse de données en intention de traiter. Suite à la randomisation, 7 patientes n'ont pas reçu le traitement alloué. Deux patientes ont retiré leur consentement avant l'injection du produit. L'anesthésie péridurale était inefficace ou absente pour 2 patientes chez qui l'injection d'anesthésiant local était nécessaire pour la réalisation de la suture périnéale. Une hémorragie sévère du post-partum a nécessité une prise en charge immédiate. La découverte de déchirures périnéales du 3^e degré associées à l'épisiotomie chez deux patientes a empêché l'injection du produit alloué. Par ailleurs, l'intégralité du produit (20 mL) n'a pas été administré chez 4 patientes, par choix de l'opérateur, en raison de conditions locales non favorables (œdème périnéal, varices, petite taille de l'épisiotomie). L'injection a été réalisée par voie intraveineuse chez une patiente, ce qui a conduit à une levée d'aveugle (bras placebo). Une femme a reçu un coffret par erreur (coffret n°35 au lieu du coffret n°34) : suite à la levée d'aveugle il s'est avéré que les 2 coffrets correspondaient au placebo. Il a donc été décidé de conserver les données dans l'analyse *per protocol*. Cependant, cette patiente n'a plus été suivie à sa sortie de la maternité sur décision de l'investigateur liée à l'erreur de coffret.

Aucune patiente n'a été perdue de vue entre son inclusion et le recueil de données à H48. A J7, 22 patientes (8,1 %) ont été perdues de vue malgré les relances, 14 dans le groupe placebo et 8 dans le groupe ropivacaïne. Au total, 109 patientes (79,6 %) ont été incluses dans l'analyse en *per protocol* sur les 137 randomisées dans le bras placebo. En effet, 5 ont été exclues pour injections non complètes, 2 pour injections non réalisées, 19 pour données manquantes à J7 et 2 pour inclusions à tort (toxicomanie). Dans le groupe ropivacaïne, 112 patientes (83 %) ont été analysées en *per protocol*. Seize patientes n'ont pas été analysées pour données manquantes à J7, 5 pour injection non réalisée et 2 pour inclusions à tort (toxicomanie).

A M3, 36 patientes ont été perdues de vue dans le groupe placebo et 34 dans le groupe ropivacaïne. Puis à M6, 19 patientes dans le groupe placebo et 21 dans le groupe ropivacaïne.

L'ensemble de ces données est résumé dans le *flow-chart* suivant [Figure 1].

Figure 1 : Flow-chart : inclusion, randomisation, traitement et suivi des patientes au cours de l'étude.



3.2. Caractéristiques de la population de l'étude

Les caractéristiques des patientes incluses dans l'étude sont détaillées dans le tableau 1. Aucune différence significative entre les groupes n'a été retrouvée à l'inclusion. L'âge moyen était de 30 ans et l'IMC des patientes était normal ($23 \pm 4,1$). Les patientes étaient en grande majorité primipares (80,5 %), et près de la moitié des multipares (45 %) avaient un antécédent d'épisiotomie lors d'un accouchement précédent. Il a également été retrouvé dans leur passé obstétrical, 11 antécédents de naissance instrumentale (4 %) et 2 déchirures périnéales sévères (0,7 %).

L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 40 ± 1 SA suite à un travail spontané pour 79,8 % des femmes. La durée du travail ($9,2 \pm 4,6$ heures) et des efforts expulsifs (33 ± 18 minutes) étaient classiques, ainsi que les pertes sanguines (260 ± 250 mL). Vingt-cinq hémorragies du post-partum ont été rapportées, réparties équitablement entre les deux groupes (13 dans le groupe placebo et 12 dans le groupe ropivacaïne). Les nouveau-nés pesaient en moyenne $3,4 \pm 0,4$ kg avec un périmètre céphalique de $34,4 \pm 1,4$ cm.

Plus de la moitié des naissances (53,3 %) ont nécessité une extraction instrumentale : 69 par forceps (47,6 %), 25 par spatules (17,2 %) et 51 par ventouses (35,2 %). La suture de l'épisiotomie et l'injection du produit ont été réalisées en majorité (56,6 %) par un médecin, interne dans 34,9 % des cas et sénior pour 21,7 % des cas. La technique employée était majoritairement celle en 3 plans séparés (80,2 %), le reste des épisiotomies ayant été suturées avec la technique « un fil, un nœud » (19,8 %).

Dans les deux premiers jours du post-partum, il a été décrit des hématomes périnéaux chez 22 patientes (14 dans le groupe placebo et 8 dans le groupe ropivacaïne) et un œdème périnéal chez 14 mères (7 dans le groupe placebo et 7 dans le groupe ropivacaïne). De plus, 5 patientes ont développé des hémorroïdes de grade 3 (4 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe ropivacaïne). Deux patientes du groupe placebo ont décrit des coccygodynies et une patiente de ce groupe a également rapporté des douleurs urétrales significatives. D'autres douleurs pouvant entraîner une majoration de la consommation d'antalgiques ont été rapportées dans le groupe placebo : sciatique (n = 1), dorsalgie (n = 1) et céphalées (n = 3). Dans le groupe ropivacaïne, seules des céphalées ont été décrites par une patiente.

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion.

	PLACEBO (n = 137/272)	ROPIVACAINE (n = 135/272)
Âge (années), moy. (SD)	30.3 (4.6)	30.0 (4.5)
IMC , moy. (SD)	23.1 (4.2)	23.0 (4)
Origine ethnique		
Caucasienne, No./Total (%)	122 (89.7)	124 (91.9)
Africaine, No./Total (%)	9 (6.6)	5 (3.7)
Autre, No./Total (%)	4 (3.7)	6 (4.5)
Tabagisme , No./Total (%)	19 (13.9)	24 (17.8)
Primipare , No./Total (%)	111 (81)	108 (80)
Multipare (>1 accouchement), No./Total (%)	26 (19)	27 (20)
ATCD d'épisiotomie, No./Total des multipares (%)	12 (46)	12 (44)
Durée des efforts expulsifs (minutes), moy. (SD)	32.1 (18)	34.1 (19.4)
Naissance instrumentale , No./Total (%)	71 (51.8)	75 (55.6)
Forceps, No./Total des extractions (%)	35 (49.3)	34 (45.9)
Spatules, No./Total des extractions (%)	16 (22.5)	9 (12.2)
Ventouses, No./Total des extractions (%)	20 (28.2)	32 (42.7)
Poids du nouveau-né (kg), moy. (SD)	3.4 (0.4)	3.4 (0.4)
Allaitement maternel , No./Total (%)	83 (60.6)	80 (59.3)
Type de suture de l'épisiotomie		
Technique « un fil un nœud », No./Total (%)	24 (18.3)	28 (21.2)
Technique en 3 plans séparés, No./Total (%)	107 (81.7)	104 (78.8)
Statut de l'opérateur		
Interne, No./Total (%)	51 (37.2)	44 (32.6)
Sénior, No./Total (%)	25 (18.2)	34 (25.2)
Sage-femme, No./Total (%)	61 (44.5)	57 (42.2)

Abréviations : *IMC* indice de masse corporel ; *ATCD* antécédents.

3.3. Évaluation de la douleur

3.3.1. Critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude était de comparer le taux de patientes ayant une EN strictement supérieure à 3 pour les douleurs périnéales, à J7 du post-partum, entre les patientes ayant bénéficié d'une infiltration périnéale de ropivacaïne 75 mg et celles ayant reçu une injection de placebo (NaCl 0.9 %) suite à une épisiotomie.

Dans notre population en intention de traiter, 137 patientes ont été randomisées dans le groupe placebo (dont 115 réponses dans un délai conforme, soit 83,9 %) et 135 ont été randomisées dans le groupe ropivacaïne (dont 114 réponses dans un délai conforme, soit 84,4 %). Le nombre de patientes présentant des douleurs (EN > 3) était équivalent entre le groupe placebo (35 patientes, soit 30,4 %) et le groupe ropivacaïne (39 patientes, soit 34,2 %), $p = 0,63$. Cette analyse du « p » était réalisée avec une imputation des données manquantes par le cas de figure le plus défavorable (EN > 3) et une stratification sur le centre et la parité. La seconde analyse avec imputation multiple des données manquantes retrouve une non significativité concordante ($p = 0,33$).

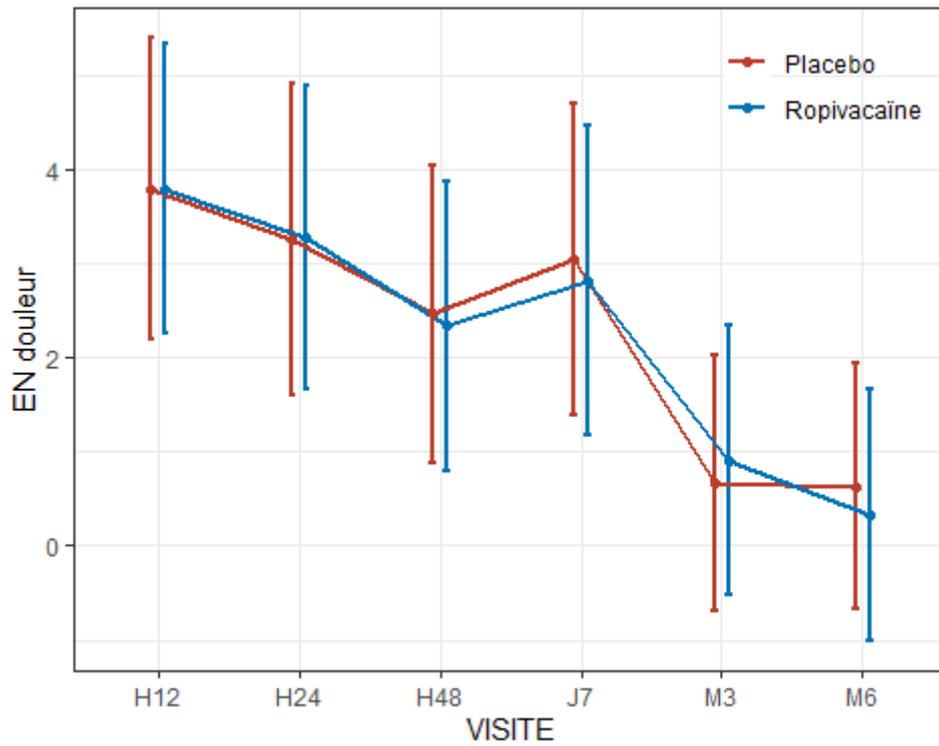
Ce résultat est également en accord avec l'analyse en *per protocol* comparant 109 patientes du groupe placebo avec 112 patientes du groupe ropivacaïne. Cette analyse retrouvait 34 patientes douloureuses dans le groupe placebo (31,2 %) et 38 dans le groupe ropivacaïne (33,9 %), $p = 0,58$.

3.3.2. Évolution de la douleur au cours du temps

Une diminution progressive des douleurs moyennes entre H12 et H48 a été observée au cours du temps [Figure 2]. De même, 55,9 % des femmes évaluaient leur douleur avec une EN supérieure à 3/10 à H12 (55,7 % dans le groupe placebo *versus* 56,2 % dans le groupe ropivacaïne), 47,9 % à H24 (47,3 % *versus* 48,6 % respectivement) et 28,8 % à H48 (24,5 % *versus* 33,3 %). A J7, on retrouvait un plateau avec 32,3 % des patientes présentant toujours des douleurs (30,4 % *versus* 34,2 %). A M3, seulement 4,7 % des patientes étaient toujours douloureuses (1,5 % *versus* 7,5 %) et 3,2 % à M6 (4,9 % *versus* 1,5 %).

Les douleurs périnéales des patientes ont significativement diminué lors des visites successives ($p < 0,001$). Les patientes ayant bénéficié d'une naissance instrumentale avaient des douleurs significativement plus intenses au cours du temps ($p = 0,02$). Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif de la parité sur la douleur en fonction du temps ($p = 0,20$).

Figure 2 : Douleurs moyennes estimées dans les 2 groupes à chaque visite.



Moyennes estimées à partir du modèle

VISITE	Placebo	Ropivacaine	Placebo - Ropivacaine
H12	3.79 [2.19 ; 5.4]	3.79 [2.25 ; 5.33]	0 [-0.51 ; 0.52]
H24	3.25 [1.6 ; 4.9]	3.28 [1.67 ; 4.88]	-0.03 [-0.52 ; 0.47]
H48	2.46 [0.88 ; 4.04]	2.34 [0.8 ; 3.88]	0.12 [-0.4 ; 0.64]
J7	3.04 [1.38 ; 4.69]	2.82 [1.17 ; 4.46]	0.22 [-0.27 ; 0.71]
M3	0.66 [-0.69 ; 2.01]	0.9 [-0.53 ; 2.33]	-0.24 [-0.83 ; 0.35]
M6	0.63 [-0.68 ; 1.93]	0.32 [-1.01 ; 1.65]	0.3 [-0.33 ; 0.94]

Tests des effets globaux

Variable	P value
Effet BRAS	0.70
Effet VISITE	<0.001
Effet PARITE	0.12
Effet Interaction BRAS:VISITE	0.72

3.3.3. Consommation d'antalgiques

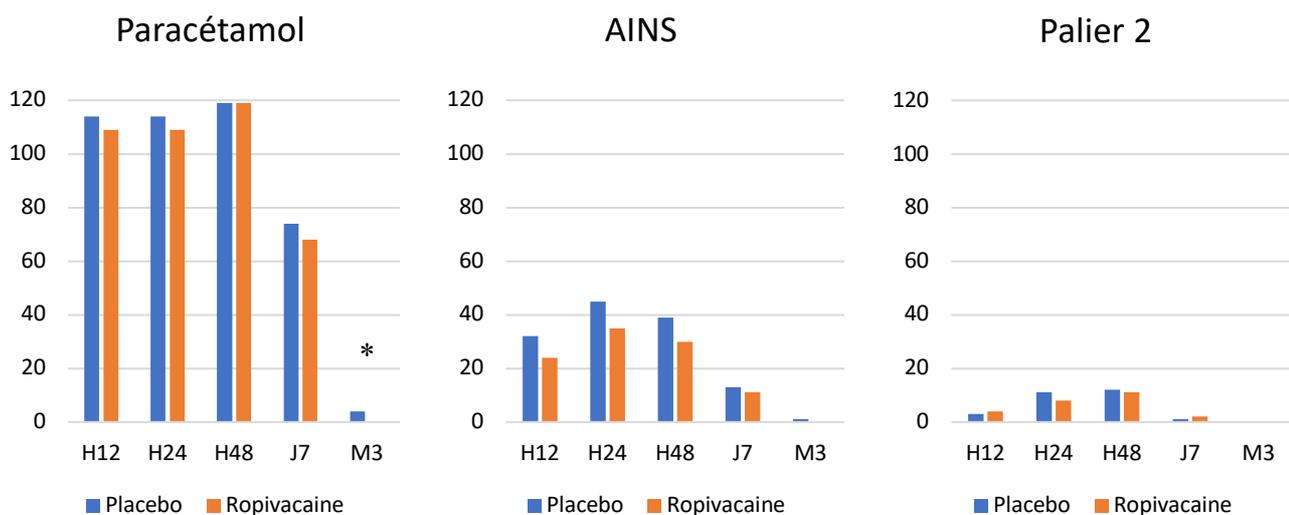
Une grande majorité de patientes ont eu recours au paracétamol, niveau 1 selon le protocole standardisé d'administration des antalgiques, à H12 (84,5 %, soit 84,4 % dans le groupe placebo *versus* 84,5 % dans le groupe ropivacaïne, $p = 0,99$), à H24 (84,8 %, soit respectivement 84,4 % *versus* 85,2 %, $p = 0,87$) et à H48 (90,5 %, 88,1 % *versus* 93 %, $p = 0,18$) sans différence significative entre les groupes [Figure 3]. La prise d'AINS en complément, niveau 2 d'antalgie, a été nécessaire pour 21,2 % des femmes à H12 (23,7 % *versus* 18,6 %, $p = 0,31$), 30,4 % à H24 (33,3 % *versus* 27,3 % $p = 0,29$) et 26,2 % à H48 (28,9 % *versus* 23,4 %, $p = 0,31$). Le niveau 3, comprenant l'ajout d'un antalgique de palier 2, a été administré à 2,7 % des femmes (2,2 % *versus* 3,1 %) à H12, 7,2% à H24 (8,1 % *versus* 6,2 %) et 8,7% à H48 (8,9 % *versus* 8,6 %). Les effectifs étant trop faibles pour ce niveau, l'évaluation d'un « p » n'a pu être réalisée.

Entre H48 et J7, plus de la moitié des femmes utilisaient toujours du paracétamol pour leurs douleurs périnéales (62,7 % dans le groupe placebo *versus* 55,7 % dans le groupe ropivacaïne, $p = 0,27$). Dix pourcent d'entre elles ont également pris un AINS et 1,2 % un antalgique de palier 2.

A M3, 5,6 % des patientes du groupe placebo prenaient toujours du paracétamol, aucune dans le groupe ropivacaïne ($p = 0,03$). Une seule patiente du groupe placebo a rapporté l'utilisation d'AINS, et aucune n'a pris d'antalgique de palier 2.

A M6, aucune patiente n'a rapporté de prise d'antalgique pour la douleur périnéale.

Figure 3 : Évaluation de la consommation d'antalgiques à H12, H24, H48, J7 et M3 du post-partum.



3.3.4. Description de la douleur

A J7, 74 patientes étaient toujours douloureuses (EN > 3) dont 35 dans le groupe placebo (dont 10 avec DN4 positif) et 39 dans le groupe ropivacaïne (dont 8 avec DN4 positif). Ces données sont peu interprétables puisque le DN4 ne s'utilise que dans les douleurs chroniques (> 3 mois).

A M3, la patiente présentant toujours des douleurs dans le groupe placebo (EN = 4) avait un DN4 négatif. Dans le groupe ropivacaïne, 6 patientes présentaient toujours des douleurs (EN = 5 (n = 3) ; EN = 6 (n = 2) et EN = 10), dont 3 décrites comme neuropathiques (DN4 positif).

A M6, 3 patientes étaient douloureuses dans le groupe placebo dont 2 présentant des douleurs neuropathiques (EN = 7 et EN = 4) et une nociceptive (EN = 6). Une patiente était douloureuse dans le groupe ropivacaïne (EN = 7, DN4 positif).

3.4. Évaluation de la sexualité et des troubles de l'humeur

Une amélioration progressive du score de sexualité FSFI global (sur 36 points) a été décrite : score $6,8 \pm 2,1$ dans le groupe placebo *versus* $7,5 \pm 2,1$ dans le groupe ropivacaïne à J7, $21,6 \pm 2,3$ *versus* $21,7 \pm 2,2$ à M3 puis $23,8 \pm 2,4$ *versus* $25,7 \pm 2,4$ à M6 [Tableau 2]. Une proportion élevée de dysfonction sexuelle a été retrouvée (97,4 % à J7, 63,2 % à M3 et 42,7 % à M6). Il n'y avait pas de différence significative dans les 6 sous-groupes du FSFI au cours du temps.

Les patientes incluses dans le groupe ropivacaïne avaient un score global EPDS significativement plus élevé que dans le groupe placebo ($p = 0,02$). Cependant, cette différence s'est avérée non significative sur la dépression du post-partum (score $\geq 11/30$) entre le groupe ropivacaïne (31,3 % à J7, 21,6 % à M3 et 22,4 % à M6) et le groupe placebo (27,1 % à J7, 6,6 % à M3 et 15,5 % à M6), $p=0,49$ [Tableau 2].

3.5. Évaluation de la qualité de vie générale

L'évaluation de la qualité de vie à l'aide du questionnaire SF36 a retrouvé une différence significative entre les deux groupes uniquement dans la catégorie « limitations dues à l'état émotionnel » en faveur du groupe placebo ($p = 0,04$) [Figure 4]. Par ailleurs, il existait un effet visite significatif ($p < 0,001$) tendant à l'amélioration de la qualité de vie dans toutes les sous-catégories au cours des visites, sauf pour « l'état de santé général » qui restait relativement stable. De même, il existait un effet parité significatif pour les « limitations dues à l'état émotionnel » en faveur des multipares ($+14,6 \pm 11,1/100$, $p = 0,01$).

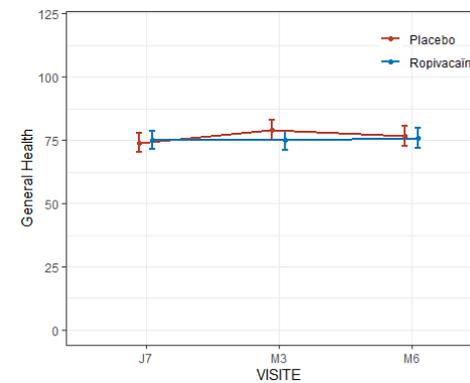
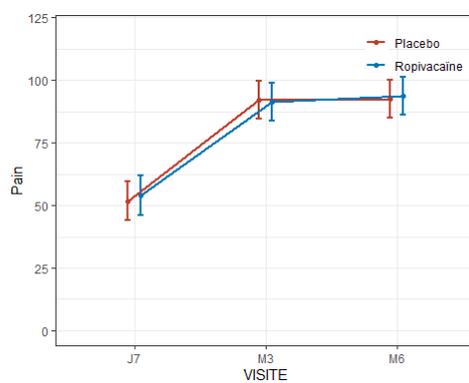
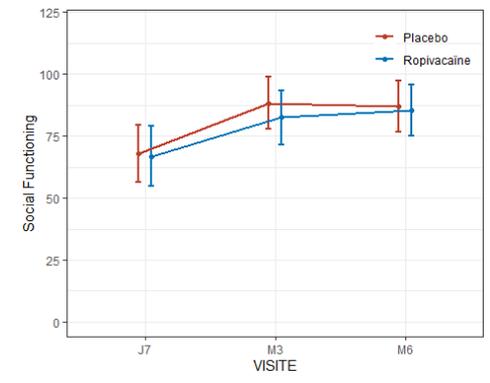
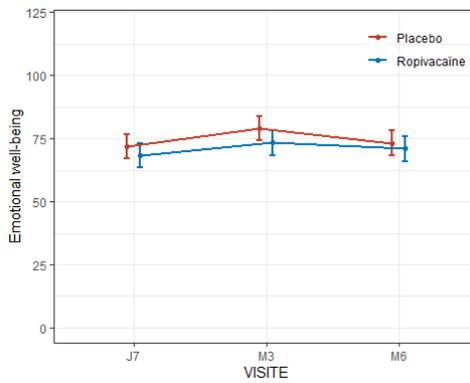
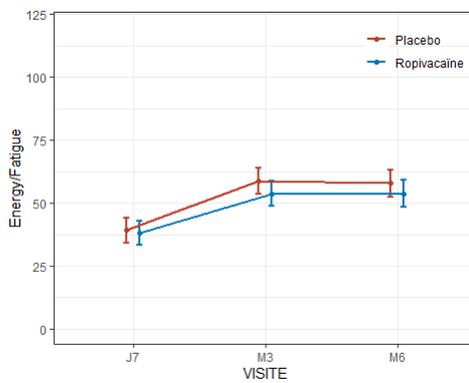
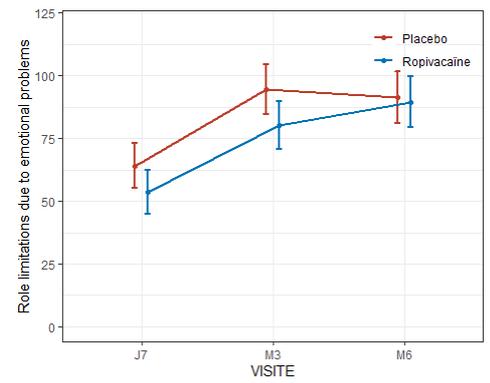
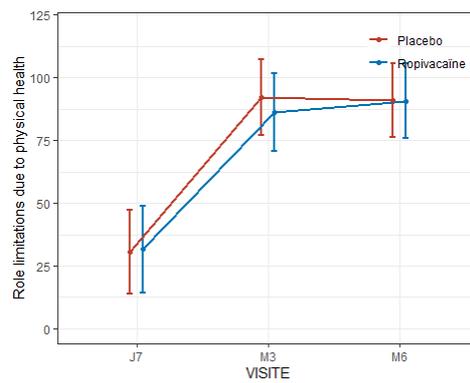
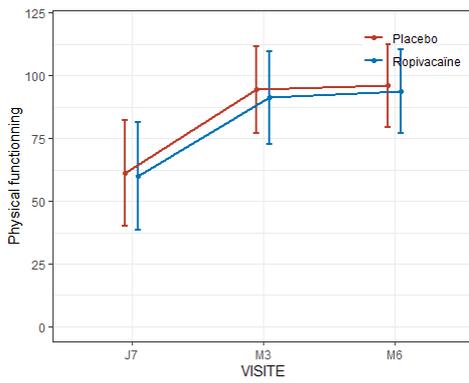
Tableau 2 : Évaluation de la sexualité et de l'humeur à J7, M3 et M6 du post-partum.

	J7 du post-partum		M3 du post-partum		M6 du post-partum		P value**
	PLACEBO	ROPIVACAINE	PLACEBO	ROPIVACAINE	PLACEBO	ROPIVACAINE	
	Moy. (SD)*	Moy. (SD)*	Moy. (SD)*	Moy. (SD)*	Moy. (SD)*	Moy. (SD)*	
Questionnaire de Sexualité FSFI							
	(N = 94)	(N = 98)	(N = 63)	(N = 76)	(N = 58)	(N = 59)	
Score total (/36)	6.8 (2.1)	7.5 (2.1)	21.6 (2.3)	21.7 (2.2)	23.8 (2.4)	25.6 (2.4)	0.35
Désir (/6)	2.1 (0.3)	2.2 (0.3)	3.5 (0.3)	3.4 (0.3)	3.5 (0.3)	3.6 (0.3)	0.94
Excitation (/6)	0.6 (0.4)	0.7 (0.4)	3.4 (0.5)	3.4 (0.4)	3.8 (0.5)	4.1 (0.5)	0.63
Lubrification (/6)	0.4 (0.4)	0.7 (0.4)	3.7 (0.5)	3.8 (0.5)	4.2 (0.5)	4.4 (0.5)	0.3
Orgasme (/6)	0.4 (0.4)	0.7 (0.4)	3.1 (0.5)	3.5 (0.5)	3.7 (0.5)	4.1 (0.5)	0.08
Satisfaction (/6)	2.3 (0.4)	2.4 (0.4)	4 (0.4)	4.1 (0.4)	4.3 (0.4)	4.6 (0.5)	0.3
Douleur (/6)	0.3 (0.4)	0.7 (0.4)	3.3 (0.5)	3 (0.5)	4 (0.5)	4.5 (0.5)	0.29
Dysfonction sexuelle (score < 26), No./Total (%)	94 (97.9 %)	96 (97 %)	39 (63.9 %)	47 (62.7 %)	27 (46.6 %)	23 (39.0 %)	0.65
Questionnaire de trouble de l'humeur EPDS							
	(N = 97)	(N = 100)	(N = 61)	(N = 75)	(N = 58)	(N = 59)	
Score total (/30)	6.5 (1.4)	7.4 (1.3)	3.5 (1.5)	6.2 (1.4)	4.7 (1.5)	5.9 (1.5)	0.02
Dépression (score > 10), No./Total (%)	26 (27.1 %)	31 (31.3 %)	4 (6.6 %)	16 (21.6 %)	9 (15.5 %)	13 (22.4 %)	0.49

*Moyennes estimées à partir du modèle linéaire mixte tenant compte en effets fixes du BRAS, de la VISITE, de la PARITE et d'une interaction BRAS*VISITE, et d'un effet aléatoire sur le patient et sur le centre.

**Effet du bras de randomisation calculé à partir du modèle.

Figure 4 : Évaluation de la qualité de vie à J7, M3 et M6 du post-partum à l'aide du questionnaire SF-36.



4. DISCUSSION

4.1. Principaux résultats

L'étude ROPISIO n'a pas permis de mettre en évidence une diminution significative des douleurs grâce à l'infiltration périnéale de ropivacaïne suite à la réalisation d'une épisiotomie. Cet anesthésique local semblait pourtant être le plus prometteur de ceux qui ont été étudiés dans cette indication [32,34,35]. Ces études avaient retrouvé une efficacité à court terme significative de la ropivacaïne sur les douleurs (évaluées par une EN ou une EVA) en comparaison avec l'absence d'infiltration [35] ou un autre anesthésique local [32,34]. A l'inverse, dans l'étude de Schinkel et al. [33], en concordance avec la nôtre, il n'existait pas de différence significative entre l'infiltration de ropivacaïne, de lidocaïne et de sérum physiologique.

Nos résultats diffèrent de ceux décrits dans la littérature concernant les douleurs exprimées par les patientes après une épisiotomie. En effet, la proportion de patientes douloureuses à H24 (47,9 %) est éloignée des 87 % à 97 % prévisibles [6,44]. De même, nous pouvions estimer que le taux de patientes douloureuses à J7 serait d'environ 70 % [8,9,43], nous en avons comptabilisé seulement 32,3 %. A long terme, nous avons retrouvé des douleurs significatives chez 3,2 % des femmes quand le taux attendu était de 12,8 % [11].

Les études sur lesquelles nous nous étions basés pour évaluer le taux de patientes douloureuses étaient observationnelles. Il n'y avait pas de traitement à l'essai visant à diminuer les douleurs comme dans l'étude ROPISIO. Nous pensons que ces scores de douleurs inférieurs à ceux attendus peuvent être expliqués en partie par l'effet placebo. Cet effet correspond à une amélioration réellement induite par un traitement dénué d'action pharmacologique administré en vue de réduire les douleurs. Afin de connaître l'ampleur de cet effet placebo, l'addition d'un groupe témoin de femmes n'ayant reçu aucune infiltration aurait pu être envisagé. Cet ajout aurait facilité la comparaison des résultats obtenus en termes de douleur ressentie avec les études descriptives de symptômes après épisiotomie. Cependant, il n'aurait eu aucune incidence sur l'objectif principal de cette étude qui était d'étudier l'intérêt de l'infiltration de ropivacaïne. Cette hypothèse est concordante avec l'étude de Sillou et al. [35] qui compare l'infiltration de ropivacaïne avec une absence d'infiltration suite à une épisiotomie. Dans cette étude, les résultats obtenus dans le groupe ropivacaïne (EN $2,8 \pm 0,4$ à H12 et $2,6 \pm 0,4$ à H24) sont proches de ceux observés dans notre population ayant reçu la ropivacaïne ou le placebo. Les résultats dans le bras sans infiltration (EN $5,2 \pm 0,4$ à H12 et $4,3 \pm 0,4$ à H24) sont significativement plus élevés, comme ceux des études observationnelles.

On peut également supposer que la mise en place d'un protocole d'antalgie strict, associé à un suivi rapproché des douleurs périnéales chez ces femmes, a permis de réduire la douleur ressentie. Il s'agit de l'effet Hawthorne, basé sur le simple fait que d'être pris en considération par le personnel soignant induit une réduction du symptôme douloureux exprimé [45].

Une autre explication avancée par Schinkel et al. [33] et Khan et Lilford [46] est l'effet bénéfique induit par l'œdème périnéal lié à l'infiltration elle-même. En effet, cette dernière équipe a comparé trois conditions chez des patientes ayant eu une épisiotomie : anesthésie péridurale sans infiltration ; anesthésie péridurale et infiltration par du sérum physiologique ; absence d'anesthésie péridurale et infiltration par 15 mL de la lignocaïne 0,5 %. Les seuils douloureux observés à H24 sur une échelle EVA étaient respectivement de 4,6 ; 3,6 et 4 ($p < 0,001$ entre le groupe sans infiltration et les 2 autres groupes). Cette tendance se confirmant à H48 : 3,2 ; 2,5 et 2,8.

Enfin, l'échelle utilisée (EN) et le seuil choisi (strictement supérieur à 3/10) peuvent différer selon les études. Par exemple, l'utilisation d'une échelle à 4 points (0 = aucune douleur, 3 = douleur sévère) [44], ou d'une EVA a été retrouvée dans de précédentes études. L'EVA et l'EN sont les techniques d'évaluation les plus largement employées et recommandées pour l'étude des méthodes visant à réduire les douleurs [47]. Ces échelles sont en effet fiables et reproductibles malgré la subjectivité liée à l'évaluation de la douleur. Le seuil choisi nous paraît pertinent car c'est celui à partir duquel une prise en charge de la douleur est indiquée selon la Haute Autorité de Santé (HAS) [48]. Il a été précédemment utilisé dans des études évaluant l'intérêt de l'infiltration d'anesthésiants locaux après épisiotomies [32]. Cependant, dans la plupart des études, les patientes étaient considérées comme douloureuses si l'EN ou l'EVA était supérieure à 0 [6,43].

Nous pouvons également noter qu'un nombre plus important de patientes du groupe placebo ont rapporté des douleurs pelvi-périnéales autres que celles liées à l'épisiotomie (hémorroïdes, coccygodynies, douleurs urétrales) ainsi que des douleurs situées à distance de cette zone (sciatique, dorsalgie et céphalées). En outre, le nombre d'hématomes périnéaux est majoritaire dans le groupe placebo. Cette répartition différente entre les deux groupes, malgré la randomisation, semble impacter une proportion faible de notre population et ne pas être suffisant pour expliquer à lui seul l'absence d'effet observé.

Par ailleurs, la douleur ressentie par les patientes du groupe ropivacaïne aurait pu être surévaluée à cause d'une majoration de la prévalence de dépression du post-partum dans ce groupe. En effet, les scores obtenus sur l'échelle EPDS sont plus élevés significativement dans le groupe ropivacaïne. Toutefois, le taux de dépression du post-partum (score > 10) ne sont pas significativement différents.

Nous avons retrouvé une proportion importante de patientes présentant des dysfonctions sexuelles. Ce résultat est en accord avec ceux de Dogan et al. [12] qui retrouvait un score FSFI significativement inférieur chez les patientes ayant reçu une épisiotomie comparativement à celles n'ayant pas accouché ou ayant accouché par césarienne. Ces résultats sont concordants avec le taux de 58 % de femmes rapportant des dyspareunies superficielles à 3 mois du post-partum [49].

4.2. Forces et limites de l'étude

4.2.1. Forces

La principale force de l'étude ROPISIO est son design prospectif, contrôlé, randomisé, en double aveugle, bicentrique. Il s'agit de la première étude prenant en compte la douleur post-épisiotomie à court, moyen et long terme après infiltration. De plus, cette étude évalue globalement les douleurs post-épisiotomie en caractérisant le type de douleur tout en recherchant le retentissement de ces douleurs sur la sexualité, la qualité de vie générale et l'humeur. La standardisation du protocole antalgique en post-partum a permis de s'affranchir de différences de prises en charge potentiellement appliquées dans les centres.

4.2.2. Limites

Une proportion non négligeable de patientes (n = 241) n'a pas été incluse du fait d'une absence de proposition de l'étude, d'une activité intense en salle de naissance empêchant la randomisation ou d'un refus de participer. Cela est en partie dû à la difficulté de réaliser un rappel d'informations sur l'étude, la signature du consentement, la randomisation et la préparation du produit alloué, avant l'infiltration périnéale puis la suture de l'épisiotomie. Il n'était pas possible de prévoir *a priori* quelles patientes allaient recevoir une épisiotomie lors de l'accouchement. Ceci a impliqué l'information de l'ensemble des patientes accouchant dans l'une de nos maternités lors du 8^e ou 9^e mois, alors qu'elles ne se sentaient pas visées par l'étude à ce moment-là. Un rappel d'informations juste après l'accouchement et l'épisiotomie était donc nécessaire bien qu'il soit difficile pour la patiente de recevoir des renseignements à cet instant. Cette proportion de patientes n'ayant pas été incluse peut potentiellement limiter la généralisation de l'étude à la population générale. Cependant, les caractéristiques des patientes randomisées correspondent à celles de la population générale de patientes bénéficiant d'une épisiotomie dans nos maternités. En effet, nous retrouvons par exemple un fort taux de primiparité (80,5 %) et d'extractions instrumentales (53,3 %). Par ailleurs, le taux de 7,3 % d'épisiotomies est concordant avec la politique « restrictive » de réalisation de ce geste obstétrical.

Dans cette étude, nous avons seulement recherché si les douleurs persistantes étaient neuropathiques ou non, à l'aide du questionnaire DN4. Dans l'idéal, un examen clinique approfondi des patientes chez qui une douleur significative persistait aurait pu permettre de discriminer différentes étiologies décrites dans la littérature : névromes, névralgies pudendales ou clunéales, syndromes myofasciaux, sensibilisation pelvienne, syndrome régional pelvien complexe (algodystrophie pelvi-périnéale), syndrome de la jonction thoraco-lombaire [50].

5. CONCLUSION

Il est important de poursuivre l'effort de recherche visant à mieux comprendre et réduire les douleurs aiguës et chroniques du post-partum. En effet, elles touchent un nombre très important de femmes et sont souvent sous-évaluées. L'infiltration périméale de ropivacaïne dans les berges de l'épisiotomie ne semble pas être la meilleure alternative pour réduire les douleurs périméales. Il ne nous paraît pas raisonnable, considérant l'absence d'effet de l'infiltration de ropivacaïne dès H12, de réaliser de nouveau un essai évaluant l'efficacité de cet anesthésiant local dans cet indication. Les résultats non significatifs obtenus ne semblent pas liés à un défaut de puissance par manque d'effectif. En effet, la différence observée est tellement faible qu'il serait peu probable de retrouver un bénéfice à l'infiltration de ropivacaïne, même en augmentant drastiquement le nombre de patientes. Cependant, l'infiltration en elle-même pourrait avoir un effet bénéfique sur ces douleurs périméales, que ce soit grâce à la distension des tissus par le produit injecté ou bien par effet placebo.

6. ANNEXES

6.1. Références

- [1] Kettle C, Hills RK, Ismail KM. Continuous versus interrupted sutures for repair of episiotomy or second degree tears. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
- [2] Boujenah J, Tigaizin A, Fermaut M, Murtada R, Benbara A, Benchimol M, et al. Is episiotomy worthwhile to prevent obstetric anal sphincter injury during operative vaginal delivery in nulliparous women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;232:60–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.014>.
- [3] Ducarme G, Pizzoferrato AC, de Tayrac R, Schantz C, Thubert T, Le Ray C, et al. Perineal prevention and protection in obstetrics: CNGOF clinical practice guidelines. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48:455–60. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.12.002>.
- [4] WHO recommendation on episiotomy policy n.d. <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/care-during-childbirth/care-during-labour-2nd-stage/who-recommendation-episiotomy-policy-0> (accessed December 28, 2020).
- [5] Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000081.pub3>.
- [6] Macarthur AJ, Macarthur C. Incidence, severity, and determinants of perineal pain after vaginal delivery: A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1199–204. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.02.064>.
- [7] Klein MC, Gauthier RJ, Robbins JM, Kaczorowski J, Jorgensen SH, Franco ED, et al. Relationship of episiotomy to perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:591–8.
- [8] Declercq E, Cunningham DK, Johnson C, Sakala C. Mothers' Reports of Postpartum Pain Associated with Vaginal and Cesarean Deliveries: Results of a National Survey. *Birth* 2008;35:16–24. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2007.00207.x>.
- [9] Manresa M, Pereda A, Bataller E, Terre-Rull C, Ismail KM, Webb SS. Incidence of perineal pain and dyspareunia following spontaneous vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecology J* 2019;30:853–68. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-03894-0>.
- [10] Persico G, Vergani P, Cestaro C, Grandolfo M, Nespoli A. Assessment of postpartum perineal pain after vaginal delivery: prevalence, severity and determinants. A prospective observational study. *Minerva Ginecol* 2013;65:669–78.
- [11] Turmo M, Echevarria M, Rubio P, Almeida C. Development of chronic pain after episiotomy. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2015;62:436–42. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2014.10.008>.
- [12] Doğan B, Gün İ, Özdamar Ö, Yılmaz A, Muççu M. Long-term impacts of vaginal birth with mediolateral episiotomy on sexual and pelvic dysfunction and perineal pain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:457–60. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1174998>.
- [13] Kettle C, Dowswell T, Ismail KM. Continuous and interrupted suturing techniques for repair of episiotomy or second-degree tears. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000947. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000947.pub3>.
- [14] Marty N, Verspyck E. [Perineal tears and episiotomy: Surgical procedure - CNGOF perineal prevention and protection in obstetrics guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.024>.

- [15] Nonacs R, Cohen LS. Postpartum mood disorders: diagnosis and treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 2:34–40.
- [16] Shorey S, Chee CYI, Ng ED, Chan YH, Tam WWS, Chong YS. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;104:235–48. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.001>.
- [17] Bijl RC, Freeman LM, Weijenborg PT, Middeldorp JM, Dahan A, van Dorp ELA. A retrospective study on persistent pain after childbirth in the Netherlands. *J Pain Res* 2016;9:1–8. <https://doi.org/10.2147/JPR.S96850>.
- [18] Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain* 2008;140:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.011>.
- [19] Gaudet C, Wen SW, Walker MC. Chronic perinatal pain as a risk factor for postpartum depression symptoms in Canadian women. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique* 2013;104:e375–387. <https://doi.org/10.17269/cjph.104.4029>.
- [20] Kaya L, Çiğdem Z. The relationship between mode of delivery and postpartum depression. *J Educ Health Promot* 2019;8:5. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_97_18.
- [21] Faisal-Cury A, Menezes P. Type of delivery is not associated with maternal depression. *Arch Womens Ment Health* 2019;22. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0923-1>.
- [22] Gommesen D, Nøhr E, Qvist N, Rasch V. Obstetric perineal tears, sexual function and dyspareunia among primiparous women 12 months postpartum: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e032368. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032368>.
- [23] Martínez-Galiano JM, Hernández-Martínez A, Rodríguez-Almagro J, Delgado-Rodríguez M. Quality of Life of Women after Giving Birth: Associated Factors Related with the Birth Process. *J Clin Med* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8030324>.
- [24] Sun X, Yokoyama M, Mizobuchi S, Kaku R, Nakatsuka H, Takahashi T, et al. The effects of pretreatment with lidocaine or bupivacaine on the spatial and temporal expression of c-Fos protein in the spinal cord caused by plantar incision in the rat. *Anesth Analg* 2004;98:1093–8, table of contents.
- [25] Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of Incisional Pain. *Anesthesiol Clin N Am* 2005;23:1–20. <https://doi.org/10.1016/j.atc.2004.11.009>.
- [26] Gordon SM, Brahim JS, Dubner R, McCullagh LM, Sang C, Dionne RA. Attenuation of pain in a randomized trial by suppression of peripheral nociceptive activity in the immediate postoperative period. *Anesth Analg* 2002;95:1351–7, table of contents.
- [27] Jebeles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL, Kissin I. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain* 1991;47:305–8.
- [28] Aasbø V, Thuen A, Raeder J. Improved long-lasting postoperative analgesia, recovery function and patient satisfaction after inguinal hernia repair with inguinal field block compared with general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:674–8.
- [29] Brunat G. Posterior perineal block with ropivacaine 0.75% for pain control during and after hemorrhoidectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:228–32. <https://doi.org/10.1053/rapm.2003.50132>.
- [30] Athanasiou S, Hadzillia S, Pitsouni E, Kastanias S, Douskos A, Valsamidis D, et al. Intraoperative local infiltration with ropivacaine 0.5% in women undergoing vaginal hysterectomy and pelvic floor repair: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;236:154–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.016>.

- [31] Liang M, Chen Y, Zhu W, Zhou D. Efficacy and safety of different doses of ropivacaine for laparoscopy-assisted infiltration analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized control trial. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e22540. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022540>.
- [32] Gutton C, Bellefleur J-P, Puppo S, Brunet J, Antonini F, Leone M, et al. Lidocaine versus ropivacaine for perineal infiltration post-episiotomy. *Int J Gynecol Obstet* 2013;122:33–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.01.028>.
- [33] Schinkel N, Colbus L, Soltner C, Parot-Schinkel E, Naar L, Fournié A, et al. Perineal infiltration with lidocaine 1%, ropivacaine 0.75%, or placebo for episiotomy repair in parturients who received epidural labor analgesia: a double-blind randomized study. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:293–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2009.11.005>.
- [34] Deshpande JP, Saundattikar GY. Lignocaine Versus Ropivacaine Infiltration for Postpartum Perineal Pain. *Anesth Essays Res* 2017;11:300–3. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.177191>.
- [35] Sillou S, Carbonnel M, N’Doko S, Dhonneur G, Uzan M, Poncelet C. Douleur périnéale du post-partum : intérêt de l’infiltration locale de ropivacaine. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2009;38:510–5. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2009.03.008>.
- [36] Corkill A, Lavender T, Walkinshaw SA, Alfirevic Z. Reducing postnatal pain from perineal tears by using lignocaine gel: a double-blind randomized trial. *Birth Berkeley Calif* 2001;28:22–7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-536x.2001.00022.x>.
- [37] Hedayati H, Parsons J, Crowther CA. Topically applied anaesthetics for treating perineal pain after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004223. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004223.pub2>.
- [38] Seventer R, Vos C, Meerding W, Mear I, Gal M, Bouhassira D. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. *Eur J Pain* 2010;14:58–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.01.005>.
- [39] Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1013–23.
- [40] Wylomanski S, Bouquin R, Philippe H-J, Poulin Y, Hanf M, Dréno B, et al. Psychometric properties of the French Female Sexual Function Index (FSFI). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2014;23:2079–87. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0652-5>.
- [41] Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31:1–20. <https://doi.org/10.1080/00926230590475206>.
- [42] Teissedre F, Chabrol H. [A study of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) on 859 mothers: detection of mothers at risk for postpartum depression]. *L’Encéphale* 2004;30:376–81.
- [43] Karbanova J, Rusavy Z, Betincova L, Jansova M, Necasalova P, Kalis V. Clinical evaluation of early postpartum pain and healing outcomes after mediolateral versus lateral episiotomy. *Int J Gynecol Obstet* 2014;127:152–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.05.025>.
- [44] Andrews V, Thakar R, Sultan AH, Jones PW. Evaluation of postpartum perineal pain and dyspareunia—A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:152–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.06.005>.
- [45] Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ* 2015;351:h4672. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4672>.

- [46] Khan GQ, Lilford RJ. Wound pain may be reduced by prior infiltration of the episiotomy site after delivery under epidural analgesia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 1987;94:341–4. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1987.tb03102.x>.
- [47] Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:1073–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016>.
- [48] Haute Autorité de Santé. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur. 2020.
- [49] Barrett G, Pendry E, Peacock J, Victor C, Thakar R, Manyonda I. Women’s Sexuality After Childbirth: A Pilot Study. *Arch Sex Behav* 1999;28:179–91. <https://doi.org/10.1023/A:1018771906780>.
- [50] Cardaillac C, Delga B, Thubert T, Labat J-J, Levesque A, Winer N, et al. Description and classification of postpartum chronic pain: A multicentric prospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020:101769. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101769>.

6.2. Study protocol ROPISIO – TRIALS

Cardaillac *et al. Trials* (2020) 21:522
<https://doi.org/10.1186/s13063-020-04423-x>

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access

Ropivacaine 75 mg versus placebo in perineal infiltration for analgesic efficacy at mid- and long-term for episiotomy repair in postpartum women – the ROPISIO study: a two-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trials



Claire Cardaillac^{1,2}, Stéphane Ploteau^{1,2}, Aurélie Le Thuaut³, Vincent Dochez¹, Norbert Winer¹ and Guillaume Ducarme^{4*} 

Abstract

Background: Perineal pain due to episiotomy is commonly reported and can be severe enough to disturb the mother–infant dyad during the postpartum period. Its incidence at day 7 postpartum varies from 63% to 74%. Recent studies have investigated the analgesic efficacy of perineal infiltration of ropivacaine after episiotomy but have only focused on the immediate postpartum period (at 24 and 48 h after birth). Large, adequately powered, multicenter, randomized controlled trials are required to evaluate the impact of ropivacaine infiltration on perineal pain and mid- and long-term quality of life before the widespread use of ropivacaine to prevent perineal pain after episiotomy can be recommended.

Methods/design: The ROPISIO study is a two-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial being conducted in La Roche sur Yon and Nantes, France. It will involve 272 women with vaginal singleton delivery and mediolateral episiotomy at term (≥ 37 weeks). Perineal infiltration (ropivacaine 75 mg or placebo) will be administered just after vaginal birth and before episiotomy repair. The primary outcome will be the analgesic efficacy at day 7 postpartum (midterm), defined by the Numeric Pain Rating Scale (NPRS) strictly superior to 3/10 on the perineal repair area. Secondary outcomes will be the analgesic efficacy (NPRS) and the impact of pain on daily behavior, on the quality of life (36-item Short Form Health Survey), on the occurrence of symptoms of postpartum depression (Edinburgh Postnatal Depression Scale), and on sexual health (Female Sexual Function Index) at 3 and 6 months (long-term) using validated online questionnaires. This study will have 90% power to show approximately 30% relative risk reduction in the incidence of perineal pain at day 7, from 70.0% to 50.0%.

(Continued on next page)

* Correspondence: g.ducarme@gmail.com

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier Départemental, 85000 La Roche sur Yon, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

Discussion: Ropivacaine is a promising candidate drug, inexpensive, and easy to administer, and it would be suitable to include in the routine management of deliveries in labor ward. This study will investigate if perineal ropivacaine infiltration just after birth can reduce mid- and long-term postpartum pain and increase quality of life in women with mediolateral episiotomy.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, [NCT03084549](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03084549). Registered on 14 April 2017.

Keywords: Perineal pain, Episiotomy, Ropivacaine, Local infiltration

Background

Episiotomy is a surgical enlargement of the vaginal orifice performed with scissors and requires sutures to be repaired [1]. The midwife or the obstetrician can perform an episiotomy to facilitate childbirth in case of severe fetal heart rate anomaly, and it is occasionally conducted to prevent obstetric anal sphincter injury in vaginal delivery [2]. Considering all maternal consequences of episiotomy, its routine use has been questioned, and restrictive episiotomy policies are recommended by clinical practice guidelines [3]. Despite this restrictive policy, episiotomy is still a common surgical procedure [4].

Perineal pain is a common consequence of episiotomy and affects up to 97% of women on day 1 postpartum [5, 6] and up to 70% of women at days 7 to 10 postpartum [7–9], and it may persist until at least 5 months postpartum [10, 11]. Pain after the perineal wound (apart from episiotomy) is also reported but less studied because of the high variability of the localization and the depth of the tear. Postpartum perineal pain may have a negative maternal impact, can affect the quality of life of the mother, and may be severe enough to disturb the postpartum period and the mother–infant dyad [5, 6]. Symptoms of postpartum depression affect 10–15% of women [12, 13]. An association between persistent perineal pain and symptoms of postpartum depression has been identified by several studies [14, 15]. After adjustment for covariates, an increased risk for depression was shown at 4–6 weeks and 6 months among women who had perineal pain compared with those without perineal pain [16]. In this prospective study, pain at 3–5 days postpartum was a predictor of symptoms of postpartum depression at 3 months [16]. Moreover, a dyspareunia rate of approximately 25% was observed in women who had an episiotomy [17]. Sexual disorders in women with postpartum perineal pain have previously been reported [10, 18, 19]. In addition, a clinical study showed that 12.8% of the women who underwent episiotomy presented with chronic perineal pain at 5 months, which was related to obstetric and postpartum factors (i.e., perineal pain in the first 48 h) [11].

Obstetric analgesia after a vaginal delivery received less attention than pain during labor or after a cesarean

delivery. Epidural analgesia allows episiotomy to be performed without additional anesthesia. Therefore, local anesthetic injection at the time of the episiotomy may be necessary, even for women with epidural analgesia. Anesthetic perineal infiltration is the subcutaneous muscular aponeurotic space or serosal injection of analgesic drug next to the surgical site. Its effectiveness is based on the widest possible diffusion of the product and on the blocking of the most distal nerve endings [20]. The main property of local anesthetic drugs is to temporarily block pain message transmission from nociceptive terminations. Locally injected into an operative scar, the action of anesthetic drugs exceeds this framework. Local anesthetic drugs have an anti-inflammatory effect that limits self-maintenance of pain in peripheral lesions. Furthermore, clinical studies confirm that local anesthetic infiltration, even in a single postoperative injection, is beneficial over a period that exceeds the product's persistence at the site of administration. Another prospective randomized study concerning groin hernia surgery showed that local anesthesia was superior to regional or general anesthesia in decreasing postoperative complications, duration of surgery and anesthesia, length of postoperative hospital stay, and time to normal activity [21]. For inguinal hernia repair, preoperative inguinal infiltration of ropivacaine provides benefits for patients in terms of faster recovery, less pain, better mobilization, and higher satisfaction throughout the first 7 days postoperatively [22]. For tonsillectomy under general anesthesia, preoperative infiltration of tonsils with bupivacaine showed that almost no constant pain occurred in the bupivacaine group at 5 days postoperatively compared with normal saline serum, and the difference in pain intensity was present even on the tenth postoperative day [23].

Ropivacaine is a drug already used in clinical practice for the treatment of acute pain in adults. For example, during childbirth (continuous or bolus epidural infusion), parietal infiltration or peripheral nerve blocks have been reported to be associated with a high rate of decreased pain [24]. Ropivacaine is an anesthetic with longer duration than lidocaine [25]. A complication of infiltration techniques is the systemic toxicity of local anesthetics. This results from large doses of anesthetic administration

or from an injection into a space with important systemic resorption. In both cases, this can be prevented with knowledge of the products and injection sites and observing usual precautions when injecting a local anesthetic.

Three studies have already studied the analgesic efficacy of ropivacaine in perineal infiltration after episiotomy [26–28]. Gutton et al. [26] found a significant decrease of pain measured using a visual analogue scale (VAS) at 24 h in a cohort of 102 women in the ropivacaine group (3; 95% CI, 1.5 to 4) versus lidocaine group (4; 95% CI, 2 to 6) ($p = 0.004$). Moreover, the proportion of patients with a VAS ≤ 4 was significantly higher in the ropivacaine group (70.6% versus 43.1%; $p = 0.009$). These results remained at 48 h. In an unblinded study, Sillou et al. [28] compared the injection of ropivacaine in the margin of the episiotomy ($n = 31$) with the absence of infiltration ($n = 31$). The pain evaluated by NPRS was significantly lower in the ropivacaine group at hour 4 (H4) (1.9 ± 0.3 versus 3.6 ± 0.5 ; $p = 0.006$), H8 (3.3 ± 0.4 versus 5.2 ± 0.4 ; $p = 0.003$), H12 (2.8 ± 0.4 versus 5.2 ± 0.4 ; $p = 0.0001$), and H24 (2.6 ± 0.4 versus 4.3 ± 0.4 ; $p = 0.006$). However, in a cohort of 154 women, Schinkel et al. [27] compared the injection of ropivacaine versus lidocaine versus normal saline serum and did not find differences at 24 h in terms of time to first oral analgesic request (13.9 h versus 17.0 h versus 16.6 h; $p = 0.104$), proportion of patients who did not request oral analgesics (35% versus 54% versus 53%; $p = 0.09$), and VAS score (ropivacaine 16.8 ± 11.6 ; lidocaine 12.4 ± 9.7 ; saline 16.2 ± 11.5 ; $P = 0.08$). These studies focused on 24 and 48 h after childbirth, and no analysis of the mid- and long-term pain levels, dyspareunia, or depression occurrence was conducted. If the mother has less pain at midterm (7–10 days postpartum), it could increase mother–infant interaction and bonding.

Mediolateral episiotomies in the early and midterm postpartum period are associated with perineal pain. Both theoretical arguments and results of previous studies indicate that ropivacaine has promise in the prevention of perineal pain. Nevertheless, there are not enough well-conducted studies to reach any definitive conclusion. We therefore designed the present randomized controlled trial (Study of the Analgesic Effect of the Perineal Infiltration of Ropivacaine 0.75% versus Placebo in Post-episiotomy Perineal Pain [ROPISIO]). This study is a superiority study of ropivacaine 75 mg versus placebo in perineal infiltration for women receiving episiotomy. The primary endpoint is analgesic efficacy at day 7 (D7) postpartum (midterm) measured with the Numeric Pain Rating Scale (NPRS). The patients will be recruited at two centers.

Methods/design

Aim, design, and setting

The aim of this study is to compare the analgesic effect of a perineal infiltration of ropivacaine after vaginal

delivery with mediolateral episiotomy versus placebo in a two-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The outcomes are the at short-term, midterm, and long-term impacts of perineal infiltration of ropivacaine 75 mg on perineal pain after vaginal birth and mediolateral episiotomy for medical indications on different symptoms. The specific outcomes are as follows:

- Primary outcome: midterm perineal pain at day 7 postpartum measured with the NPRS strictly superior to 3/10 on the perineal repair area
- Secondary outcomes:
 - Short-term postpartum perineal pain (at 12, 24, and 48 h) and long-term perineal pain (at 3 and 6 months) using the NPRS
 - The use of analgesic for perineal pain between H2 and H12, H12 and H24, H24 and H48, H48 and D7, and month 3 (M3) and M6 postpartum
 - The impact of pain on daily behavior with a scale of pain repercussions on daily behavior at D7, M3, and M6 postpartum
 - The type of persistent pain at D7, M3, and M6 postpartum with the simplified *Douleur Neuropathique 4* (DN4) questionnaire at D7, M3, and M6
 - The impact of perineal pain on the quality of life using the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) at D7, M3, and M6 postpartum
 - The impact of perineal pain on the occurrence of symptoms of postpartum depression using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) at D7, M3, and M6 postpartum
 - The impact of perineal pain on female sexual health using the Female Sexual Function Index (FSFI) at D7, M3, and M6 postpartum

The ROPISIO study is a two-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in two tertiary centers (one general hospital and one university hospital) designed to test the hypothesis that ropivacaine perineal infiltration after mediolateral episiotomy will reduce postpartum pain in the midterm and long term and increase quality of life. Figure 1 shows an adapted version of the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) figure for the ROPISIO trial.

Study population

Information on the trial will be provided to patients without planned cesarean section by obstetricians and midwives during the eighth month of pregnancy in La Roche sur Yon and Nantes, France, maternity hospitals. At the latest, this information will be given to women

	STUDY PERIOD									
	Enrolment		Allocation	Post-allocation						Close out
TIMEPOINTS (days)	M-2	D0 (Birth)	D0 (Before episiotomy repair)	H12	H24	H48	D7 Online	M3 Online	M6 Online	
ENROLMENT:										
Eligibility screen	X									
Medical history	X									
Informed consent	X	X								
Randomization										
INTERVENTIONS										
Ropivacaine / Placebo perineal infiltration			X							
ASSESSMENTS										
ENS				X	X	X	X	X	X	
Analgesic drugs				X	X	X	X	X	X	
Quality of life questionnaire (SF-36)							X	X	X	
Symptoms of postpartum depression (EDPS)							X	X	X	
Sexual function (FSFI)							X	X	X	
Pain characteristic (DN4)							X	X	X	
Adverse events			X	X	X	X	X			
Analysis of study outcomes										x

Fig. 1 Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) figure. The figure shows the phases of the trial and data collection time points. *DN4* Douleur Neuropathique 4, *EPDS* Edinburgh Postnatal Depression Scale, *FSFI* Female Sexual Function Index, *SF-36* 36-Item Short Form Health Survey

when they arrive in the delivery room. They will then confirm their participation and provide informed written consent before delivery. All randomized patients will be included in the full analysis set (intention-to-treat basis).

To be randomized, patients should fulfill all of the following inclusion criteria: (1) age ≥ 18 years, (2) age at birth ≥ 37 weeks of gestation, (3) spontaneous vaginal delivery or operative vaginal delivery, (4) singleton pregnancy, (5) mediolateral episiotomy, (6) delivery under epidural anesthesia, (7) patient can be followed up during the 6-month study, and (8) patient can understand the protocol.

Exclusion criteria are as follows: (1) known allergy to local anesthetics, (2) opioid dependence, (3) chronic pelvic pain before pregnancy, (4) women deprived of liberty (trusteeship, guardianship), (5) liver or kidney diseases, (6) acute porphyria, (7) elective cesarean section, (8) third- and fourth-degree perineal tears, (9) multiple pregnancy, and (10) poor understanding of French language.

Randomization

The randomization will be centralized and stratified by center and parity and will be performed according to a 1:1 ratio. The randomization will be performed by non-varying size block. A computer-generated randomization

list will be carried out by a statistician before the study begins. Once a woman has been included through the filing of an electronic case report form (eCRF) directly via the internet (Clinsights software; Glassbeam, Santa Clara, CA, USA), she will retain her randomization number (if it has been assigned to her) even if she withdraws from the study or refuses randomization afterward.

Women will be randomized after episiotomy and before the beginning of the suture to receive either 75 mg of ropivacaine (Fresenius Kabi, Sèvres, France; marketing authorization number 3400957740832 [2009, RCP rev. 08/09/2016]) in a 20-ml syringe (10 ml of ropivacaine 7.5 mg/ml and 10 ml of normal saline) or 20 ml of placebo (normal saline; Fresenius Kabi, Sèvres, France; marketing authorization number 34009415 73941). The randomization list will be created by La Roche sur Yon Clinical Research Unit and transmitted to the pharmacy department of Nantes University Hospital, which will prepare the blinded products. Numbered and identically labeled boxes with the study number will be produced. Each box will contain a 20-ml vial of the study drug (ropivacaine or placebo according to the randomization number). The syringe will be prepared in a specific room outside the delivery room by a midwife or an anesthetist not directly involved in patient management. A label "ROPISIO Study" and the randomization number will be

located on the syringe without any information about the product (ropivacaine or placebo) inside. Then, the syringe will be given to the clinician who will be performing the suture of the episiotomy. Thus, the clinician and the mother will be blinded.

Study interventions

The intervention will consist of a perineal infiltration of a 20-ml blinded vial of the study drug (either 75 mg of ropivacaine or placebo, according to the randomization group) in the margins of the episiotomy. Careful aspiration before and during injection of the product should be performed to prevent intravascular injection. The entire contents of the 20-ml syringe will then be injected slowly at several points of infiltration. All planes will be infiltrated (vagina, muscle, and skin) before episiotomy repair. Infiltration will be performed by the midwife or the obstetrician who performed the episiotomy and who is experienced at performing episiotomy sutures.

Except for the content of the study drug vial, all aspects of management of the third stage of labor and early postpartum period will be identical in both study arms:

- All drugs usually used in labor ward are allowed in this study, including prophylactic intravenous injection of 5 IU of oxytocin at delivery to prevent postpartum hemorrhage.
- Installation of a catheter for epidural anesthesia with continuous epidural infusion of sufentanil 5 µg/ml, ropivacaine 0.75%, and physiological saline serum.
- A protocol for administration of analgesics will be carried out at the participating centers, namely:
 - Level 1 analgesia is proposed to the painful patient to H2 postpartum: paracetamol 1 g.
 - If the patient is still in pain at the end of 6 h, level 2 analgesia is proposed: paracetamol 1 g + ibuprofen 200 mg.
 - If the patient is still in pain after 6 h, level 3 analgesia is proposed: paracetamol 1 g + ibuprofen 200 mg + tramadol 50 mg.

A meeting will be organized in each maternity unit before the beginning of the study to verify the attendants' agreement and the understanding of the protocol and their proficiency in practicing the study procedures.

Study assessments

A summary of the study timeline and investigations is presented in Fig. 1. Randomized women are provided with a study calendar to assist them to prospectively record data relevant to the study questionnaires. Research staff members are trained in standardized administration of all study questionnaires and data collection

procedures. Midwives collecting data for the ROPISIO study during the postpartum period (H12, H24, H48, D7, M3, and M6) are blinded. Indeed, the patient medical record does not contain the result of the randomization.

Outcome measures

Primary outcome measure

The primary outcome is the analgesic efficacy of ropivacaine at day 7 postpartum (midterm) measured with the NPRS, strictly superior to 3/10 on the perineal repair area. The systematic use of NPRS will allow an objective measurement of perineal pain in the postpartum period. The NPRS is a simple instrument widely used to assess pain intensity [29]. The patients should rate their pain on a defined scale ranging from 0 to 10, where 0 is no pain and 10 is the worst pain imaginable. This scale has already been used in several studies that assessed perineal pain after episiotomy [28, 30].

Secondary outcomes

Short- and long-term analgesic effect

Perineal pain will be measured using the NPRS in the immediate postpartum period at H12, H24, and H48 by a midwife in the maternity ward. Perineal pain will also be measured using the NPRS at 3 months and 6 months using an online questionnaire.

Quality of life

The impact of perineal pain on quality of life will be assessed using the French version of the SF-36 with an online questionnaire at D7, M3, and M6 [31]. SF-36 is a validated and easy-to-administer self-report quality-of-life measure for routine monitoring and assessment-of-care outcomes in adult patients. The SF-36 consists of 36 questions related to eight areas about the last 4 weeks of the respondent's life: physical activity, life and relationships, pain, perceived health, vitality, mental limitations, physical condition, and mental health. Internal consistency reliability was 0.83 to 0.93 for the eight scales and 0.94 and 0.89, respectively, for the physical and mental component summary measures [32]. Each scale is directly transformed into a 0–100 scale on the assumption that each question carries equal weight. A lower score is associated with greater disability [33].

Pain characteristics

The pain characteristics will be assessed using the French version of the DN4 questionnaire with an online questionnaire at D7, M3, and M6 [34]. The simplified DN4 is a self-report questionnaire that can be useful in helping to diagnose neuropathic pain and consists of four questions and ten items. If the patient's score is greater than or equal to 4/7, the pain may be considered

as neuropathic [34, 35]. A cutoff score of 4 resulted in the highest percentage of correctly identified patients (86.0%), sensitivity (82.9%), and specificity (89.9%) of this ten-item questionnaire, including both sensory descriptors and sensory examination. The interrater reliability was confirmed by κ values ranging between 0.70 and 0.96 [35].

Sexual function

The impact of perineal pain on female sexual health will be assessed using the validated French version of the FSFI [36, 37] with an online questionnaire at D7, M3, and M6. This 19-item questionnaire is adapted for both sexually active and nonactive women and allows the assessment of different aspects of sexual function (desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction, and pain) over the past 4 weeks. The total score ranges between 2 and 36; higher scores are associated with a lower degree of female sexual dysfunction (FSD). A consensus seems to be found in the literature for values less than 23 to define FSD [36, 38]. A good reliability has been described for the French version with intraclass correlation coefficients superior to 0.75 and Cronbach's α coefficients superior to 0.8, similar to the original English version. Convergent validity was assessed as excellent (100%), and discriminant validity was satisfactory (89.5%) [36].

Postpartum symptoms of depression

The impact of perineal pain on mood will be assessed using the French version of the EPDS [39, 40] with an online questionnaire at D7, M3, and M6. The EPDS is a ten-item self-report scale, and the total score ranges between 0 and 30; higher scores are associated with more symptoms. EPDS has good sensitivity and specificity for identifying probable clinical postpartum depression in community samples [41] and a good reliability for internal consistency of the global scale (Cronbach's α , 0.76), and its short-term test-retest reliability is good (0.98) [40]. A score ≥ 12 on the EPDS was used as a measure of symptoms of maternal postpartum depression [42, 43].

Statistical analysis

Both intention-to-treat and per-protocol analyses will be conducted, following the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines for randomized controlled trials and will be conducted with the statistician and researchers blinded to group status. The two groups will be described for demographic characteristics and risk factors for perineal pain after episiotomy. The existence of a "ropivacaine effect" (i.e., a difference between the two groups for the primary outcome measure and the secondary outcome measures) will be analyzed. In case of missing data for the primary endpoint, two

types of imputation will be realized (multiple imputation and worst case imputation): NPRS strictly superior to 3/10 on the perineal repair area. The percentage of patients with an NPRS strictly superior to 3/10 on the perineal repair area at D7 will be compared between groups (ropivacaine versus placebo) by a mixed effects logistic model in order to take into consideration parity, center, and group as fixed effects. A sensitivity analysis will be performed to consider analgesic administration at H2 and D7. The analgesic consumption will be added in a fixed effects model. A generalized linear mixed regression approach will be used for three criteria: the impact of perineal pain on sexuality (FSFI), depression (EPDS), and quality of life (SF-36) at D7, M3, and M6. This analysis allows taking into account intraindividual and inter-individual variability. The group and temporal effects will thus be estimated.

Sample size

According to previous research [5, 8, 9], approximately 70% of patients experience perineal pain due to an episiotomy at D7 postpartum. To show a relative reduction of at least 30% in this incidence in the ropivacaine arm with 90% power at the 5% level of significance and a bilateral test, the study requires 124 women with episiotomy in each group. In order to ensure sufficient power in the event of participant dropout, an additional 10% will be recruited. Therefore, a total of 272 patients should be included in the study (136 in both groups).

Feasibility

The participating centers have worked together in previous trials. There are approximately 4000 births at Nantes hospital and 2500 births at La Roche sur Yon hospital yearly, 10% of which require episiotomy; therefore, recruiting 300 participants over 3 years is a reasonable target. Moreover, the participating centers belong to the GROG (*Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie*) national network.

Data management

The clinical research technician will complete data throughout the trial with Ennov Clinical software (Ennov, Paris, France) under the responsibility of each investigator. The eCRF for each woman will contain the following:

- One file completed by the clinical research technician concerning the maternal and obstetrical characteristics: woman's characteristics, course of the pregnancy, labor, and delivery
- One file completed by the clinical research technician about the postpartum events after leaving

the delivery room and the results of the NPRS in the immediate postpartum period at H12, H24, and H48

- Questionnaires on D7, at M3 and M6 postpartum, about perineal pain (NPRS), pain characteristic (DN4), quality of life (SF-36), sexual function (FSFI), and psychological status (EPDS) sent by the technician to the women by email and completed by the women in the electronic file. In case the patient does not answer the survey at D7, they will be called by phone at D10. An email will be sent 1 day before M3 and M6. In case the patient does not answer, 7 days afterward, a second reminder will be sent by email. Data on D7 can be collected until D10 for analysis. Data at M3 and M6 will be accepted until 15 days after M3 and M6.

During the research, all the patient data will be anonymized and provided by the investigator to the promoter. Patients' names and addresses will never appear in the eCRF. Only the first letter of the first name and the surname and the month and year of birth will be recorded with the randomization number. The email address will be collected by the medical team at the time of inclusion and will be registered in a specific database that will not be connected to the data accessible by the promoter. This enables to send to the patient a username and a keyword to connect at the research platform and complete the questionnaires online.

The data management and statistical aspects will be handled centrally by the La Roche sur Yon Hospital (Clinical Research Centre). Quality control will be conducted according to the standard operating procedures of the sponsor concerning trials in the investigational centers which comply with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practices. An independent data monitoring committee will control the quality and the safety of the trial procedures and the data collected, with regular visits and reports in each center by clinical research assistants. The standard operating procedures of the sponsor concerning trials (compliance with the defined research protocol, verification of all informed consent for included women, accuracy and the examination of the source documents and their comparison with the data reported in the eCRF, consistency of the data and the missing data) will be reviewed at each inspection in each center. A final report will be prepared for the funding body, and article will be prepared for publication with national and international dissemination.

In case of protocol amendments, the investigators will be informed by a newsletter and an email including all the specific modifications and the updated documents (e.g., protocol, patient information, and consent form). If several modifications are presented, a comparative table of the old and new document versions will be produced.

All the amendments will be carried out by the promoter in the clinical trial database. Only the study promoter will have access to the complete final trial dataset. At the end of the study, each investigator will receive a copy of the data from the women include in his center.

Safety considerations

As recommended for trials using drugs in France, a safety monitoring committee (SMC) composed of Nantes pharmacovigilance unit members will meet at minimum once per year to examine recruitment figures, baseline data, retention, and adverse events. The trial coordinator will report to the French Health Products Safety Agency (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament*; ANSM) within 72 h all suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs), including maternal death, myocardial infarction, seizure, or suspected drug reactions. In particular, in cases of strong suspicion of SUSARs related to investigational medicinal products, the blinding will be broken by the SMC if considered appropriate. The SMC will also inform the ANSM, the trial sponsor, and the chair of the ethics committee and is authorized to recommend to the scientific committee that the trial be stopped. In case of emergency (e.g., SUSARs), the blinding will be broken, and the midwife or the anesthetist who prepared the syringe (who is not directly involved in the patient management) will have to reveal the product contents in the syringe. In this case, the investigator must inform the trial coordinator as early as possible and will have to justify the purpose of unblinding.

Discussion

The ROPISIO study will assess the efficacy of ropivacaine infiltration to reduce perineal pain in the postpartum period at midterm and long term and increase in the quality of life. This analgesic management could improve the women's quality of life in the postpartum period (earlier mobilization, better interaction with the baby, decrease in analgesics used). In the long term, we expect a decrease in dyspareunia and a better overall quality of life for the women.

Most studies on analgesic management of pregnant patients focused on pain during labor or following a cesarean section. Perineal pain in association with an episiotomy has been much less studied and is often underestimated. Ropivacaine is a promising candidate drug, inexpensive and easy to administer, and infiltration with this analgesic could be added to the routine management of all women after episiotomy worldwide. The evidence currently available is too limited to justify its widespread use for perineal pain prevention in the postpartum period. This adequately powered, multicenter, randomized, placebo-controlled trial aims to determine

if the risk/benefit ratio favors the systematic use of ropivacaine after episiotomy to prevent postpartum perineal pain.

Trial status

Enrollment having started on 24 October 2017. As of 10 May 2020, all the 272 patients were included in the ROPISIO trial and the follow-up will last until October 2020. Three data safety and monitoring committees have confirmed the continuation of the study, in January 2018, February 2019 and March 2020 respectively. The current protocol version used for ROPISIO study is 8.0, dated 22 February 2019. Enrollment was completed in April 2020. The total duration of the trial will be 43 months, including 37 months of inclusion and 6 months of follow-up in the postpartum period (assessment of quality of life, pain characteristics, sexual function, and postpartum symptoms of depression).

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04423-x>.

Additional file 1. World Health Organization (WHO) Trial Registration Data Set.

Abbreviations

ANSM: French Health Products Safety Agency (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament*); DN4: *Douleur Neuropathique 4*; eCRF: Electronic case report form; NPRS: Numeric Pain Rating Scale; EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; FSD: Female sexual dysfunction; FSFI: Female Sexual Function Index; ROPISIO: Study of the Analgesic Effect of the Perineal Infiltration of Ropivacaine 0.75% versus Placebo in Post-episiotomy Perineal Pain; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SMC: Safety monitoring committee; SPIRIT: Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials; SUSAR: Suspected unexpected serious adverse reaction; VAS: Visual analogue scale

Acknowledgements

The authors thank the clinicians and midwives who participated in patient recruitment.

Authors' contributions

The authorship of this article follows the international recommendations for publication [45]. The authors will be the investigators, clinician, and biostatistician involved in the study conception and achievement. GD conceived the study, led study design and coordination, and commented on the manuscript. CC assisted with study design and drafted the manuscript. NW, VD, and SP were involved in conception and design of the study during several meetings and are local investigators in the participating centers. All authors of the manuscript are members or collaborators of the ROPISIO study group. ALT assisted with study design and in particular the development of study databases. CC and GD edited the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The ROPISIO trial is funded by the La Roche sur Yon Hospital under its clinical research hospital program. The funding source had no role in the study design, writing of the report, or the decision to submit the paper for publication.

Availability of data and materials

This article reports study protocols only; therefore, no data are reported or available.

Ethics approval and consent to participate

All participants will be told about the study, and written information will be given by the attending physician or midwife during the eighth month. Written consent will be obtained by the medical team in charge of the study before inclusion (attending physician or midwife). The study protocol and this consent procedure were approved by the Angers Committee Ouest II for the Protection of Research Subjects (Ethics Committee) on 17 January 2017 (EudraCT 2016-002786-62) and by the ANSM on 14 April 2017 (17-0057A-32). All participants will undergo the informed consent process using institutional review board-approved consent documents. The ROPISIO trial was sponsored by the La Roche sur Yon Hospital. This trial was registered with clinicaltrials.gov (NCT03084549) on 14 April 2017 and includes all items from the World Health Organization (WHO) Trial Registration Data Set ([supplementary attachment](#)) [44].

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Medicine, Nantes University Hospital, 44000 Nantes, France. ²Federative Pelvic Pain Centre, Nantes University Hospital, 44000 Nantes, France. ³Clinical Research Centre, Centre Hospitalier Départemental, 85000 La Roche sur Yon, France. ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier Départemental, 85000 La Roche sur Yon, France.

Received: 14 June 2019 Accepted: 16 May 2020

Published online: 12 June 2020

References

- Kettle C, Hills RK, Ismail KM. Continuous versus interrupted sutures for repair of episiotomy or second degree tears. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4: CD000947. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000947.pub2>.
- Boujenah J, Tigaizin A, Fermat M, Murtada R, Benbara A, Benchimol M, Pharisien I, Carbillon L. Is episiotomy worthwhile to prevent obstetric anal sphincter injury during operative vaginal delivery in nulliparous women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;232:60–4.
- Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD000081.
- Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R, Gartlehner G, Thorp J, Lohr KN. Outcomes of routine episiotomy: a systematic review. *JAMA.* 2005;293:2141–8.
- Macarthur AJ, Macarthur C. Incidence, severity, and determinants of perineal pain after vaginal delivery: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1199–204.
- Klein MC, Gauthier RJ, Robbins JM, Kaczorowski J, Jorgensen SH, Franco ED, Johnson B, Waghorn K, Gelfand MM, Guralnick MS. Relationship of episiotomy to perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:591–8.
- Manresa M, Pereda A, Bataller E, Terre-Rull C, Ismail KM, Webb SS. Incidence of perineal pain and dyspareunia following spontaneous vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2019;30:853–68.
- Karbanova J, Rusavy Z, Betincova L, Jansova M, Necesalova P, Kalis V. Clinical evaluation of early postpartum pain and healing outcomes after mediolateral versus lateral episiotomy. *Int J Gynecol Obstet.* 2014;127:152–6.
- Declercq E, Cunningham DK, Johnson C, Sakala C. Mothers' reports of postpartum pain associated with vaginal and cesarean deliveries: results of a national survey. *Birth.* 2008;35:16–24.
- Doğan B, Gün İ, Özdamar Ö, Yılmaz A, Muççu M. Long-term impacts of vaginal birth with mediolateral episiotomy on sexual and pelvic dysfunction and perineal pain. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:457–60.
- Turmo M, Echevarria M, Rubio P, Almeida C. Development of chronic pain after episiotomy. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2015;62:436–42.
- Eckerdal P, Georgakis MK, Kollia N, Wikström AK, Högberg U, Skalkidou A. Delineating the association between mode of delivery and postpartum depression symptoms: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:301–11.

13. Le Strat Y, Dubertret C, Le Foll B. Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. *J Affect Disord*. 2011;135:128–38.
14. Swenson CW, DePorre JA, Haefner JK, Berger MB, Fenner DE. Postpartum depression screening and pelvic floor symptoms among women referred to a specialty postpartum perineal clinic. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:335 e1–6.
15. Woolhouse H, Gartland D, Perlen S, Donath S, Brown SJ. Physical health after childbirth and maternal depression in the first 12 months post partum: results of an Australian nulliparous pregnancy cohort study. *Midwifery*. 2014;30:378–84.
16. Chang SR, Chen KH, Lee CN, Shyu MK, Lin MJ, Lin WA. Relationships between perineal pain and postpartum depressive symptoms: a prospective cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2016;59:68–78.
17. McDonald E, Gartland D, Small R, Brown S. Dyspareunia and childbirth: a prospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122:672–9.
18. Buhling KJ, Schmidt S, Robinson JN, Klapp C, Siebert G, Dudenhausen JW. Rate of dyspareunia after delivery in primiparae according to mode of delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124:42–6.
19. Signorello LB, Harlow BL, Chekos AK, Repke JT. Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma: a retrospective cohort study of primiparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:881–90.
20. Beaussier M, Benhamou D. Guide de l'analgésie par infiltration. Montpellier: Sauramps médical; 2000.
21. Nordin P, Zetterström H, Gunnarsson U, Nilsson E. Local, regional, or general anaesthesia in groin hernia repair: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2003;362:853–8.
22. Aasbø V, Thuen A, Raeder J. Improved long-lasting postoperative analgesia, recovery function and patient satisfaction after inguinal hernia repair with inguinal field block compared with general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:674–8.
23. Jeebles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL, Kissin I. The effect of pre- incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain*. 1991;47:305–8.
24. Eng HC, Ghosh SM, Chin KJ. Practical use of local anesthetics in regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:382–7.
25. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C. Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988;32:571–8.
26. Gutton C, Bellefleur JP, Puppo S, Brunet J, Antonini F, Leone M, Bretelle F. Lidocaine versus ropivacaine for perineal infiltration post-episiotomy. *Int J Gynecol Obstet*. 2013;122:33–6.
27. Schinkel N, Colbus L, Soltner C, Parot-Schinkel E, Naar L, Fournié A, Granry JC, Beydon L. Perineal infiltration with lidocaine 1%, ropivacaine 0.75%, or placebo for episiotomy repair in parturients who received epidural labor analgesia: a double-blind randomized study. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19:293–7.
28. Sillou S, Carbonnel M, N'Doko S, Dhonneur G, Uzan M, Poncelet C. Douleur périnéale du post-partum : intérêt de l'infiltration locale de ropivacaine. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2009;38:510–5.
29. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manag*. 2011;41:1073–93.
30. Selo-Ojeme DO, Okonkwo CA, Atuanya C, Ndukwu K. Single-knot versus multiple-knot technique of perineal repair: a randomised controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294:945–52.
31. Lepège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1013–23.
32. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE. Psychometric Evaluation of the SF-36® Health Survey in Medicare Managed Care. *Health Care Financ Rev*. 2004;25:5–25.
33. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473–83.
34. Seventer R, Vos C, Meerding W, Mear I, Gal M, Bouhassira D. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. *Eur J Pain*. 2010;14:58–63.
35. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29–36.
36. Wylomanski S, Bouquin R, Philippe HJ, Poulin Y, Hanf M, Dréno B, Rouzier R, Quéreux G. Psychometric properties of the French Female Sexual Function Index (FSFI). *Qual Life Res*. 2014;23:2079–87.
37. Rosen C, Brown J, Heiman S, Leib R. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26:191–208.
38. Aslan E, Beji NK, Gungor I, Kadioglu A, Dikencik BK. Prevalence and risk factors for low sexual function in women: a study of 1,009 women in an outpatient clinic of a university hospital in Istanbul. *J Sex Med*. 2008;5:2044–52.
39. Teissedre F, Chabrol H. A study of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) on 859 mothers: detection of mothers at risk for postpartum depression [in French]. *Encephale*. 2004;30:376–81.
40. Guedeny N, Fermanian J. Validation study of the French version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS): new results about use and psychometric properties. *Eur Psychiatry*. 1998;13:83–9.
41. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987;150:782–6.
42. Sword W, Kurtz Landy C, Thabane L, Watt S, Krueger P, Farine D, Foster G. Is mode of delivery associated with postpartum depression at 6 weeks: a prospective cohort study: mode of delivery and postpartum depression. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118:966–77.
43. Gaillard A, Le Strat Y, Mandelbrot L, Keïta H, Dubertret C. Predictors of postpartum depression: prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. *Psychiatry Res*. 2014;215:341–6.
44. Moja LP, Moschetti I, Nurbhai M, et al. Compliance of clinical trial registries with the World Health Organization minimum data set: a survey. *Trials*. 2009;10:56.
45. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med*. 1997;336:309–15.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



6.3. Lettre d'information et formulaire de consentement

LETTRÉ D'INFORMATION

ROPISIO

Étude de l'effet antalgique de l'infiltration périnéale de ropivacaïne 0.75% versus placebo dans la douleur périnéale post-épisiotomie : étude randomisée en double aveugle.

N° EudraCT : 2016-002786-62

Investigateur coordonnateur Nom : Dr. Guillaume DUCARME Adresse : Service de Gynécologie CHD Vendée Boulevard Stéphane Moreau 85925 La Roche sur Yon Cedex 9 Téléphone : 02 51 44 82 17 Fax : 02 51 44 62 98	Promoteur – Établissement responsable de la recherche et du traitement des données Nom : Unité de Recherche Clinique Adresse : CHD Vendée Boulevard Stéphane Moreau 85925 La Roche sur Yon Cedex 9 Téléphone : 02 51 44 65 72 Fax : 02 51 44 62 98
Délégué responsable de la protection des données du centre promoteur : Centre Hospitalier Départemental Vendée/ Département du système d'information Boulevard Stéphane Moreau - 85925 La Roche sur Yon Numéro de téléphone : 02 51 44 65 72 Mail : dpo@chd-vendee.fr	

Madame,

Vous avez été invitée à participer à une étude clinique appelée **ROPISIO**. Le CHD Vendée de La Roche sur Yon est le promoteur de cette étude, il en est responsable et en assure l'organisation.

Avant de décider de participer à cette étude, il est important pour vous d'en comprendre l'objectif ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire consciencieusement les informations suivantes, et d'en discuter avec vos proches. Si toutefois certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec le médecin ou la sage-femme qui vous propose l'étude. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez participer ou non à l'étude.

Si vous décidez de participer à cette recherche, on vous demandera de signer un formulaire de consentement. Cette signature confirmera que vous êtes d'accord pour participer à cette étude.

1- OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'épisiotomie (acte chirurgical consistant à ouvrir le périnée au moment de l'accouchement afin de laisser passer l'enfant) est un geste obstétrical courant (20 à 30% des accouchements par voie basse en 2016). Dans les suites de l'accouchement, les douleurs périnéales liées à l'épisiotomie sont fréquentes, environ 70% après 7 jours et 13% après 5 mois (douleurs persistantes).

La plupart des études portant sur la prise en charge de la douleur obstétricale des patientes se sont focalisées sur la douleur pendant le travail ou suite à une césarienne. Les douleurs périnéales liées à la réalisation d'une épisiotomie ont été beaucoup moins étudiées et souvent sous-évaluées.

Actuellement dans la pratique standard, lorsque les patientes ont bénéficié d'une anesthésie par péridurale lors de leur accouchement, il n'est pas utilisé d'anesthésique local supplémentaire avant la suture d'épisiotomie. Il est par ailleurs fréquemment observé des douleurs périnéales liées à l'épisiotomie dans les suites de l'accouchement.

Le CHD Vendée de la Roche sur Yon souhaiterait évaluer l'efficacité d'un anesthésique local, la Ropivacaïne, lorsque celle-ci est injectée localement juste avant la suture de l'épisiotomie afin de diminuer les douleurs périnéales dans les jours suivant votre accouchement.

L'objectif est de comparer les douleurs périnéales chez les patientes recevant ou non cet anesthésique local (Ropivacaïne) en plus de l'anesthésie par péridurale.

La Ropivacaïne a déjà été utilisée en infiltration locale et a montré son efficacité dans la réduction des douleurs post-opératoires dans de nombreuses indications chirurgicales. Ce produit à l'avantage d'être bien connu, bien toléré, et facile à administrer.

Deux études comparant la Ropivacaïne à d'autres anesthésiques locaux ont montré des résultats statistiquement significatifs sur la réduction de la douleur post-épisiotomie. Cependant ces études se sont focalisées sur les résultats à 24h et 48h après l'accouchement et n'ont pas recherché la persistance de cette anesthésie dans le temps.

L'objectif principal de l'étude ROPISIO est donc de comparer la douleur périnéale 7 jours après l'accouchement chez les patientes recevant une infiltration de Ropivacaïne par rapport aux patientes recevant une infiltration de placebo (sérum physiologique).

Il s'agit d'un essai clinique comparatif, randomisé contre placebo, en double aveugle.

- **Comparatif** car deux groupes de patientes sont comparés :

- les patientes recevant une injection de Ropivacaïne avant la suture
- les patientes recevant une injection de Sérum Physiologique (**ou Placebo**) avant la suture

- **Randomisé** : c'est-à-dire qu'un tirage au sort est réalisé afin de déterminer le groupe qui vous sera attribué.

- **Contre Placebo** :

Le Sérum Physiologique ou « placebo » est une solution qui n'a pas d'action médicamenteuse et notamment pas d'action anesthésique locale. Le sérum physiologique est donc utilisé ici pour mimer la prise en charge standard habituelle actuelle de la suture d'épisiotomie c'est-à-dire : sans anesthésique local.

Cependant, pour l'analyse de l'étude il est important que vous ne puissiez pas savoir le groupe dans lequel vous avez été tirée au sort afin de ne pas être influencée et ne pas fausser les résultats de l'étude, c'est pourquoi, une injection doit être réalisée dans les deux groupes. Le groupe comparateur recevra donc une injection de placebo.

- **En double aveugle** : c'est-à-dire que ni vous, ni la personne qui recueille vos données médicales ne seront au courant du groupe dans lequel vous aurez été tiré au sort et donc du produit qui vous a été injecté avant la suture de l'épisiotomie.

Il est prévu de randomiser 272 patientes sur le CHD Vendée de la Roche sur Yon et le CHU de Nantes sur une durée de 36 mois. La durée de participation pour une patiente est de 6 mois. En effet, en plus du recueil de votre douleur 7 jours après votre accouchement des données vous seront également demandées à 3 mois et 6 mois après votre accouchement pour le suivi à moyen et long terme.

Le médecin ou la sage-femme qui vous propose l'étude s'assurera que vous respectez bien tous les critères pour pouvoir participer. Notamment :

- être majeure
- avoir donné son accord pour la participation et signé le formulaire de consentement
- être assurée sociale

Il vérifiera également vos antécédents médicaux et allergies connues ainsi que vos traitements habituels.

L'information sur cette étude vous a été donnée lors de votre consultation du 8e ou du 9e mois par la sage-femme ou l'obstétricien réalisant la consultation ou au plus tard à l'entrée de salle de naissance avant votre accouchement.

Votre participation ne sera néanmoins confirmée qu'à l'issue de votre accouchement si celui-ci est bien réalisé par voie basse, sous anesthésie péridurale et si une épisiotomie a été nécessaire.

Si ce n'est pas le cas, vous ne serez pas inclus dans l'étude, le tirage au sort (Ropivacaïne ou Placebo) ne sera pas réalisé et aucune de vos données personnelles ne sera recueillie pour l'étude.

2- DEROULEMENT DE L'ETUDE

A l'issue de votre accouchement, si vous respectez tous les critères pour participer et que vous avez signé votre consentement de participation, le tirage au sort est effectué.

Une injection va être réalisée avant la suture de votre épisiotomie. La seringue contiendra soit de la Ropivacaïne soit du Sérum Physiologique (Placebo). Seule la personne qui préparera la seringue sera au courant du produit tiré au sort. La personne qui recueillera vos données et vous-même ne serez pas au courant du produit administré.

Pour les besoins de l'étude, des données médicales seront recueillies à partir de votre dossier médical et vous serez également interrogée par une sage-femme sur vos douleurs post-épisiotomie.

Par ailleurs, vous serez ensuite suivie pendant 6 mois à raison de 3 suivis (7 jours après l'accouchement, 3 mois après l'accouchement, 6 mois après l'accouchement).

A l'occasion de ces 3 suivis, des questionnaires seront à compléter soit via un site internet soit par courrier. Sans réponse de votre part vous pourrez être également contactée par téléphone afin de nous assurer que vous n'avez pas oublié de compléter les questionnaires.

Votre adresse e-mail sera recueillie par l'équipe de recherche clinique afin de pouvoir vous envoyer vos codes d'accès et mot de passe pour répondre à ces questionnaires.

Votre adresse e-mail ne servira pas à l'analyse des données, elle sera enregistrée dans une base de données accessible uniquement par l'équipe médicale et de recherche clinique et ne pourra jamais être extrait de la base ni rattachée à vos données personnelles. L'ensemble des données nécessaires à l'analyse ainsi que les questionnaires seront totalement anonymes.

A l'issue des 6 mois et après avoir complété les différents questionnaires, votre participation sera terminée.

Aucune visite ni aucun examen supplémentaire n'est nécessaire pour la participation à cette étude.

La seule différence avec la prise en charge habituelle est le tirage au sort et l'injection de Ropivacaïne ou Placebo avant la suture d'épisiotomie.

Aucune indemnisation n'est prévue pour la participation à cette étude. Il s'agit d'une participation bénévole et volontaire de votre part.

3- ALTERNATIVES AUX PRODUITS ETUDIÉS OU A L'ÉTUDE PROPOSÉE

Actuellement dans la pratique standard il n'est pas utilisé d'anesthésique local avant la suture d'épisiotomie pour les patientes ayant réalisé un accouchement avec péridurale.

4- RISQUES POTENTIELS DE L'ÉTUDE

Les risques possibles sont ceux liés:

- Aux complications possibles lors ou après votre accouchement
- A l'épisiotomie
- A la péridurale
- A la Ropivacaïne (si vous êtes tiré au sort dans ce groupe)

Les effets indésirables qui ont été rapportés vis-à-vis de la ropivacaïne sont les suivants :

Très fréquent (≥ 1 patient/10) : Hypotension, Nausée, Vomissements (chez l'enfant)

Fréquent (≥ 1 patient /100 et < 1 patient /10) : Paresthésies, Vertiges, Céphalées, Hyperacousie, Acouphènes, Bradycardie, Tachycardie, Hypotension (chez l'enfant), Hypertension, Vomissements, Douleur dorsale, Rigidité, Rétention urinaire, Elévation de la température

Peu fréquent (≥ 1 patient /1 000 et < 1 patient /100) : Anxiété, Convulsions, Sensation ébrieuse, Paresthésie circumorale, Engourdissement de la langue, Dysarthrie, Tremblements, Hypoesthésie, Troubles visuels, Syncope, Dyspnée, Hypothermie

Rare (≥ 1 patient/10 000 et < 1 patient /1 000) : Réactions anaphylactiques, Arrêt cardiaque, Arythmie, Œdème angioneurotique, Urticaire

En cas de survenue d'évènements indésirables faisant partie de cette liste ou non, vous devrez contacter le médecin investigateur pour l'en informer.

Pour information, quel que soit le groupe dans lequel vous serez tirée au sort, il est prévu dans votre prise en charge une anesthésie péridurale qui elle-même, contient déjà de la Ropivacaïne. Vos réactions potentielles à ce produit seraient donc mises en évidence avant votre participation et tirage au sort dans l'étude.

Si vous avez bien toléré la péridurale il est donc très peu probable que vous présentiez des réactions à la Ropivacaïne lors de l'injection locale dans le cadre de l'étude.

5- BÉNÉFICES POTENTIELS DE L'ÉTUDE

Bénéfice personnel (si vous êtes dans le groupe recevant de la Ropivacaïne) :

Nous espérons que l'utilisation de Ropivacaïne soit associée à une diminution des douleurs périnéales post-épisiotomie ce qui permettrait une reprise de la mobilisation plus rapide, une meilleure interaction avec votre nouveau-né et une diminution de votre consommation en traitements antalgiques (contre la douleur).

Nous espérons que l'utilisation de la Ropivacaïne aura également un impact sur votre qualité de vie à plus long terme (3 et 6 mois après l'accouchement).

Bénéfice collectif :

Optimisation de la prise en charge de la douleur de l'épisiotomie.

Amélioration des connaissances concernant les patientes douloureuses après l'accouchement (données rarement étudiées à long terme) afin de pouvoir proposer une prise en charge plus adaptée.

6- PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire.

Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans que cela n'entraîne de conséquences sur la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Dans ce cas, vous devez informer le médecin investigateur de votre décision.

Dans le cas où vous retirez votre consentement, nous effectuerons un traitement informatique de vos données personnelles déjà recueillies sauf opposition écrite de votre part.

Vos données de vigilance (si vous présentez un/des évènement(s) indésirable(s)) seront nécessairement analysées dans l'étude puisqu'en lien avec la sécurité du produit. Néanmoins ces données seront anonymes. Ces évènements seront suivis jusqu'à résolution ou consolidation.

Durant l'étude, vous serez avertie par votre médecin investigateur, si des faits nouveaux pouvaient affecter votre volonté de participer à l'étude.

Les Autorités de Santé, le médecin investigateur ou le promoteur peuvent décider de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment sans votre consentement préalable. Si cela devait se produire, vous en serez avertie et les raisons vous seraient expliquées.

7- OBTENTION D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Si vous le souhaitez, le Docteur ou Sage-Femme [.....], que vous pourrez joindre au numéro de téléphone suivant [.....], pourra répondre à tout moment à toutes vos questions concernant l'étude **ROPISIO**.

A l'issue de l'étude, et à votre demande, vous pourrez être informée des résultats globaux de la recherche par le médecin investigateur.

8- CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES MEDICALES

Dans le cadre de la recherche interventionnelle à laquelle le CHD Vendée de la Roche sur Yon et le Dr. DUCARME vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière, qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales recueillies, y compris tout questionnaire et les données relatives à vos habitudes de vie vous concernant, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche des données relatives à votre vie sexuelle, seront transmises au Promoteur de la recherche *ou aux* personnes ou sociétés agissant pour son compte.

Ces données seront uniquement identifiées par un numéro de code et vos initiales et seront conservées durant 15 ans (à compter de la date de fin d'étude).

Le personnel impliqué dans l'étude est soumis au secret professionnel, tout comme le médecin qui vous propose l'étude et votre médecin traitant.

Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, ou à d'autres entités du CHD Vendée de la Roche sur Yon.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès (possibilité d'obtenir une copie gratuite), de rectification, de suppression, et d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Cependant, toutes les données recueillies préalablement au retrait de consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vous disposez également du droit de faire appel à une autorité de contrôle responsable de la protection des données (coordonnées ci-dessous) :

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

3 place de Fontenoy - TSA 80715
75334 PARIS Cedex 07
Téléphone : 01 53 73 22 22

Toute nouvelle information arrivant en cours d'étude et susceptible de modifier votre décision sur la participation à cette étude vous sera communiquée dans les meilleurs délais.

9- ASSURANCE

Un contrat d'assurance N° 131155 a été souscrit par le promoteur de l'essai ROPISIO, le CHD Vendée de la Roche sur Yon, auprès de la compagnie d'assurance SHAM (18 Rue Edouard Rochet, 69008 Lyon), pour couvrir les risques liés à cette recherche. Cette assurance couvre la responsabilité du promoteur en tant que promoteur d'une recherche interventionnelle et celle de tout autre intervenant, en accord avec l'article L 1121-7 du Code de la Santé Publique.

10- AVIS FAVORABLE DU CPP

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, le Comité de Protection des Personnes Ouest II – Angers a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 17/01/2017.

11- AUTORISATION DE L'ANSM

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, l'ANSM a étudié ce projet de recherche et a émis une autorisation à sa réalisation le 14/04/2017.

Si vous acceptez de participer à cette étude, merci de compléter et de signer le formulaire de recueil de consentement. Vous conserverez cette note d'information.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT - ROPISIO

Étude de l'effet antalgique de l'infiltration périméale de ropivacaïne 0.75% *versus* placebo dans la douleur périméale post-épisiotomie : étude randomisée en double aveugle.

N° EudraCT : 2016-002786-62

Promoteur : Centre Hospitalier Départemental Vendée - Centre de Recherche Clinique

Adresse : Boulevard Stéphane Moreau – 85925 La Roche sur Yon

Téléphone : 02 51 44 65 72 **Fax** : 02 51 44 62 98

Le Docteur/Sage Femme investigateur qui me prend en charge au sein du CH
..... Service**m'a proposé de participer à l'étude clinique ROPISIO.**

Le médecin/sage femme investigateur m'a expliqué le déroulement de cette étude. J'ai lu et compris la lettre d'information, dont j'ai obtenu la copie. Le médecin/sage femme investigateur a répondu à toutes mes questions concernant l'étude. Je pourrai à tout moment, demander des informations complémentaires au Docteur/Sage femme mentionné ci-dessus qui m'a proposé la participation à l'étude.

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette étude, et je suis consciente que ma participation est entièrement volontaire et que cette étude n'engendrera aucun surcoût à ma charge.

Je suis libre de refuser de participer à l'étude sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans que cela n'entraîne de conséquences sur la qualité des soins qui me seront prodigués.

Je peux à tout moment décider de quitter l'étude sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences dans la qualité de ma prise en charge.

J'ai compris que les données collectées à l'occasion de la recherche seront protégées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe du médecin investigateur, mandatées par le promoteur ou les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé des données à caractère personnel me concernant dans les conditions prévues par la loi Informatique et liberté conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978). J'ai été informée de mon droit d'accès, de rectification et d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité.

Je certifie être affiliée au régime de la Sécurité Sociale.

J'ai été informée que, conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CPP Ouest II - Angers a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 17/01/2017 et que l'ANSM l'a également autorisée le 14/04/2017.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait en deux exemplaires originaux à, le :/...../.....

Signature investigateur:

Nom/Prénom de la patiente :

Signature patiente

6.4. Questionnaire DN4 simplifié

Répondez aux 2 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.5. Questionnaire de qualité de vie SF-36

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1/ Dans l'ensemble, pensez vous que votre santé est :

1. Excellente
2. Très bonne
3. Bonne
4. Médiocre
5. Mauvaise

2/ Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

1. Bien meilleur que l'an dernier
2. Plutôt meilleur
3. A peu près pareil
4. Plutôt moins bon
5. Beaucoup moins bon

3/ Voici la liste des activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état actuel de santé :

Liste des activités	OUI	OUI	NON
	Beaucoup limité(e)	Peu limité(e)	Pas du tout limité(e)
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport....	1	2	3
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
Soulever et porter les courses	1	2	3
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
Monter un seul étage	1	2	3
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3

Marcher une centaine de mètres	1	2	3
Pendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique :

	OUI	NON
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) :

	OUI	NON
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles ?	1	2
Avez-vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ?	1	2
Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1	2

6/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelles mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous a-t-il gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis ou vos connaissances ?

1. Pas du tout
2. Un petit peu
3. Moyennement
4. Beaucoup
5. Enormément

7/ Au cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

1. Nulle
2. Très faible
3. Faible
4. Moyenne
5. Grande
6. Très grande

8/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

1. Pas du tout
2. Un petit peu
3. Moyennement
4. Beaucoup
5. Enormément

9/ Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6

Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10/ Au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnant vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

1. En permanence
2. Une bonne partie du temps
3. De temps en temps
4. Rarement
5. Jamais

11/ Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Tellement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

6.6. Questionnaire Female Sexual Function Index (FSFI)

Instructions : Les questions suivantes portent sur vos sentiments et vos réactions sur le plan sexuel au cours des 4 dernières semaines. Veuillez répondre à ces questions aussi sincèrement et clairement que possible. Vos réponses resteront strictement confidentielles. Lorsque vous répondrez aux questions, tenez compte des définitions suivantes :

L'activité sexuelle peut comprendre les caresses, les préliminaires, la masturbation et la pénétration vaginale.

Le rapport sexuel se définit comme la pénétration (l'introduction) du pénis.

La stimulation sexuelle comprend, par exemple, les préliminaires avec un partenaire, la masturbation et les fantasmes sexuels.

Le désir sexuel est un sentiment qui comprend le désir d'avoir une activité sexuelle, le fait d'être réceptive aux avances sexuelles d'un partenaire et d'avoir des pensées ou des fantasmes à propos de l'acte sexuel.

Q1) Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti un désir sexuel ?

5 = Presque toujours ou toujours

4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

1 = Presque jamais ou jamais

Q2) Au cours des 4 dernières semaines, quel a été votre niveau (degré) de désir sexuel ?

5 = Très élevé

4 = Élevé

3 = Moyen

2 = Faible

1 = Très faible ou inexistant

L'excitation sexuelle est une sensation qui comprend à la fois des aspects physiques et psychologiques. Elle peut comprendre des sensations de chaleur ou de picotement au niveau des organes génitaux, la lubrification (humidité) du vagin ou des contractions musculaires.

Q3) Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes-vous sentie excitée sexuellement pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

0 = Aucune activité sexuelle

5 = Presque toujours ou toujours

4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

1 = Presque jamais ou jamais

Q4) Au cours des 4 dernières semaines, quel a été votre niveau (degré) d'excitation sexuelle pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

0 = Aucune activité sexuelle

5 = Très élevé

4 = Élevé

3 = Moyen

2 = Faible

1 = Très faible ou inexistant

Q5) Au cours des 4 dernières semaines, à quel point vous êtes-vous sentie sûre de votre capacité à être sexuellement excitée pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

0 = Aucune activité sexuelle

5 = Extrêmement sûre

4 = Très sûre

3 = Moyennement sûre

2 = Peu sûre

1 = Très peu sûre ou pas sûre du tout

Q6) Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été satisfaite de votre degré d'excitation pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

0 = Aucune activité sexuelle

5 = Presque toujours ou toujours

4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

1 = Presque jamais ou jamais

Q7) Au cours des 4 dernières semaines, votre vagin était-il lubrifié (humide) pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

5 = Presque toujours ou toujours

4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

1 = Presque jamais ou jamais

0 = Aucune activité sexuelle

Q8) Au cours des 4 dernières semaines, à quel point vous a-t-il été difficile d'avoir le vagin lubrifié (humide) pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

0 = Aucune activité sexuelle

1 = Extrêmement difficile ou impossible

2 = Très difficile

3 = Difficile

4 = Légèrement difficile

5 = Pas difficile

Q9) Au cours des 4 dernières semaines, la lubrification (humidité) de votre vagin a-t-elle duré jusqu'à la fin d'une activité sexuelle ou d'un rapport sexuel ?

5 = Presque toujours ou toujours

4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

1 = Presque jamais ou jamais

0 = Aucune activité sexuelle

Q10) Au cours des 4 dernières semaines, à quel point vous a-t-il été difficile de conserver la lubrification (humidité) de votre vagin jusqu'à la fin d'une activité sexuelle ou d'un rapport sexuel ?

0 = Aucune activité sexuelle

1 = Extrêmement difficile ou impossible

2 = Très difficile

3 = Difficile

4 = Légèrement difficile

5 = Pas difficile

Q11) Au cours des 4 dernières semaines, lorsque vous avez été stimulée sexuellement ou que vous avez eu un rapport sexuel, avez-vous atteint l'orgasme ?

5 = Presque toujours ou toujours

4 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

2 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

1 = Presque jamais ou jamais

0 = Aucune activité sexuelle

Q12) Au cours des 4 dernières semaines, lorsque vous avez été stimulée sexuellement ou que vous avez eu un rapport sexuel, à quel point vous a-t-il été difficile d'atteindre l'orgasme ?

- 0 = Aucune activité sexuelle
- 1 = Extrêmement difficile ou impossible
- 2 = Très difficile
- 3 = Difficile
- 4 = Légèrement difficile
- 5 = Pas difficile

Q13) Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été satisfaite de votre capacité à atteindre l'orgasme pendant une activité sexuelle ou un rapport sexuel ?

- 5 = Très satisfaite
- 4 = Moyennement satisfaite
- 3 = Ni satisfaite, ni insatisfaite
- 2 = Moyennement insatisfaite
- 1 = Très insatisfaite
- 0 = Aucune activité sexuelle

Q14) Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été satisfaite de votre relation affective avec votre partenaire pendant une activité sexuelle ?

- 5 = Très satisfaite
- 4 = Moyennement satisfaite
- 3 = Ni satisfaite, ni insatisfaite
- 2 = Moyennement insatisfaite
- 1 = Très insatisfaite
- 0 = Aucune activité sexuelle

Q15) Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été satisfaite de votre relation avec votre partenaire du point de vue sexuel ?

- 5 = Très satisfaite
- 4 = Moyennement satisfaite
- 3 = Ni satisfaite, ni insatisfaite
- 2 = Moyennement insatisfaite
- 1 = Très insatisfaite

Q16) Au cours des 4 dernières semaines, à quel point avez-vous été satisfaite de votre vie sexuelle en général ?

5 = Très satisfaite

4 = Moyennement satisfaite

3 = Ni satisfaite, ni insatisfaite

2 = Moyennement insatisfaite

1 = Très insatisfaite

Q17) Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti une gêne ou de la douleur pendant la pénétration vaginale ?

0 = Je n'ai pas eu de rapport sexuel

1 = Presque toujours ou toujours

2 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

4 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

5 = Presque jamais ou jamais

Q18) Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti une gêne ou de la douleur après la pénétration vaginale ?

0 = Je n'ai pas eu de rapport sexuel

1 = Presque toujours ou toujours

2 = La plupart du temps (plus d'une fois sur deux)

3 = Parfois (environ une fois sur deux)

4 = Rarement (moins d'une fois sur deux)

5 = Presque jamais ou jamais

Q19) Au cours des 4 dernières semaines, quel a été votre niveau (degré) de gêne ou de douleur pendant ou après la pénétration vaginale ?

0 = Je n'ai pas eu de rapport sexuel

1 = Très élevé

2 = Élevé

3 = Moyen

4 = Faible

5 = Très faible ou inexistant

6.7. Questionnaire de dépression du post-partum EPDS

Merci de répondre à quelques questions, ceci ne vous prendra que quelques minutes

Nous aimerions savoir comment vous vous sentez. Nous vous demandons de bien vouloir remplir ce questionnaire en sélectionnant la réponse qui vous semble le mieux décrire comment vous vous êtes sentie durant la semaine (c'est-à-dire sur les 7 jours qui viennent de s'écouler) et pas seulement au jour d'aujourd'hui.

Voici un exemple : Je me suis sentie heureuse :

- Oui, tout le temps
- Oui, la plupart du temps
- Non, pas très souvent
- Non, pas du tout

Ceci signifiera « Je me suis sentie heureusement la plupart du temps durant la semaine qui vient de s'écouler ».

Merci de bien vouloir répondre aux autres questions.

Pendant la semaine qui vient de s'écouler :

1. J'ai pu rire et prendre les choses du bon côté

- Aussi souvent que d'habitude
- Pas tout à fait autant
- Vraiment beaucoup moins souvent ces jours-ci
- Absolument pas

2. Je me suis sentie confiante et joyeuse, en pensant à l'avenir

- Autant que d'habitude
- Plutôt moins que d'habitude
- Vraiment moins que d'habitude
- Pratiquement pas

- 3. Je me suis reprochée, sans raisons, d'être responsable quand les choses allaient mal**
 - Oui, la plupart du temps
 - Oui, parfois
 - Pas très souvent
 - Non, jamais
- 4. Je me suis sentie inquiète ou soucieuse sans motifs**
 - Non, pas du tout
 - Presque jamais

 - Oui, parfois
 - Oui, très souvent
- 5. Je me suis sentie effrayée ou paniquée sans vraiment de raisons**
 - Oui, vraiment souvent
 - Oui, parfois
 - Non, pas très souvent
 - Non, pas du tout
- 6. J'ai eu tendance à me sentir dépassée par les événements**
 - Oui, la plupart du temps, je me suis sentie incapable de faire face aux situations
 - Oui, parfois, je ne me suis pas sentie aussi capable de faire face que d'habitude
 - Non, j'ai pu faire face à la plupart des situations
 - Non, je me suis sentie aussi efficace que d'habitude
- 7. Je me suis sentie si malheureuse que j'ai eu des problèmes de sommeil**
 - Oui, la plupart du temps
 - Oui, parfois
 - Pas très souvent
 - Non, pas du tout
- 8. Je me suis sentie triste ou peu heureuse**
 - Oui, la plupart du temps
 - Oui, très souvent
 - Pas très souvent
 - Non, pas du tout
- 9. Je me suis sentie si malheureuse que j'en ai pleuré**
 - Oui, la plupart du temps
 - Oui, très souvent
 - Seulement de temps en temps
 - Non, jamais
- 10. Il m'est arrivé de penser à me faire du mal**
 - Oui, très souvent
 - Parfois
 - Presque jamais
 - Jamais

**Vu, le Président du Jury,
Professeur Norbert WINER**

A large, empty rectangular box with a dotted border, intended for a signature or stamp.

**Vu, le Directeur de Thèse,
Docteur Guillaume DUCARME**

A large, empty rectangular box with a dotted border, intended for a signature or stamp.

**Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur Pascale JOLLIET**

A large, empty rectangular box with a dotted border, intended for a signature or stamp.

Titre de Thèse :

ÉTUDE ROPISIO : ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ ANTALGIQUE À COURT, MOYEN ET LONG TERME DE LA ROPIVACAÏNE 75 mg VERSUS PLACEBO EN INFILTRATION PÉRINÉALE POST-ÉPISIOTOMIE ÉTUDE PROSPECTIVE, BICENTRIQUE, RANDOMISÉE, CONTRÔLÉE, EN DOUBLE AVEUGLE.

RÉSUMÉ

Introduction : L'épisiotomie est un geste obstétrical courant entraînant fréquemment des douleurs périnéales dans le post-partum. La ropivacaïne en infiltration locale a montré son efficacité dans la réduction des douleurs postopératoires dans de nombreuses indications. L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité antalgique à moyen terme (7^e jour du post-partum, J7) de l'infiltration de ropivacaïne *versus* placebo dans les berges de l'épisiotomie.

Méthode : L'étude ROPISIO est un essai randomisé, bicentrique, prospectif, en double aveugle, contre placebo. Une infiltration périnéale (ropivacaïne 0,75 % *versus* placebo) a été réalisée avant la suture de l'épisiotomie. Le critère de jugement principal était la douleur à J7, définie par une échelle numérique (EN) de la douleur strictement supérieure à 3/10. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la douleur (EN), de la prise d'antalgiques, de la qualité de vie (SF-36), de l'apparition d'une dépression du post-partum (EPDS) et de la sexualité (FSFI) à court (H12, H24, H48), moyen (J7) et long terme (M3, M6).

Résultats : 272 patientes ont été incluses. Trente-cinq patientes (30,4 %) du groupe placebo présentaient une EN > 3 à J7 et trente-neuf dans le groupe ropivacaïne (34,2 %), $p = 0,63$. A court, moyen et long terme, la prise d'antalgiques et les douleurs étaient équivalentes dans les 2 groupes. A M3, 4,7 % des patientes étaient toujours douloureuses (1,5 % *versus* 7,5 %) et 3,2 % à M6 (4,9 % *versus* 1,5 %). La qualité de vie, la sexualité et la prévalence de la dépression du post-partum étaient comparables entre les 2 groupes à J7, M3 et M6. Les patientes ayant bénéficié d'une naissance instrumentale avaient des douleurs significativement plus intenses au cours du temps ($p = 0,02$). Une proportion élevée de dysfonctions sexuelles évaluées par le score FSFI (97,4 % à J7, 63,2 % à M3 et 42,7 % à M6) a été retrouvée.

Conclusion : L'infiltration de ropivacaïne dans les berges de l'épisiotomie ne semble pas être le meilleur candidat pour réduire les douleurs périnéales. Cependant, l'infiltration en elle-même pourrait avoir un effet bénéfique sur ces douleurs, que ce soit grâce à la distension des tissus par le produit injecté ou bien par effet placebo.

MOTS-CLÉS

Douleur périnéale ; épisiotomie ; post-partum ; ropivacaine ; infiltration.