

Stimulation magnétique pour incontinence due au stress : essai clinique (randomisé) aléatoire

(Renly Lim, Men Lon Liong, Wing Seng Leong, Nurzalina Abdul Karim Khan and Kah Hay Yuen)

Contexte :

Il y a actuellement un manque d'essai randomisés contrôlés avec un dispositif fictif, essais qui sont alimentés à partir de résultats validés, et ainsi permettre aux entreprises de préconiser l'utilisation de la stimulation magnétique pour incontinence à l'effort. Nous avons fait le compte rendu d'essais randomisés (aléatoires) en double-aveugle contrôlé par un dispositif fictif pour évaluer l'efficacité de la stimulation magnétique sur l'incontinence à l'effort.

Contexte :

120 sujets/patients avec de problèmes d'incontinence à l'effort seront répartis de manière aléatoire dans un groupe avec un dispositif fictif et l'autre réellement traité par une stimulation magnétique générée par ordinateur utilisant des composantes variables de tailles différentes générées par ordinateur

Les sujets/patients auront 2 séances de stimulation magnétiques pendant 8 semaines (16 au total).

Le but premier est d'améliorer le niveau de gravité de l'incontinence ; niveau établi par une questionnaire médical international sur l'incontinence (ICIQ-UI-SF version courte) auquel les patients ont répondu à la fin du traitement ,et qui a été comparé à une base de référence.

Le but second inclut un traitement, les symptômes liés à l'incontinence à l'effort (fréquence des épisodes, perte d'urine (évaluée par le test de la couche(test d'une heure)) , mesure de la force musculaire du plancher pelvien) et une amélioration de la qualité de vie malgré l'incontinence. (Questionnaire Internationale sur l'incontinence : « Patient Global Impression of Improvement»).Le niveau de sécurité de la stimulation magnétique sera aussi évalué. En plus de l'efficacité des tests cliniques , une analyse du rapport coût efficacité sera effectuée ; elle reposera sur les résultats obtenus avec les tests faits sur les patients.

Méthodes/ Projet:

Cet essai a pour but de fournir des résultats attendus sur ce traitement non-invasif. Nous avons l'intention d'admettre les défauts des essais cliniques précédents et de déterminer de façon définitive si la stimulation magnétique est efficace en cas d'incontinence liée au stress.

Discussion :

Déclaration/ enregistrement de l'essai : ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01924728. Date de déclaration : 14/08/2013

Mots clés : Stimulation magnétique, essai randomisé contrôlé par un dispositif fictif, incontinence à l'effort, protocole d'étude

Contexte :

L'incontinence urinaire à l'effort provoque des pertes involontaires d'urine lorsque la personne fait un effort, éternue ou tousse [1]. Cet état chronique débilitant affecte le bien-être physique, psychologique, économique des individus atteints et de leur famille [2] et réduit substantiellement la qualité de vie ; de la même façon que les maladies chroniques sévères comme l'arthrite, maladies de reins chroniques ou AVC [3,4]. Les statistiques sur l'incontinence urinaire montrent un lien avec les AVC, l'arthrite et les maladies du rein. Ces statistiques varient allant de 7% à 53% [5,6] dépendant de variables comme la définition donnée de l'incontinence urinaire, la population

soumise aux tests, les différences méthodologiques et culturelles, avec l'incontinence d'effort (qui représente 50% de toutes les incontinenances).

Les directives actuelles préconisent la rééducation pelvienne [7] comme premier traitement conservateur de l'incontinence à l'effort. L'utilisation d'autres options thérapeutiques conservatrices comme le biofeedback, sondes vaginales /cônes vaginaux, stimulation électrique, pincés urétrales, est limité à cause des effets secondaires, de l'inconfort et de l'aspect invasif. Bien que les interventions chirurgicales utilisant des élingues mi-urétrales donnent des résultats supérieurs indiscutables de guérison de l'ordre de 90% environ, comparé au 30% pour les physiothérapies conventionnelles [8], certains patients ne peuvent pas subir une chirurgie, en particulier les patients âgés. En outre, il y a un risque d'évènements indésirables en lien avec la chirurgie tels que : perforation de la vessie, perforation de l'épithélium vaginale et hématomes [8]. En effet, quand on leur donne le choix, la plupart des patients opte pour un traitement conservateur[9]. Les choix de traitements devraient donc être basés sur les efforts conjugués des patients et docteurs, et prenant en compte à la fois les préférences des patients et le jugement du chirurgien [10].

Etant donné la prévalence de l'incontinence à l'effort et son impact négatif énorme sur la qualité de vie des patients, il existe un besoin pour une option thérapeutique appropriée de grande efficacité. Beaucoup d'études ultérieures se sont concentrées sur le développement de techniques novatrices et non-invasives pour traiter l'incontinence à l'effort, ces études incluaient la stimulation magnétique. Plusieurs petites études conduites aux Etats Unis [11,12], Japon [[13-15], Corée [16], et Turquie [17-18] ont démontré que la stimulation magnétique améliorait les symptômes de l'incontinence à l'effort avec un nombre limité ou pas d'effets indésirables. Les documents complémentaires 1 donnent un résumé plus détaillé des essais cliniques publiés sur la stimulation magnétique utilisée pour l'incontinence à l'effort. Nous avons récemment revu ces études et trouvé que la plupart des études précédentes sur l'incontinence avaient des défauts : absence de groupe placebo/fictif, échantillon de petite taille, suivi trop court ou absence de suivi et rapport incomplet/pauvre. [19] La 5^{ème} Consultation Internationale sur l'Incontinence (5th International Consultation on Incontinence) a souligné le fait qu'aucune recommandation (pour ce type) de traitement n'est possible si on se base sur les preuves actuelles et qu'une étude plus poussée est nécessaire pour lever les incertitudes quant à une prise de décision sur l'utilisation de la stimulation magnétique. Beaucoup de questions clés demeurent. La stimulation magnétique est-elle efficace pour l'incontinence à l'effort féminine ? Combien de séances sont-elles nécessaires ? Combien de temps peuvent durer les effets de la stimulation magnétique ? Un traitement d'entretien est-il nécessaire ? Pour répondre à ces questions, un essai clinique randomisé et contrôlé par un dispositif fictif de qualité supérieur est impératif. En conséquence, nous avons conçu un essai clinique double aveugle, contrôle par un dispositif fictif avec pour objectif d'évaluer si le groupe de patients atteints d'incontinence à l'effort et traité par stimulation magnétique obtient un niveau/un score de continence plus élevé que le groupe témoin (dispositif fictif / traité par placebo).

Objectifs de l'étude

Cette étude a pour but de faire des recherches sur les effets de la stimulation magnétique sur l'incontinence à l'effort féminine. Par ailleurs, nous avons l'intention de démontrer que la thérapie par stimulation magnétique est sûre et efficace quand elle est assurée dans un contexte cadré et prouver le bon rapport coût-efficacité de ce traitement. Nous nous sommes posés les questions suivantes pour notre recherche :

- Quelle efficacité de la stimulation magnétique sur les patientes atteintes d'incontinence à l'effort ?
- L'utilisation de la stimulation magnétique conduit-elle à une meilleure qualité de vie pour les patientes atteintes d'incontinence ?

- Après les 2 premiers mois de traitement : comment le traitement actif marche –t-il sur les patients qui n’ont pas répondu au traitement fictif ?
- Est-ce qu’un traitement actif de stimulation magnétique rallongé améliore les réponses au traitement du groupe traité avec le dispositif actif ?

Méthodes/ Conception

Il s’agit d’une étude multicentrique en double-aveugle contrôlée par un traitement fictif avec un ratio de répartition de 1 :1. Les sujets potentiels feront l’objet d’une sélection parmi les patients fréquentant les cliniques et hôpitaux en urologie , gynécologie ou obstétrique participant à cette recherche dans le nord de la Malaisie : Island Hospital, Lam Wah Ee Hospital, Penang Adventist Hospital, Pantai Hospital, Metro Specialist Hospital an Loh Lye Hospital. Seront sélectionnées, de manière plus générale, et par le biais d’affiches, brochures, journaux, et site internet, des personnes faisant partie de la population. Le diagnostic d’incontinence sera posé par l’urologue ou le gynécologue. Les méthodes, définitions et unités (de mesure) sont conformes aux recommandations conjointes des études de « l’International Continence Society » et de « l’International Urogynecological Association » , voir extrait [1] .L’organigramme, la conception de l’étude et son calendrier se trouvent respectivement en Fig 1 et Table 1.

Population étudiée :

Critères d’inclusion

Pour être retenu pour l’étude, les sujets devront remplir certaines conditions : (1) femmes âgées de 21 ans minimum, (2) manifestations/preuves de perte d’urine en toussant avec un volume de vessie d’environ 200 à 250 ml. (3) questionnaire (version courte/ICIQ-UI-SF) avec au moins 6 points cochés (score de 0 à 21), (4) doit être capable de et est d’accord pour réaliser une heure de test avec une couche et (5) formulaire de consentement éclairé et participation volontaire signé. L’épreuve urodynamique ne sera pas retenue comme un critère d’éligibilité [21].

Critères d’exclusion

Les critères ci-dessus sont des critères d’exclusion : (1) les patients avec une incontinence impérieuse grave, l’incontinence mixte ou incontinence par regorgement ; (2) infections aiguës ou sévères (ex : pneumonie) ; (3) arythmie cardiaque sévère, (4) pacemaker ou autres pièces et implants métalliques ; (5) troubles neurologiques (ex : AVC, épilepsie, maladie de Parkinson, sclérose en plaques) ; (6) résultats de glycémie aléatoires et au dessus de 10mmol/L ; (7) grossesse ou personne voulant une grossesse; (8) antécédents de chirurgie pour incontinence à l’effort ; (9) chirurgie pelvienne ou gynécologique de moins de 3 semaines ou prévue dans les 8 semaines ; (10) antécédents de traitements par MS (stimulation magnétique) ; (11) historique d’irradiation du pelvis ; (12) traitements concomitants avec des antagonistes alpha adrénergiques (ex : terazosin,

ta
di

- Mesure du débit urinaire et des résidus post mictionnels (base de référence et semaine 8)
- Evaluation de l’aveugle (semaine 8)

pelviens selon le système de quantification du prolapsus des organes pelviens [22] ; (14) faiblesse ou défaut sévère du sphincter urétral ; (15) faiblesse ou défaut sévère du muscle du plancher du périnée ou de la vessie. ;(16) infection ou hématurie urinaire ; et / ou (17) volume du résidu post-mictionnel supérieur à 200ml.

Analyse des données

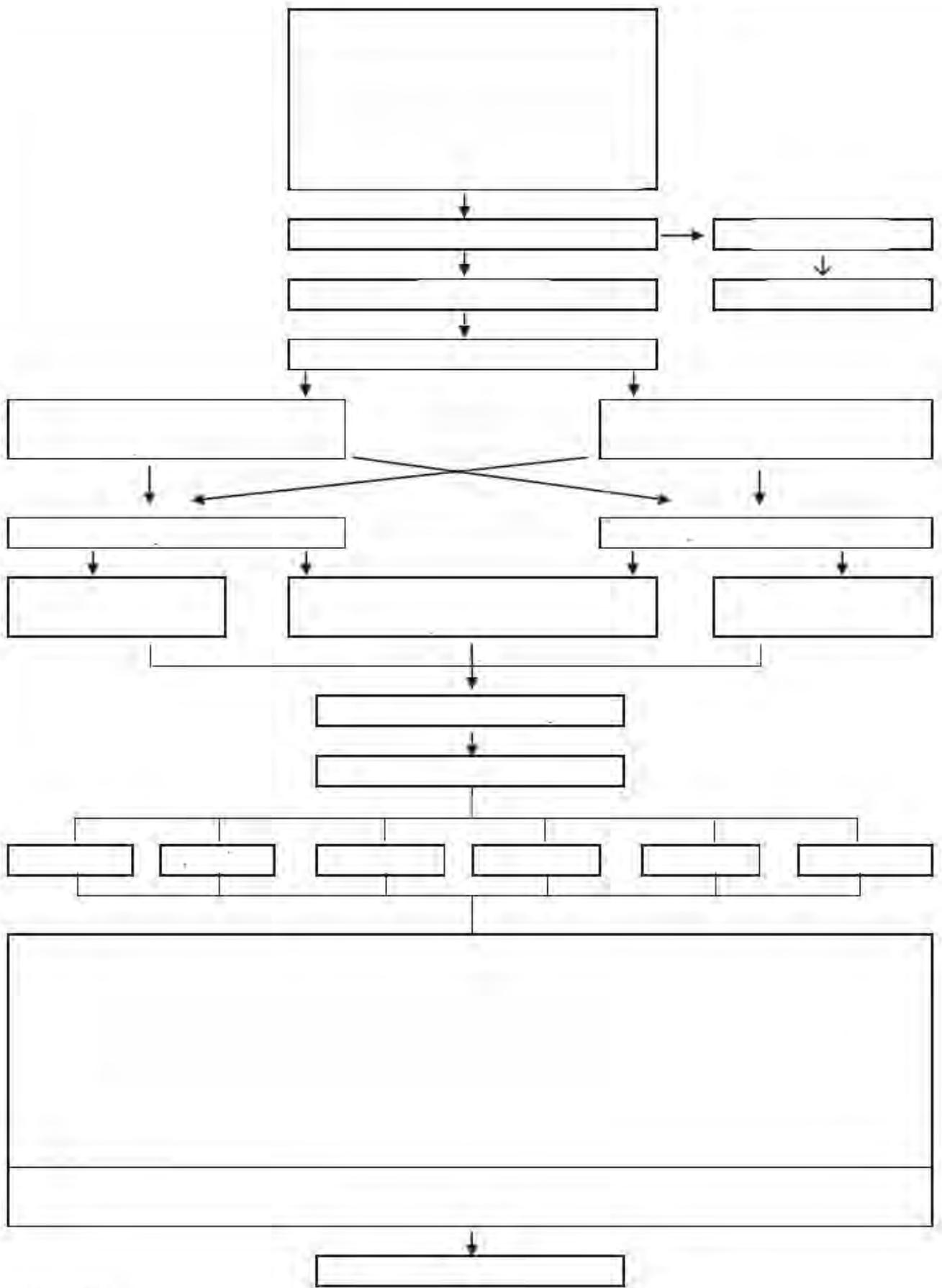


Fig. 1 Trial flowchart

Table 1 :

	0	1	2-7	8	9-15	16	17	18	19
Visite	0	1	2-7	8	9-15	16	17	18	19
Axe du temps (semaine)	0	1	1-4	4	5-8	8	12	20	32
Critères d'admissibilité	x								
Consentement éclairé	x								
Données démographiques/histoire médicale	x								
Examen physique	x								
Analyse d'urine	x								
Glycémie aléatoire	x								
Test de grossesse (UPT)	x					x			
Débitmétrie urinaire avec résidus mictionnels (ultrason)	x					x			
Randomisation		x	x	x	x	x			
Traitement par Stimulation Magnétique		x	x	x	x	x	x	x	x
Effets indésirables		x	x	x	x	x	x	x	x
ICIQ-UI-SF							x	x	x
Agenda des épisodes d'incontinence	x			x		x	x	x	x
Test de 1 heure	x			x		x	x	x	x
PFMF (périnéomètre)	x			x		x	x	x	x
PGI-I (impression globale d'amélioration pour le patient)	x			x		x	x	x	x
ICIQ-LUTS-Qqol				x		x	x	x	x
EQ-5D	x			x		x	x	x	x
Evaluation (aveugle)	x			x		x	x	x	x

Abbreviations: ICIQ-LUTS-QoL International Consultation on Incontinence Questionnaire–Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life, ICIQ-UI-SF International Consultation on Incontinence Questionnaire for Urinary Incontinence Short Form, MS magnetic stimulation, PFMF pelvic floor muscle function, PGI-I Patient Global Impression of Improvement, UPT urine pregnancy test

Restrictions additionnelles

On demandera aux femmes en âge de procréer et qui n'ont pas pour projet d'enfanter d'être sous contraceptif, que ce soit (1) contraception oral, par injection ou implant hormonal contraceptif ; (2) mise en place d'un dispositif intra-utérin ou d'un système intra-utérin ; (3) ; méthodes contraceptives de barrière, incluant le préservatif ou ovule spermicide (diaphragme ou cervical avec mousse spermicide , gel, crème ovule vaginal) ; (4) stérilisation masculine (avec les informations post vasectomie prouvant l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculation ;et (5) une abstinence totale .

Les sujets qui sont sous antagonistes alpha-adrénergique ou sous tout autre traitement connu pour aggraver l'incontinence seront retenus pour l'étude seulement si le traitement peut être arrêté. Si le traitement peut être arrêté, les sujets devront passer par une période de sevrage de 14 jours pour être ensuite à nouveau sujet aux critères d'éligibilité.

Il est interdit aux sujets /patients de commencer un traitement supplémentaire pour l'incontinence, ce qui inclut : la PFMT (exercices des muscles du plancher pelvien), le biofeedback, le cône vaginal, la stimulation électrique ou des traitements pharmacologiques comme le duloxétine.

Protocole

Tous les sujets recevront des informations visant à modifier leur style de vie, incluant (1) une consommation appropriée de liquide (entre 2 et 2.5 l par 24 heures ou environ 250 ml /2heures), (2) perdre du poids si l'indice de masse corporelle est de 30 ou plus et (3) réduction de la consommation de caféine (1 à 2 tasses par jour).

Le protocole implique l'utilisation du Pelvi CenterQRS-1010 (Fig 2). Ce dispositif médical utilise la technologie des pulsions électromagnétiques pour stimuler les muscles du plancher pelvien, qui a été approuvé comme traitement conservateur pour l'incontinence par l'US Food and Drug Administration en juin 1998. [11] et par la commission européenne en janvier 2011. Il produit un champ magnétique homogène par le biais de bobines magnétiques enchâssées sous la surface du siège. Lorsque les ondes électriques sont élevées, les bobines

produisent un champ électromagnétique pulsé qui pénètre au plus profond du plancher pelvien pour atteindre les tissus conducteurs pertinents. Le changement de champ magnétique induit un flux d'ions qui propage des courants électriques de Foucault. Un gradient de tension en résulte et la membrane est alors dépolarisée.



Fig. 2 QRS-1010 PelviCenter magnetic stimulation device

Au cours de cette trajectoire constante, une partie suffisamment large de la membrane va se dépolariser et qui aura un potentiel d'action le long des tissus nerveux. (stimulation de la plaque terminale motrice du muscle). Et enfin une contraction du plancher pelvien. [11,23].

Dans les 2 groupes, le traitement sera effectué en 2 séances de 20 minutes par semaine, pendant 8 semaines (16 séances au total).Après les 8 semaines de traitement, on donnera la possibilité aux sujets qui ne sont pas satisfaits des résultats de leur traitement de s'engager dans une phase/ étude ouverte , quelque soit leur affectation de traitement . Les sujets qui rateront leur traitement pendant plus de 2 semaines consécutives seront considérés comme défailants.

Stimulation magnétique active

Les sujets seront assis avec le périnée au milieu du siège pour un plus grand effet du champ magnétique pulsé sur le plancher pelvien et les muscles du sphincter. L'intensité de la stimulation sera augmentée progressivement, avec au début 20% de stimulation à la séance 1, suivi de hausses de 20% (ou stimulation maximum tolérable), jusqu'à ce que les sujets reçoivent des stimuli d'intensité à 100%, en utilisant des cycles de répétition de 50Hz avec 8 secondes de stimulation et 4 secondes de pause (effectués par une infirmière de l'essai non impliquée dans l'évaluation).

Stimulation magnétique fictive

Pour s'assurer que l'expérience des sujets placebo est identique à celle de ceux ayant le vrai traitement, le groupe placebo aura le même nombre de séances de même durée et à la même fréquence que le groupe actif., le groupe ayant le même appareil et la même fréquence de stimulation magnétique. Pourtant, contrairement à l'étude active, les bobines magnétiques seront inclinées vers le bas de 22° avec une intensité de stimulation plus basse, avec 20% à la séance 1, suivi de hausses progressives de l'intensité de 20% toutes les 5 séances

jusqu'à ce que 60% de l'intensité soit atteint (Fig 3). La combinaison de ces méthodes a montré qu'elle produisait une énergie d'une puissance de 136kJ, (ou 8 500 J à chaque séance) ; ce qui est bien moins que la puissance de 408 kJ d'une séance active de 20 minutes (à 100% d'intensité) ; nous avons ainsi un traitement fictif d'apparence identique au vrai traitement.

Résultats de l'étude

Résultat principal

Le premier indicateur de résultat est l'amélioration de la sévérité de la perte involontaire d'urine. Ceci est évalué par le questionnaire auquel ont répondu les sujets (ICIQ-UI-SF) et qui évalue la fréquence, le volume et l'impact, sur la vie quotidienne, de la perte involontaire d'urine. Le Questionnaire ICIQ-UI-SF a subi de vastes tests psychométriques et est classé A (hautement recommandé par « l'International Consultation of Incontinence » (Consultation Internationale sur l'Incontinence) comme mesure de résultats dans les essais cliniques. [24]. Le premier critère est évalué à 5 ou score le plus élevé pour ce qui concerne réduction de l'incontinence dan le barème du questionnaire ICIQ-UI-SF (score allant de 0-21) pour une étude de 8 semaines [25-27]. Les critères du répondeur d'au moins 5 points de réduction permettra de détecter des progrès cliniquement significatif des symptômes liés à l'incontinence.

Résultats secondaires

1. Guérison

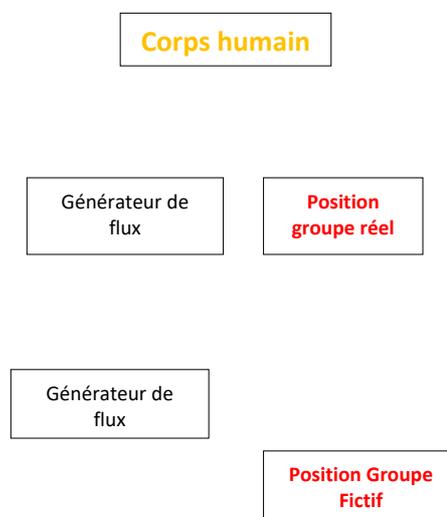
Dans la mesure où le but ultime du traitement est d'atteindre une continence complète, la mesure des résultats se fera par des moyens subjectifs et objectifs. La *guérison* est effective si la fuite urinaire est inférieure à 1g au cours du test [28] ou si le sujet a répondu »jamais » à la question 3 du questionnaire ICIQ-UI-SF, « combien de fois avez- vous des fuites d'urine ? ».

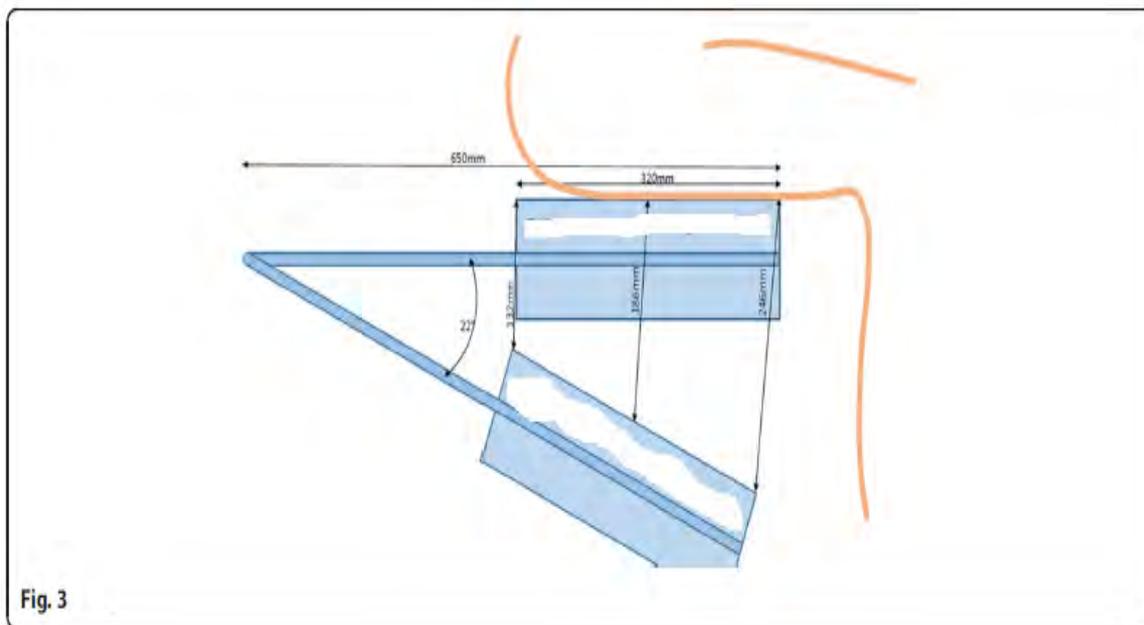
2. Symptômes liés à l'incontinence à l'effort

a- Fréquence des épisodes d'incontinence (IEF)

Les symptômes relevant de l'incontinence à l'effort (épisodes d'incontinence et complications) seront mesurés avec un agenda d'incontinence complété par le sujet. La mesure des résultats est le nombre de répondant ayant au moins 50% de réduction de la fréquence des épisodes d'incontinence par rapport à la base de référence [29]. La moyenne de l'incontinence journalière est calculée sur la base d'un agenda d'épisodes d'incontinence sur 3 jours.

b- Test d'une heure (couche)





La mesure des résultats se fait sur le nombre de répondants ayant une couche qui pèse 50% moins lourd au moins, comparé à la base de référence [14]. Le test d'une heure avec la couche respectera les lignes directrices publiées par « l'International Incontinence Society » [30]. Toutefois le test se fera quand le volume de la vessie est à 250ml (mesuré par échographie abdominale) au lieu de faire boire 500ml de liquide. La modification est basée sur les recommandations de la 5^{ème} « International Consultation of Incontinence » (consultation internationale de l'incontinence). En effet, pour respecter les conditions de l'expérimentation, des tests courts avec couche, doivent inclure un volume de vessie standard. [28]. Les sujets sont considérés comme étant sec lorsque la fuite est inférieure à 1 g sur la « serviette » et en amélioration si le poids de la « serviette » est divisé par 2 ou plus.

c- Force musculaire du plancher pelvien

La mesure des résultats se fera à partir d'une amélioration de la force musculaire du plancher pelvien comparée à la base de référence et mesurée avec le périnéomètre Pérित्रон (LABORIE INTERNATIONAL, Mississauga, Ontario, Canada) [31, 32]. Le Pérित्रон est un dynamomètre à pression utilisé pour mesurer de façon objective la force des contractions des muscles du plancher pelvien.

Pour chaque sujet, un manchon/protection stérile en latex est mis sur la gaine en silicone et inséré dans le vagin. Après avoir mis la machine à 0 on demandera au sujet de réaliser un maximum de contractions du plancher pelvien. Après chaque contraction, on remet à 0. Le pic, moyenne et durée de la contraction après 3 contractions consécutives, sera mesuré et enregistré.

d- Sévérité de l'incontinence

Les sujets sont répartis selon les 4 catégories/niveaux d'incontinence à l'effort selon le ICIQ-UI-SF : légère (1-5) , modérée (6-12), sévère/grave (13-18), et très sévère/très grave (19-21) [33]. La mesure des résultats sera le nombre de répondants, défini comme ayant au moins un niveau d'amélioration dans l'incontinence sévère/grave (ex : de « modérée » à « légère »)

3. Qualité de vie (QoL)

Une autre mesure du succès du traitement peut être définie comme une amélioration de la qualité de vie du sujet. Pour s'assurer que ces mesures sont saisies et enregistrées, les questionnaires suivants seront utilisés :

- a- Impression Globale d'amélioration de la part du patient/ sujet (PGI-I), un seul élément de mesure qui permet au sujet de mesurer d'estimer/évaluer leur réponse au traitement. La mesure des résultats se fait sur le nombre de répondants défini comme sujet ayant répondu « vraiment bien mieux », et « bien mieux » à la question PGI-I [34].
- b- Le questionnaire de l' « International Consultation on Incontinence » (consultation Internationale sur l'Incontinence, symptômes des voies urinaires inférieures et qualité de vie » basé sur le « King's Health Questionnaire »[35]et un questionnaire de condition spécifique utilisé pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'incontinence urinaire . Le score possible va de 19 à 76, avec des valeurs plus hautes qui indiquent une amélioration grandissante de la qualité de vie. La mesure des résultats sera une amélioration de la qualité de vie de sujets comparée à la base de référence. [35-36].
- c- L'EQ-5D est une mesure simple et générale qui peut mesurer un statut à indice unique. Il deviendra, par la suite, un projet pilote de poids utilisant les valeurs de référence Malaisiennes.

Evaluation économique sanitaire/des impacts sur la santé et analyse

En plus de l'évaluation de l'efficacité clinique du traitement, une évaluation prospective liée à la question de l'impact sur la santé et des économies qui seront faites est prévue. Une analyse coût-efficacité des résultats déclarés par les patients sera réalisée. Pour estimer les coûts, l'utilisation des ressources est mesurée en unités naturelles (ex : durée du traitement en minutes). La moyenne de l'utilisation des ressources par patient est faite et chiffrée avec un coût d'opportunité approximatif basé sur les prix du marché malaisien (ex : accords sur les salaires pour les frais de personnel).Une analyse de sensibilité est réalisée en remplaçant le prix et effets moyens par les limites supérieures et inférieures des 95% d'intervalle de confiance correspondants .Les résultats du rapport coût-efficacité sont synthétisés en un taux différentiel/incrémental//un rapport coût-efficacité.

Sécurité et effets/événements indésirables

La stimulation magnétique a un bon profil d'innocuité avec aucun effet indésirable relevé. [37]. Néanmoins, tous les effets indésirables, ce qui inclut (mais n'est pas limité à) tout signes ou symptômes inattendus, des maladies diagnostiquées depuis peu, des découvertes rares/inhabituelles par un laboratoire ou au cours d'une hospitalisation, seront compulsés, peu importe si l'effet secondaire est en lien ou pas avec la stimulation magnétique. Dans les cas où il y ait une détérioration de la maladie préexistante du patient au cours de l'étude, cela sera aussi compulsé comme effet indésirable. Au cours de chacune des visites de suivi, il sera demandé au sujet s' ils ont des effets indésirables.

Randomisation

Les sujets seront répartis dans un groupe ou l'autre, groupe actif ou groupe placebo, ces groupes étant faits de manière informatisée, groupe permutés au hasard avec des tailles de groupes allant de 4, puis 6 et 8, ceci est réalisé par un pharmacien indépendant n'étant pas impliqué dans l'étude. Les détails sur la répartition sont donnés dans des enveloppes fermées, opaques et numérotées de façon séquentielle à une infirmière désignée et qui est aussi chargée de donner leur traitement aux sujets/patients. Le pharmacien indépendant qui édite la liste de randomisation s'assurera que les enveloppes sont opaques, et qu'on en peut rien voir même avec de la lumière .En plus, les enveloppes cachetées sont conservées dans une armoire à laquelle seule l'infirmière désignée peut avoir accès .Le recrutement des sujets (évaluation de l'éligibilité, discussion sur les essais/l'étude, obtention du consentement éclairé) sera effectué par des enquêteurs et cliniciens qui ne sont pas informés de la répartition du traitement. A la suite du recrutement du sujet, l'enquêteur donnera au sujet un unique numéro d'identification. A la première session de traitement et pour chaque sujet, l'infirmière désignée ouvrira les enveloppes de façon séquentielle. Le numéro unique d'identification du sujet sera noté sur l'enveloppe qui lui est allouée.

Insu et non- insu et vérification de la partialité

Les investigateurs/chercheurs qui réalisent l'évaluation de la mesure des résultats et les statisticiens qui effectuent l'analyse des données ne seront pas informés de la répartition . L'infirmière désignée qui a ouvert, de façon séquentielle les enveloppes contenant la répartition du traitement seront chargées d'administrer le traitement au sujet à chaque visite, et elles ne seront pas impliquées dans la moindre évaluation des résultats. Les infirmières chargées de l'étude auront une formation officielle par un ingénieur de QRS International pour apprendre à manipuler le QRS-1010 PelviCenter. En plus, les prises de rendez-vous pour le traitement seront gérées par des infirmières de l'étude indépendante, et les investigateurs ne seront en contact à aucun moment, avec les patients, pendant les phases de traitement .Tous les membres du personnel impliqués dans l'étude respecteront les procédures d'exploitation normalisées : séparation claire entre les enquêteurs qui s'occupent de l'évaluation des résultats et les infirmières de l'étude qui administrent le traitement.

Dans l'éventualité d'une urgence médicale inattendue, l'allocation (médicale) du sujet peut être révélée à l'enquêteur. L'enquêteur rapportera ce fait au sponsor/commanditaire de l'étude, et ceci sera suivi d'un rapport détaillé (soumis au commanditaire). Cas pour lesquels cet événement peut avoir lieu (mais non restreint à cette liste):(1) le sujet déclare une grossesse au cours de l'étude , (2)un effet indésirable demande la levée de l'insu les informations relatives à la sécurité et gérer

l'état du sujet/patient, (3) un effet indésirable sérieux et qui demande la levée de l'insu, pour décider si il faut continuer le traitement ou non. Un rapport sur la levée de l'insu sera effectué par l'enquêteur, dans lequel seront spécifiées les raisons de la levée.

Différentes mesures seront prises pour vérifier la partialité (de l'étude). Pour évaluer la partialité, les différences entre les caractéristiques de référence des 2 groupes traités seront comparées pour s'assurer que la randomisation se fait avec succès. L'infirmière de l'étude désignée/choisie ouvrira les enveloppes de manière séquentielle, ce qui sera contre-vérifié par une autre infirmière également affectée à l'étude, pour s'assurer de la mise en œuvre correcte des répartitions du traitement. Pour éviter tout les enquêteurs ne seront pas autorisés dans la pièce ou le traitement est reçu. Les infirmières désignées et qui administrent le traitement ne seront pas impliquées dans le recrutement des patients ou quelque mesure et analyse de résultats que ce soit. Pour évaluer l'efficacité de l'insu des participants à l'étude, on posera à chaque sujet les questions ci-après à la suite des 16 séances de traitement : quel traitement pensez-vous avoir reçu ? Le sujet aura le choix entre 3 réponses « traitement actif », « je ne sais pas », « traitement placebo ». La capacité des patients à identifier correctement le traitement qu'ils ont reçu à la fin des 8 semaines de traitement, sera analysée et comparée (groupes fictif Vs actif). Enfin, pour prendre en compte le taux de départ qui peut influencer sur les résultats, les différences entre le nombre de retrait de l'essai, incluant les raisons du retrait, feront l'objet d'une analyse et d'une comparaison (groupe fictif Vs groupe actif)

Retrait d'un sujet/patient

Le sujet peut choisir de se retirer de l'étude, ou il peut être retiré de l'étude, n'importe quand, ceci est laissé à la discrétion de l'enquêteur/investigateur. Si un sujet se retire ou est retiré, tous les efforts seront faits pour faire un rapport sur ce qui a été observé et ceci de la façon la plus soignée possible.

Les raisons possibles d'un retrait inclut (mais ne sont pas limitées à) : (1) décision du sujet , (2) effets indésirables insupportables, (3) anomalie de laboratoire cliniquement significative, (4) non respect du protocole (ex : recrutement ou randomisation incorrect), (5) le sujet est sous traitement concomitant incompatible (6) le sujet ne peut satisfaire aux procédures du protocole, (7) le sujet qui, pendant l'étude ,développe un état de santé qui est contraire aux critères d'exclusion et d'inclusion (ex : grossesse) , (8) décès et/ou , (9) tout autre raison, qui selon l'avis de l'enquêteur/ investigateur, entraverait la participation du sujet à l'étude.

Dans l'éventualité d'une grossesse, le sujet sera surveillé jusqu'à la confirmation de la grossesse , et cette confirmation sera signalée. Si un sujet se retire de l'étude avant la randomisation (avant la visite pour le 1^{er} traitement), le sujet sera remplacé par un patient sélectionné au hasard. Si cela arrive, les circonstances et la situation seront intégrées à la fiche de collecte des données (ou formulaire de rapport de cas).

Méthode statistique

Calcul de la taille de l'échantillon

Deux types de calcul de la taille de l'échantillon ont été utilisés : mesures répétées et mesures non répétées . Notre objectif principal est la différence en proportion entre les répondeurs du groupe actif et ceux du groupe fictif après 8 semaines de traitement, et obtenant une réduction de 5 points

ou plus par rapport à la valeur de référence et au score total obtenu après 8 semaines de traitement selon le ICIQ-UI-SF. Sur la base de résultats issus de données antérieures sur la stimulation magnétique, il est prévu que la stimulation magnétique améliorera les symptômes du sujets souffrant d'incontinence de 60% ($p_1=0.6$), alors qu'un traitement de stimulation magnétique fictif améliorera les symptômes de 30% ($p_2=0.3$) [11, 13]. Donc, un échantillon de taille 88 au minimum (44 par groupe) peut détecter une différence d'au moins 30% ($\delta = 0.3$) avec un intervalle/indice de confiance de 95% ($\alpha = 0.005$) et une puissance statistique de 80% ($\beta = 0.2$) [38]. En prenant en compte un taux de décrochage, l'objectif du recrutement est d'avoir 120 sujets.

Nous avons aussi calculé la taille de notre échantillon en utilisant PASS(13) Sample Size Software (NCSS Statistical Software, Kaysville, UT, USA) [39]. Le test établi sur un schéma de mesures répétées, peut être utilisé pour calculer la taille de l'échantillon selon un modèle mixte d'analyse de mesure répétée des données, a été choisi parmi les outils statistiques du PASS (13). Utilisant les mêmes paramètres ($\delta = 0.3$, $\alpha = 0.005$ et $\beta = 0.2$) modèle de covariance autorégressive (AR(1)) avec une auto corrélation de 1.0 et un schéma avec 6 mesures répétées, un taille totale de l'échantillon de 84 ($n = 42$ dans chaque bras) est obtenu. Comme la taille de l'échantillon calculé, en utilisant un test de simples différences de proportion, était plus élevé, nous avons retenu la taille d'échantillon initialement calculé.

Analyse statistique

La saisie des données sera réalisée avec le logiciel Excell 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA). IBM SPSS Statistics pour la version 21.0 du logiciel Windows (Armonk, NY, USA) sera utilisé pour analyser les données collectées. Toutes les analyses statistiques seront dirigées par un statisticien indépendant, dispositif à l'aveugle maintenu pour les experts.. une valeur p inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.

Les statistiques descriptives seront utilisées pour analyser les caractéristiques de base. Pour comparer les données démographiques de base entre les groupes traités, des tests indépendants t (ou le Man Whitney U test) sera utilisé pour analyser des données en continu et le test du χ^2 ou test exact de Fisher pour les données catégoriques.

Dans l'analyse principale, nous comparerons les sujets/patients randomisés dans cette étude avec l'intention de base de traiter, sans prendre en compte si ils ont terminé le traitement qui leur a été attribué. Les données seront analysées par une méthode longitudinale (schéma de la mesure répétée). Aucune imputation de données manquantes ne sera mise en œuvre (ex : imputation par la moyenne, poursuite de la dernière observation, imputation multiple). A la place, un modèle mixte linéaire (LMM) et un modèle linéaire mixte généralisé (GLMM) qui ne demande pas de méthodes d'imputation officielles seront utilisés. [40] Des variables dépendantes continues seront analysées avec LMM, avec un maximum de vraisemblance [41]. L'approche à plusieurs niveaux (LMM et GLMM) sera utilisée. [42] De plus une matrice de covariance peut être fixée/déterminée, fournissant/assurant une plus grande flexibilité pour l'analyse des données longitudinales, à l'inverse de l'analyse de variance traditionnelle des mesures répétées (ANOVA) qui supposent une symétrie composée (ex : variances égales et covariances) [43]. Symétrie composée veut dire que le schéma de covariance ou corrélation est constant au fur et à mesure des essais, ce qui est une hypothèse irréaliste. Le test de sphéricité de Mauchly dans les mesures répétées ANOVA est utilisé pour tester/analyser si on arrive à la sphéricité (une forme moins stricte/rigoureuse de la symétrie composée). Les mesures

répétées ANOVA doivent poser différentes hypothèses, incluant la symétrie composée, données équilibrées et un jeu/fichier de données complet pour assurer une utilisation solide. La principale mesure de résultats (analyses des réponses à ICIQ-UI-SF, variable dichotomique) et autres variables dichotomiques seront analysées avec le GLMM (régression logistique binomiale). Nous évaluerons les moyennes marginales de proportion, les ratios d'incidence (odd ratios) en comparant les traitements et les 95% d'indice/d'intervalle de confiance correspondant. Les effets fixés/effets attendus incluent le temps, le code et interactions codes et temps. Le code comprend/inclut des variables codées en binaire avec le groupe fictif pris comme groupe de référence. Nous sommes, en priorité, intéressés par l'interaction code/temps, qui représente la différence des variables des résultats entre les 2 groupes. Pour l'analyse des mesures des résultats, les sujets/patients qui se retirent après la randomisation (données manquantes) seront considérés comme ayant échoués au traitement et seront pris en compte dans le dénominateur. L'analyse du répondeur avec le groupe traité/recevant le traitement sera faite en utilisant le GLMM (régression logistique binaire).

Contrôle qualité et surveillance

Avant de débiter l'étude, le protocole sera revu et révisé par toutes les membres de l'étude : les urologues, gynécologues et académiciens. Tous les enquêteurs/chercheurs et toutes les infirmières participant à l'essai clinique seront formés pour respecter les procédures de l'étude et participeront à la session de formation « Good Clinical Practice (bonne pratique clinique) avant le début de l'étude/ l'essai clinique. Un curriculum vitae à jour et les de formation de tous les investigateurs seront transmis au commanditaire/sponsor de l'étude ainsi qu'au comité d'éthique.

Pour maximiser la venue des sujets, des rappels de rendez-vous se feront par téléphone, ou SMS par les enquêteurs. Les sujets qui ne seront pas réguliers dans les traitements seront encouragés à reprendre un suivi régulier. Néanmoins, si un sujet abandonne ou refuse le suivi, sa décision sera acceptée.

En accord avec les exigences de « l'International Conference on Harmonization Good Clinical Practice », une surveillance régulière de l'étude sera effectuée tout au long de cette même étude. L'enquêteur accepte un représentant du commanditaire/sponsor de l'étude chargé de la surveillance et qui visitera régulièrement les centres d'essais cliniques pour s'assurer que les exigences de l'étude sont respectées. La personne responsable de la surveillance s'assurera que le cours de l'essai clinique est mené et que les formulaires de notification/rapports sont complétés correctement et avec sérieux.

Pour assurer la confidentialité du patient, tous les formulaires de déclaration et documents importants seront tenus fermés dans une armoire. Chaque sujet sera identifié par un numéro unique. Tous les dossiers contenant les informations permettant d'identifier les personnes seront gardés séparément, et utilisés pour le suivi et la prise de contact pour le suivi. Les résultats de la recherche ne seront pas intégrés au dossier de l'histoire médicale du patient et seront utilisés uniquement pour l'étude. Les données publiées dans les rapports, publications et présentations ne dévoileront pas d'informations permettant d'identifier les patients.

Tout évènement indésirable rencontré sera enregistré/noté, dans le formulaire de rapport/cahier d'observation. Tout évènement indésirable sérieux qui se produit au cours de l'essai clinique sera rapporté et signalé dans les 24 heures qui suivent la connaissance de l'évènement au commanditaire/sponsor de l'étude et au comité d'éthique.

Dans l'éventualité de toute blessure venant des procédures de recherche, le commanditaire/sponsor assume la responsabilité, conformément à la loi, pour le compte des investigateurs et assume le coût financier du traitement médical du patient. Il n'y aura pas d'indemnisation financière de la part du sponsor. Le coût des frais médicaux ou toute maladie ou blessure n'étant pas directement en lien avec la participation du sujet à l'étude ne seront pas pris en charge. Une police d'assurance est fournie par le commanditaire/sponsor de l'étude.

Ethique et diffusion/transmission

L'étude sera conduite en accord avec les directives de l'« International Committee of Harmonization pour le compte de la « Good Clinical Practice » et « the Declaration of Helsinki, et elle a été approuvée par le « Joint Ethics Committee of the School of Pharmaceutical Sciences, USM-Hospital Lam Wah Ee sur les essais cliniques [USM-HLWE/IEC/2013(0006)]. Un consentement écrit éclairé sera demandé et obtenu pour chaque patient par l'investigateur avant que le patient ne commence l'essai.

Pendant l'essai, si d'importantes modifications du protocole sont prévues, des modifications seront soumises au comité d'éthique pour être acceptées. Un nouveau formulaire de consentement sera donné au sujet si les changements le concernent (durée du traitement, changement dans les critères d'inclusion ou d'exclusion par exemple). Seuls les investigateurs auront accès au fichier de données finales de l'essai. Le commanditaire/sponsor aura accès au fichier de données finales de l'essai une fois que toutes les analyses statistiques auront été effectuées. Pour diffuser/transmettre nos conclusions, les résultats de l'essai clinique seront publiés dans des revues évaluées/ révisées par des pairs.

Discussion/débat/Echange

Notre essai est un essai prospectif randomisé contrôlé avec un dispositif fictif/ essai randomisé en double aveugle pour l'incontinence à l'effort et qui utilise la stimulation magnétique pulsée. L'essai est alimenté de façon adéquate et les résultats seront validés. Les essais antérieurs faits avec la stimulation magnétique avaient des défauts intrinsèques, et ont mené à des preuves peu concluantes sur les modalités de ce traitement. Une recherche dans les registres des essais indique qu'il n'y a à ce jour aucun essai clinique prospectif en cours faisant des recherches portant sur la question qui nous intéresse (la dernière en date était en décembre 2014).

Il existe un besoin pour un essai clinique randomisé de haute qualité sur ce sujet avec un groupe fictif, un échantillon de taille adéquate, une méthodologie appropriée et des mesures de résultats validées, de même qu'un suivi à long terme. [19].

Nous avons l'intention d'évoquer/ de parler des défauts des études précédentes dans notre étude et d'obtenir des preuves convaincantes sur l'efficacité de la stimulation magnétique. Nous reconnaissons l'importance d'utiliser un groupe fictif pour contrôler l'efficacité de la stimulation magnétique. Nous utiliserons une machine spécialement conçue pour réaliser cet essai clinique.

L'apparence et le bruit produit est identique au traitement actif. Le total de la production énergétique/d'énergie sur les 8 semaines de traitement fictif est inférieur au total d'énergie d'une séance de traitement actif de 20 minutes(K.Dobler, communication personnel). En outre, nous recruterons uniquement des sujets qui ne connaissent peu ou pas la Stimulation magnétique. Il sera dit à tous les sujets qu'ils peuvent ressentir une sensation de picotements. Les sujets seront aussi évalués à la fin des 8 semaines de traitement pour vérifier l'efficacité du dispositif fictif. Pour aller plus loin dans ce dispositif / double-aveugle, il sera interdit à tous les experts impliqués dans l'essai d'entrer dans la salle de traitement, et le traitement sera coordonné par des infirmières indépendantes (de l'essai clinique). Collectivement, ces mesures permettent aux sujets un meilleur double-aveugle/une plus grande efficacité du dispositif fictif avec pour but de diminuer l'effet placebo.

Ensuite, nous avons choisi la taille de notre échantillon en nous basant sur un système de calcul a priori (=fondé sur des données antérieures à l'expérience) pour nous assurer que l'essai notre étude est alimentée correctement/de façon adéquate pour répondre à notre première source d'intérêt. Pour évaluer les effets de la stimulation magnétique sur l'incontinence à l'effort, nous avons sélectionné différents sujets et des mesures de résultats objectives telles qu'elles sont recommandées dans les directives générales internationales. [44, 45]. En plus, nous avons choisi un résultat rapporté par le patient, le questionnaire ICIQ-UI-SF, comme notre première mesure de résultats parce que nous reconnaissons qu'il est important d'évaluer les bénéfices du traitement par rapport au point de vue du patient. Nous espérons que l'utilisation d'outils standardisés et reconnus au niveau international facilitera la centralisation des données dans les méta-analyses , limitant ainsi le nombre d'essais cliniques de haute qualité nécessaires pour tirer des conclusions concrètes sur ce traitement possible.

La stimulation magnétique est une procédure non-invasive qui s'est montrée efficace pour l'incontinence d'effort dans différentes études ouvertes.[23]. D'autres avantages sont : l'absence d'évènements /effets indésirables, le fait qu'il ne soit pas nécessaire de se déshabiller, les contractions automatiques et l'absence de douleurs. Si l'efficacité de la stimulation magnétique est meilleure que la PFMT , qui a un taux de réussite d'environ 30%, cela peut être une option raisonnable pour des patients qui ne sont pas aptes à subir une intervention chirurgicale. Nous attendons des résultats de notre essai clinique qu'il ajoute des données qui confirment pour ce qui concerne la stimulation magnétique et son efficacité pour l'incontinence à l'effort chez les femmes.

Notre protocole a certaines limites, pour maximiser l'exclusion de tout effet placebo, différentes éléments ont été pris en compte dans l'élaboration de la stimulation magnétique fictive. Nous avons utiliser la même appareil/ la même machine, créer une bobine qui pouvait être inclinée pour ajuster la puissance des contractions, et nous avons retenu que les sujets qui ne connaissaient pas la stimulation magnétique. Néanmoins, nous pensons que notre dispositif fictif peut échouer avec certains patients.

Le refus de certains sujets peut limiter la généralisabilité des résultats à un public plus large. Par ailleurs, lorsque nous avons d'abord conçu l'essai, nous avons parlé d'un suivi de 6 mois pour des raisons logistiques .Toutefois, nous avons l'intention de passer ce suivi à un an minimum, tel que cela est recommandé par les lignes directives [45].Des changements ont été apportés et soumis au comité d'éthique. Enfin, nous avons choisi la taille de notre échantillon en fonction de notre

principale méthode d'analyse des données finales. (analyse du répondeur : pourcentage des sujets qui répondent au principal critère de réponse).Notre essai peut ne pas être suffisamment alimenté pour ce qui est de la détermination de la signification statistique des mesures de résultats secondaires.

Statut de l'essai

L'essai clinique a terminé son recrutement/sa sélection mais continue à suivre les patients.

Annexe

Annexe dossier 1 : Résumé des essais cliniques antérieurs publiés sur l'incontinence urinaire d'effort. L'essai fait un résumé des essais à travers le monde et qui avait pour but de tester l'effet de la stimulation magnétique sur l'incontinence urinaire. L'objectif de l'essai, le nombre de sujets, le protocole (incluant l'intensité et la fréquence) et les résultats sont présentés.

Abbreviations

ANOVA : Analysis of Variance ; GLMM : Generalized linear mixed model; ICIQ-LUTS6QoL: International Consultation On Incontinence Questionnaire-Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life; ICIQ-UI-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire for Urinary Incontinence Short Form; IEF : Incontinence episode Frequency; LMM : Linear mixed model; MS : Magnetic Stimulation; PFMF : Pelvic Floor Muscle function; PGI-I; Patient Global Impression of Improvement; QoL : Quality of Life; SUI : Stress Urinary Incontinence; UI : Urinary Incontinence; UPT : Urine Pregnancy Test.

Intérêts concurrents

RL est un étudiant en Doctorat travaillant à temps complet de l'université de Sains Malaysia, qui reçoit une indemnité de recherche de QRS international pour la période de l'essai clinique. Tous les autres auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun intérêt concurrent.

Contributions de l'auteur

RL a contribué à la conception et mise en forme/ création de l'essai, à l'enregistrement de l'essai, collecte et analyse des données et rédaction du manuscrit. MLL est l'investigateur/ l'enquêteur principal ; il a contribué à la conception et la création de l'essai, supervisé l'essai et a revu le manuscrit. WSL, NAKK, et KHY ont contribué à la conception et création de l'essai et ont revu/révisé le manuscrit Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Remerciements

L'essai est sponsorisé par QRS International, Liechtenstein, et les responsabilités de QRS International sont coordonnées l'investigateur principal et son équipe de recherche. Les frais de gestion de l'article ont été pris en charge par QRS International. Le sponsor n' a aucun rôle dans la conception de l'évaluation : collecte des données, gestion, analyse et interprétation du rapport écrit. Le sponsor est dûment reconnu mais n'a aucune autorité sur la décision dans la publication, de ce rapport. Nous remercions les Docteurs Shaun Wen Huey Lee et Sheau Chin Lim pour leurs précieux conseils et commentaires. Nous remercions également Mei Li Beh pour son aide pour les analyses statistiques.

Informations sur l'auteur

(1)School Of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia, 11800 Pulau Pinang, Malaysia. (2) Department of Urology, Island Hospital, Penang, Malaysia. (3) Department of Urology, Lam Wah Ee Hospital, Penang, Malaysia.

Reçu : 11 décembre 2014 accepté : 8 juin 2015

Publié en ligne : 21 juin 2015

Références :

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association(IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floordysfunction. *Neurourology Urology*. 2010;29(1):4–20.

2. Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sillén U, et al. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal incontinence (AI). In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence*, Paris, February 2012. 5th ed. Paris: ICUD-EAU; 2013. p. 15–108.
3. Horng SS, Huang N, Wu SI, Fang YT, Chou YJ, Chou P. The epidemiology of urinary incontinence and its influence on quality of life in Taiwanese middle-aged women. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(4):371–6.
4. Schultz SE, Kopec JA. Impact of chronic conditions. *Health Rep*. 2003;14(4):41–53.
5. Buckley BS, Lapitan MC. Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, Paris, 2008. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children—current evidence: Lim et al. *Trials* (2015) 16:279 Page 10 of 11 findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology*. 2010;76(2):265–70.
6. Markland AD, Richter HE, Fwu CW, Eggers P, Kusek JW. Prevalence and trends of urinary incontinence in adults in the United States, 2001 to 2008. *J Urol*. 2011;186(2):589–93.
7. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence*, Paris, February 2012. 5th ed. Paris: ICUD-EAU; 2013.
8. Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, Milani AL, van der Wijk I, Smalbraak DJ, et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1124–33.
9. Diokno A, Yuhico Jr M. Preference, compliance and initial outcome of therapeutic options chosen by female patients with urinary incontinence. *J Urol*. 1995;154(5):1727–31.
10. Dmochowski RR, Blaivas JM, Gormley EA, Juma S, Karram MM, Lightner DJ, et al. Update of AUA guideline on the surgical management of female stress urinary incontinence. *J Urol*. 2010;183(5):1906–14.
11. Galloway NT, El-Galley RE, Sand PK, Appell RA, Russell HW, Carlan SJ. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. *Urology*. 1999;53(6):1108–11.
12. Galloway NT, El-Galley RE, Sand PK, Appell RA, Russell HW, Carlan SJ. Update on extracorporeal magnetic innervation (EXMI) therapy for stress urinary incontinence. *Urology*. 2000;56(6 Suppl 1):82–6.
13. Fujishiro T, Enomoto H, Ugawa Y, Takahashi S, Ueno S, Kitamura T. Magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of stress incontinence: an investigational study and placebo controlled trial. *J Urol*. 2000;164(4):1277–9.
14. Yamanishi T, Yasuda K, Suda S, Ishikawa N, Sakakibara R, Hattori T. Effect of functional continuous magnetic stimulation for urinary incontinence. *J Urol*. 2000;163(2):456–9.
15. Yokoyama T, Fujita O, Nishiguchi J, Nozaki K, Nose H, Inoue M, et al. Extracorporeal magnetic innervation treatment for urinary incontinence. *Int J Urol*. 2004;11(8):602–6.
16. Lee JS, Hong JY, Kim MH, Seo JT. Comparative study of the pelvic floor magnetic stimulation with BIOCON-2000TM in female urinary incontinence patients. *Korean J Urol*. 2004;45(5):438–43. Korean.
17. Ünsal A, Saglam R, Cimentepe E. Extracorporeal magnetic stimulation for the treatment of stress and urge incontinence in women: results of 1-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(5):424–8.
18. Bakar Y, Cinar Özdemir Ö, Özengin N, Duran B. The use of extracorporeal magnetic innervation for the treatment of stress urinary incontinence in older women: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1163–8.
19. Lim R, Lee SWH, Tan PY, Liang ML, Yuen KH. Efficacy of electromagnetic therapy for urinary incontinence: a systematic review. *Neurourol Urodyn*. In press. doi:10.1002/nau.22672
20. Moore K, Dumoulin C, Bradley C, Burgio K, Chalmers T, Hagen S, et al. Adult conservative management. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence*, Paris, February 2012. 5th ed. Paris: ICUD-EAU; 2013. p. 1101–228.
21. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, Zyczynski HM, Varner RE, Amundsen C, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1987–97.
22. Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):10–7.
23. Quek P. A critical review on magnetic stimulation: what is its role in the management of pelvic floor disorders? *Curr Opin Urol*. 2005;15(4):231–5.
24. Kelleher C, Staskin D, Cherian P, Cotterill K, Coyne K, Kopp Z, et al. Patient-reported outcome assessment. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence*, Paris, February 2012. 5th ed. Paris: ICUD-EAU; 2013. p. 389–428.
25. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(4):322–30.
26. Sirls LT, Tennstedt S, Brubaker L, Kim HY, Nygaard I, Rahn DD, et al. The minimum important difference for the International Consultation on Incontinence Questionnaire—Urinary Incontinence Short Form in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(2):183–7. doi:10.1002/nau.22533.
27. Nyström E, Sjöström M, Stenlund H, Samuelsson E. ICIQ symptom and quality of life instruments measure clinically relevant improvements in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. In press. doi:10.1002/nau.22657.
28. Tubaro A, Vodusek DB, Amarenco G, Doumouchtsis SK, DeLancey JOL, Fernando R, et al. Imaging, neurophysiological testing and other tests. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence*, Paris, February 2012. 5th ed. Paris: ICUD-EAU; 2013. p. 507–622.
29. Yalcin I, Peng G, Viktrup L, Bump RC. Reductions in stress urinary incontinence episodes: what is clinically important for women? *Neurourol Urodyn*. 2010;29(3):344–7.
30. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. The standardization of terminology of lower urinary tract function. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1988;114:5–19.
31. Frawley HC, Galea MP, Phillips BA, Sherburn M, Bø K. Reliability of pelvic floor muscle strength assessment using different test positions and tools. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(3):236–42.
32. Hundley AF, Wu JM, Visco AG. A comparison of perineometer to brink score for assessment of pelvic floor muscle strength. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5):1583–91.
33. Klovning A, Avery K, Sandvik H, Hunskaar S. Comparison of two questionnaires for assessing the severity of urinary incontinence: the ICIQ-UI SF versus the Incontinence Severity Index. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(5):411–5.
34. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):98–101.
35. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(12):1374–9.
36. Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J. ICIQ Advisory Board. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire. www.iciq.net. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):1063–6.
37. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012;62(6):1130–42.
38. Dean AG, Sullivan K, Soe MM. OpenEpi: open source epidemiologic statistics for public health. http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm [updated 4 May 2015]. Accessed 16 June 2015.
39. NCSS Statistical Software. PASS₁₃ Sample Size Software. <http://www.ncss.com/software/pass/>. Accessed 16 June 2015.
40. Thabane L, Mbuagbaw L, Zhang S, Samaan Z, Marcucci M, Ye C, et al. A

tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:92.

41. Sutradhar BC. Overview of linear mixed models for longitudinal data. In: *Dynamic mixed models for familial longitudinal data.* New York: Springer; 2011. p. 29–58.

42. Krueger C, Tian L. A comparison of the general linear mixed model and repeated measures ANOVA using a dataset with multiple missing data points. *Biol Res Nurs.* 2004;6(2):151–7.

43. Quené H, van den Bergh H. On multi-level modeling of data from repeated measures designs: a tutorial. *Speech Commun.* 2004;43(1–2):103–21.

44. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol.* 2011;59(3):387–400.

45. Brubaker L, Nygaard I, Bø K, Tincello DG, Homma Y, Cook J, et al. Research methodology. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012.* 5th ed. Paris: ICUD-EAU; 2013. p. 1863–94.