

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

**ANNEE 2017**

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 1<sup>er</sup> juin 2017 à Poitiers  
par Lucie ESCARTIN

Méta-analyse des effets indésirables de la Paroxétine  
et construction d'une fiche d'aide à la décision

**COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur José Gomes Da Cunha

**Membres** : Monsieur le Professeur Philippe Binder  
Monsieur le Docteur Rémy Boussageon  
Monsieur le Docteur Yann Brabant

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Rémy Boussageon

*Le Doyen,*

Année universitaire 2016 - 2017

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### **Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GLBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy

**Professeur associé des disciplines médicales**

- ROULLET Bernard, radiothérapie

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## **Remerciements**

A Monsieur le Professeur José Gomes Da Cunha, vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Philippe Binder, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Yann Brabant, pour ton aide et tes conseils au cours de mon internat.

A Rémy, pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail de thèse, pour m'avoir transmis tes connaissances et questionnements permanents sur les thérapeutiques.

A ma Sandoue, tant de moments partagés ensemble... Merci d'être une amie si fidèle, à l'écoute infallible. A ton Coco, toujours là pour nous faire rire.

A mes amis Bordelais devenus Poitevins,

A Chachou, parce que je sais que tu es toujours là et avec le sourire !

A Paul pour toutes ces années... A Pauline et leur petite Clara.

A mes amis d'ailleurs devenus Poitevins,

A Claire et Thomas, et leurs petites filles Elise et Margot. Merci d'être là pour nous, pour tous ces moments partagés.

A Alice, toujours si attentionnée, à David.

A Melo, Lulu, Adèle, Camille et Nico.

A Marine, pour ce semestre rochelais.

A Alban. A Anne Sophie, pour nos fous rires, ta présence et ton soutien.

A Sam et Coco, c'est toujours un plaisir de se retrouver !

A Ness, pour ton amitié. A Caro.

A Lisa, pour ces bons moments!

A mes amis fanfarons,

A toi Marion, d'être toujours présente, avec cette magnifique bonne humeur, que ce soit pour les conseils pédiatriques et les autres ! Parce qu'entre nous, tout se dit...

A toi ma Nanie, pour tous ces moments partagés, et à Etienne qui te rend si heureuse, je vous souhaite le meilleur.

A toi Gabichou, pour les sous-colles mémorables, et les soirées qui ne l'étaient pas moins.

A Anne-sou, Maylis, Eloi, JB, et les autres... Merci pour ces moments qui ont rendu mes années Bordelaises si heureuses.

A Anaï, mon amie d'enfance. A Jean-Luc et Françoise.

A mes maîtres de stage devenus collègues, Alain pour tes encouragements qui m'ont aidée à prendre confiance à moi, à Yannick pour tes conseils avisés !

A ma belle famille, pour m'avoir si gentiment accueillie dans leur famille.

A ma famille.

A Mémé.

A Mamie, Tony, Zeff, et Tatinou. A ma cousine Maritchou.

A Cécile, ma sœur chérie, si proches et si différentes!

A sa petite famille, Doudou, et mes adorables neveux, Tom et Matéo, merci pour votre joie de vivre.

A Tatie Nana et Tonton Loulou.

A Véro, merci d'être là avec toutes ces attentions, et parce que si c'est fait tout de suite...

A mon Papa et ma Maman, pour m'avoir entourée et soutenue toute ma vie, en particulier au cours de ces longues études... Mais aussi pour avoir partagé ces bons moments, ces soirées à refaire le monde, pour m'avoir appris les choses importantes de la vie! Enfin, merci d'être toujours si présents, si compréhensifs... et si aimants.

A ma petite famille,

A Jérémy, pour ta précieuse aide! Pour m'accompagner chaque jour, avec ton humour et ton amour... Et parce que nous partageons tout ces instants, beaux comme difficiles. Enfin, pour m'avoir donné un amour de petite fille... Et d'être un si parfait Papa!

A Eléna, ma merveilleuse fille, chaque jour passé avec toi me comble de bonheur!

Je vous aime.

## Sommaire

1. Introduction.....	8
2. Matériel et méthode .....	10
2.1. Protocole .....	10
2.2. Type d'étude .....	10
2.3. Sélection des études .....	10
2.4. Sources d'informations .....	10
2.5. Extraction des données .....	11
2.6. Critère de jugement principal.....	11
2.7. Analyse statistique .....	11
2.8. Risque de biais de publication .....	12
2.9. Construction de la fiche d'aide à la décision .....	12
3. Résultats.....	13
3.1. Etudes sélectionnées .....	13
3.2. Caractéristiques des études .....	13
3.3. Evénements indésirables non graves .....	25
3.4. Evénements indésirables graves .....	27
3.5. Fiches d'aide à la décision .....	27
4. Discussion.....	30
5. Conclusion .....	35
Références bibliographiques.....	57
Abréviations.....	61
Annexes.....	62
Résumé.....	104

## 1. Introduction

La décision médicale partagée est un enjeu essentiel de la médecine contemporaine, pilier fondamental d'un exercice où la place du patient est devenue prépondérante. Pour y parvenir, il est nécessaire d'apporter à nos patients une information claire, loyale, appropriée... et fiable [1,2]. Les choix thérapeutiques sont probablement le domaine où l'exercice de cette décision partagée nécessite le plus de référentiels, et donc de preuves scientifiques. L'article du code de santé publique (39-R.4127-39) le précise en ces termes « les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé ».

En pratique, les informations semblent difficiles à trouver, et les obstacles multiples : les prescripteurs ne peuvent pas faire le travail de réunification des informations à la source, par manque de temps et de formation [3,4]. Ce travail de réunification est d'autant plus compliqué que 40 % des essais sur les molécules, conduites par les laboratoires ne sont pas publiés [5,6]. Les prescripteurs ont donc besoin d'outils, s'appuyant eux-mêmes sur des études collectant toutes les informations disponibles, comme des méta-analyses.

De plus, toujours dans l'optique d'une décision médicale partagée, il semble que le patient soit plus à l'aise, se sente mieux informé et plus convaincu lorsqu'on lui présente un outil comme une fiche d'aide à la décision [7]. Elle semble améliorer la prescription et la communication en facilitant une discussion basée sur des preuves [4,8,9,10].

Dans ce contexte, selon les données de 2013, les psychoanaleptiques sont au dixième rang des classes les plus prescrites, en quantité, en officine de ville. Parmi eux la Paroxétine occupe une place de choix : c'est le premier antidépresseur vendu avec 11 millions de boîtes délivrées. Elle fait partie des 30 substances actives les plus vendues en pharmacie de ville [11]. Une méta-analyse [12] a apporté des informations concernant son efficacité, s'appuyant sur la base de données publiées par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) suite à une décision de justice en 2004, mais il n'existe pas à notre connaissance de synthèse concernant les effets indésirables de la Paroxétine, source de nombreux arrêts de traitement [13].

Cette étude est un travail pilote du projet REB ou « Reconstruire l'*Evidence Based* » [14], qui permettra de tester sa faisabilité et ses limites. REB a pour objectif de proposer une évaluation de l'efficacité clinique et des risques associés aux prescriptions médicamenteuses. Ce travail permettra d'aboutir à la construction de fiches d'aide à la décision, dans un format lisible et compréhensible pour les patients et les médecins.

A travers cette étude nous nous proposons de créer une fiche d'aide à la décision pour la Paroxétine en quantifiant les effets indésirables, dans l'optique de fournir aux prescripteurs un outil solide à même de les aider dans leur pratique quotidienne.

## **2. Matériel et méthode**

### **2.1. Protocole**

Cette étude a été conçue selon le protocole PRISMA pour la conception et l'écriture des méta-analyses [15].

### **2.2. Type d'étude**

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais cliniques randomisés.

### **2.3. Sélection des études**

Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- Essais cliniques randomisés, en double aveugle ;
- Comparaison avec un groupe placebo et au moins un groupe Paroxétine ;
- Rédaction en langue anglaise ou française ;
- Population âgée d'au moins 18 ans.

Il n'y a pas eu de restriction quant à la durée du traitement, la posologie, l'indication, ni quant à l'année de publication de l'étude.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Etudes en « cross-over » : un seul groupe de patient reçoit successivement différents traitements ;
- Etudes ciblant un sous-groupe de population avec des traitements spécifiques (patients atteints du VIH, du VHC, de la maladie de Parkinson, d'une sclérose en plaques, d'une BPCO, d'un diabète de type 2, d'insuffisance cardiaque, suivant une chimiothérapie ou en cours de sevrage de méthamphétamines).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Effets indésirables non quantifiés ;
- Etudes en doublon.

### **2.4. Sources d'informations**

Une revue systématique de la littérature a été menée en recherchant les articles éligibles à partir de la base de données MEDLINE. Le mot clé utilisé était

« Paroxétine », avec le filtre « étude contrôlée randomisée ». La recherche s'est portée jusqu'au 7/12/2015, sans restriction sur la date de publication.

Les études de la base de données GSK ont également été recherchées à partir d'un registre publié sur leur site internet (page consultée le 31/12/2014) [16]. Selon les termes du procès de 2004, cette base de données est censée contenir l'ensemble des études sponsorisées par GSK sur ses médicaments, dont la Paroxétine, qu'elles aient été publiées ou non.

Lorsqu'une même étude GSK avait été publiée dans plusieurs articles, seule la première référence a été gardée pour éviter d'analyser plusieurs fois des données identiques.

## **2.5. Extraction des données**

Les données ont été extraites par un investigateur principal. Elles ont été collectées grâce à un tableur préétabli, Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Les données recueillies ont été la mortalité toute cause et l'ensemble des événements indésirables, graves ou non, survenus durant les études. Les données ont été collectées dans l'analyse en intention de traiter.

Un événement indésirable grave était défini comme un événement entraînant la mort, mettant la vie en danger, nécessitant ou prolongeant l'hospitalisation, entraînant une incapacité ou une invalidité significative, une anomalie ou une malformation congénitale. En outre, tous les cas ne répondant pas aux critères ci-dessus pouvaient encore être considérés comme grave par l'investigateur si un tel événement mettait en danger le patient ou s'il nécessitait une intervention médicale ou chirurgicale pour empêcher l'un des résultats mentionnés ci-dessus.

## **2.6. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était la présence d'effet indésirable de la Paroxétine.

## **2.7. Analyse statistique**

Seules les études incluses dans la méta-analyse ont fait l'objet de l'analyse statistique, réalisée à l'aide du logiciel Review Manager (RevMan®) Version 5.3. (Copenhague : The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

Nous avons choisi de sélectionner les effets indésirables s'ils étaient retrouvés dans au moins trois études.

Le traitement des données de la méta-analyse a été effectuée par la méthode statistique Peto. Les Peto Odds Ratio ont été utilisés pour analyser les données [17] et calculés avec un intervalle de confiance à 95% en utilisant un mode « effets fixes ». La signification statistique a été fixée pour un risque alpha à 0,05.

Pour chaque effet indésirable, le risque de base dans le groupe Paroxétine a été calculé en multipliant le Peto Odds ratio par le risque de base dans le groupe placebo selon la méthode Cochrane [17,18]. Lorsque par ce calcul, le risque de base dans le groupe Paroxétine dépassait 100%, nous avons choisi d'utiliser le risque brut dans le groupe Paroxétine, le Peto Odds Ratio évaluant mal les risques à fréquence élevée.

Les nombres de patients à traiter (NPT) quantifient le nombre de patients qu'il faut exposer au traitement pour observer, en moyenne, un effet indésirable du traitement. Les NPT étaient obtenus en calculant l'inverse de la différence des risques de base [18].

## **2.8. Risque de biais de publication**

Le biais de publication a été diminué par l'utilisation de la base de données GSK.

## **2.9. Construction de la fiche d'aide à la décision**

Nous avons construit deux fiches d'aide à la décision l'une à l'attention des patients, l'autre à l'attention des médecins selon le modèle du Harding Center [4]. Les effets indésirables choisis étaient les plus graves et les plus fréquents. L'efficacité était celle rapportée dans la méta-analyse de Sugarman et al. [12].

### 3. Résultats

#### 3.1. Etudes sélectionnées

137 études ont été incluses dans notre méta-analyse, à partir des 756 références de Pub Med et des 371 études téléchargées du « Clinical Register Trial » sur le site de GSK. Le diagramme de flux de la sélection des études est représenté figure 1.

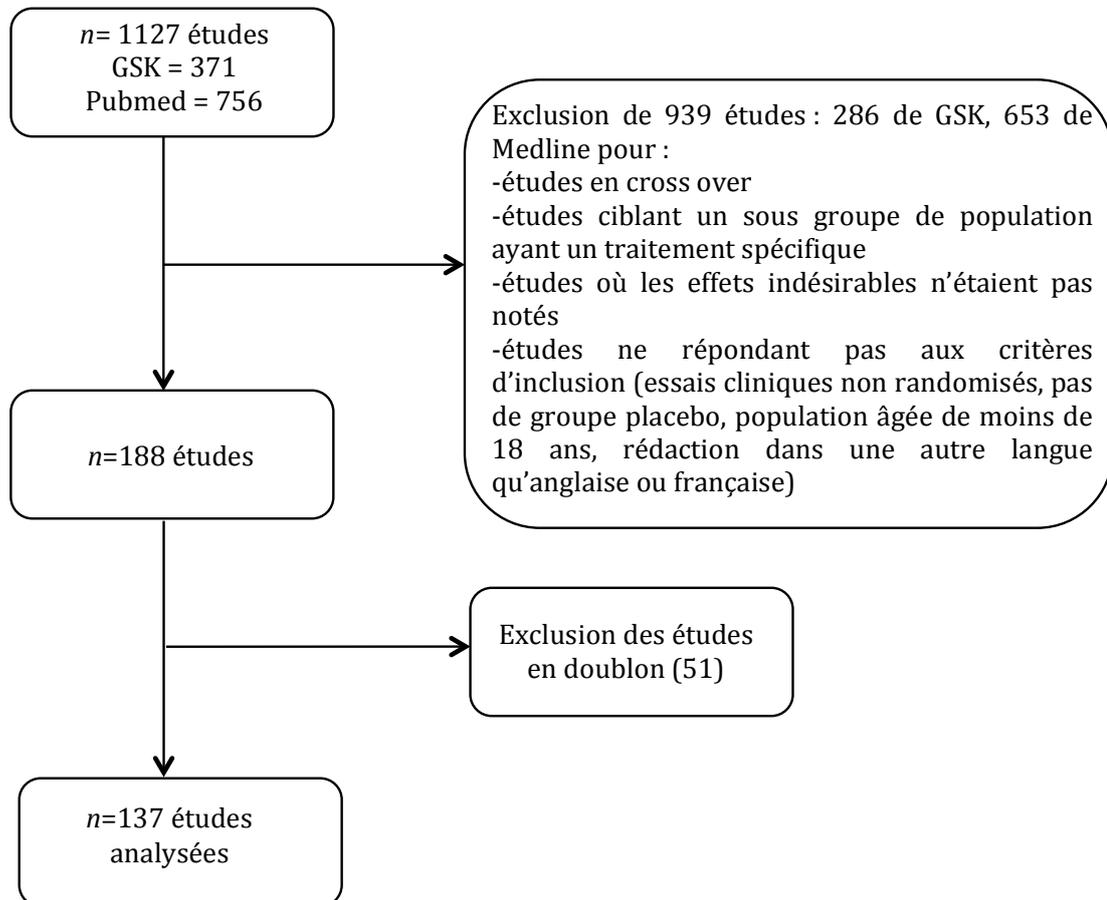


Figure 1 : Diagramme de flux de la sélection des études pour l'inclusion dans la méta-analyse. *n* représente le nombre d'études à chaque étape de l'analyse.

#### 3.2. Caractéristiques des études

Les tableaux 1 à 20 détaillent les principales caractéristiques des études, classées par indication.

Il y avait 103 études publiées (75%) et 34 études non publiées (25%). Les durées variaient de 1 jour à 2 ans. Les posologies données allaient de 5 à 75 mg.

A travers l'ensemble de ces études, ont été analysés 26 348 patients, 15 088 dans le groupe Paroxétine, 11 260 dans le groupe placebo.

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication dépression (W1 à W46).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK/ revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W1</b>	Bech	1996	29060/097	Oui	> 18 ans	20 à 60 mg	12 mois	45/17
<b>W2</b>	Burrows	2002	Depress Anxiety	Oui	> 80 ans	10 à 30 mg	8 semaines	12/12
<b>W3</b>	Detke	2004 A	Eur Neuropsychopharmacol	Oui	> 18 ans	20 mg	8 semaines	86/93
<b>W4</b>	Detke	2004 B	Eur Neuropsychopharmacol	Oui	> 18 ans	20 mg	6 mois	70/58
<b>W5</b>	Dickens	2000	29060/298	Oui	18 à 65 ans	20 mg	8 semaines	47/48
<b>W6</b>	Dunbar	1993 A	PAR 29060/02/001	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	55/56
<b>W7</b>	Dunbar	1993 B	PAR 29060/02/002	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	36/35
<b>W8</b>	Dunbar	1993 C	PAR 29060/02/003	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	39/38
<b>W9</b>	Dunbar	1993 D	PAR 29060/02/004	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	38/40
<b>W10</b>	Dunner	1992	PAR29060.09	Oui	> 18 ans	10 à 40 mg	84 jours	409/51
<b>W11</b>	Edwards	1989	29060/276	Oui	18 à 65 ans	30 mg	6 semaines	20/21
<b>W12</b>	Fava	1998	Ann Clin Psychiatry	Oui	> 18 ans	50 mg	12 semaines	55/19
<b>W13</b>	Feighner	1993 A	29060/03/001	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	40/38
<b>W14</b>	Feighner	1993 B	29060/03/002	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	40/40
<b>W15</b>	Feighner	1993 C	29060/03/003	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	41/42
<b>W16</b>	Feighner	1993 D	29060/03/004	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	40/40
<b>W17</b>	Feighner	1993 E	29060/03/005	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	40/42
<b>W18</b>	Feighner	1993 F	29060/03/006	Oui	> 18 ans	10 à 50 mg	6 semaines	39/38
<b>W19</b>	Golden	2002	29060/448	Oui	18 à 65 ans	25 à 62,5 mg	12 semaines	210/101
<b>W20</b>	Golden	2002	29060/449	Oui	18 à 65 ans	20 à 62,5 mg	12 semaines	220/110
<b>W21</b>	Goldstein	2004	J Clin Psychopharmacol	Oui	> 18 ans	20 mg	8 semaines	87/89
<b>W22</b>	Higuchi	2014	PCR 112810	Oui	> 20 ans	20 à 50 mg	8 semaines	241/171
<b>W23</b>	Jefferson	2001	29060/785	Oui	18 à 65 ans	12,5 à 25 mg	6 semaines	192/102

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK/ revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W24</b>	Kramer	1998	J Clin Psychopharmacol	Oui	> 18 ans	20 mg	6 semaines	72/70
<b>W25</b>	Learned	2012	J Psychopharmacol.	Oui	18 à 64 ans	20 à 30 mg	10 semaines	166/156
<b>W26</b>	Miller	1989	29060/006	Oui	18 à 65 ans	30 mg	4 semaines	22/25
<b>W27</b>	Montgomery	1993	29060/083	Oui	18 à 65 ans	20 à 60 mg	52 semaines	68/67
<b>W28</b>	Perahia	2006	Eur Psychiatry	Oui	> 18 ans	20 mg	8 semaines	97/99
<b>W29</b>	Pitts	1997	29060/190	Oui	> 18 ans	20 à 50 mg	18 mois	61/64
<b>W30</b>	Rapaport	2003	PAR 487	Oui	> 60 ans	10 à 60 mg	12 semaines	210/109
<b>W31</b>	Rapaport	2009	J Clin Psychiatry	Oui	> 60 ans	12,5 à 25 mg	10 semaines	345/180
<b>W32</b>	Ratti	2011	J Clin Psychopharmacol	Oui	18 à 64 ans	20 à 30 mg	8 semaines	119/119
<b>W33</b>	Stein	2003	29060/627	Oui	> 18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	160/162
<b>W34</b>	Trivedi	2004	29060/810	Oui	> 18 ans	12,5 à 25 mg	8 semaines	301/146
<b>W35</b>	Williams	2000	JAMA	Oui	>18 ans	10 à 40 mg	11 semaines	137/140
<b>W36</b>	GSK	1983-1984	26090/007	Non	18 à 65 ans	15 à 30 mg	4 semaines	4/3
<b>W37</b>	GSK	1984-1985	29060/01/001	Non	18 à 65 ans	10 à 50 mg	6 semaines	25/25
<b>W38</b>	GSK	1983-1986	29060/012_3	Non	18 à 70 ans	30 mg	6 semaines	19/10
<b>W39</b>	GSK	1990-1992	29060/057	Non	18 à 65 ans	20 à 40 mg	52 semaines	160/160
<b>W40</b>	GSK	1986-1987	29060/07/001	Non	> 18 ans	10 à 60 mg	6 semaines	13/12
<b>W41</b>	GSK	1989-1991	29060/076	Non	18 à 65 ans	30 mg	4 semaines	4/4
<b>W42</b>	GSK	1990-1992	29060/106	Non	18 à 65 ans	20 mg	24 semaines	18/18
<b>W43</b>	GSK	1991	29060/115	Non	> 18 ans	10 à 50 mg	12 semaines	267/112
<b>W44</b>	GSK	1991	29060/128	Non	> 18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	357/140
<b>W45</b>	GSK	1992-1993	29060/251	Non	>18 ans	20 à 50 mg	8 semaines	125/129
<b>W46</b>	GSK	1998-1999	29060/625	Non	18 à 85 ans	20 à 50 mg	8 semaines	112/117

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 2 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication troubles bipolaires (W47 à W51).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W47</b>	McElroy	2010	J Clin Psychiatry	Oui	>18 ans	20 mg	8 semaines	118/121
<b>W48</b>	Nemeroff	2001	29060/352	Oui	>18 ans	20 à 50 mg	10 semaines	35/43
<b>W49</b>	Ravindran	2013	Asian J Psychiatr	Oui	18 à 60 ans	20 à 40 mg	12 semaines	21/20
<b>W50</b>	GSK	1994-1995	29060/327	Non	>18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	81/85
<b>W51</b>	GSK	1997-2000	29060/442	Non	> 18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	43/49

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 3 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication troubles anxieux généralisés (W52 à W61).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W52</b>	Baldwin	2006	Br J Psychiatry	Oui	18 à 65 ans	20 mg	12 semaines	139/139
<b>W53</b>	Bandelow	2010	Int. J. Neuropsychopharmacol.	Oui	18 à 65 ans	20 mg	10 semaines	217/217
<b>W54</b>	Feltner	2009	CNS Neurosci Ther	Oui	18 à 65 ans	20 mg	4 semaines	56/51
<b>W55</b>	Hewett	2001	29060/637	Oui	>18 ans	20 à 50 mg	8 semaines	187/185
<b>W56</b>	Kasper	2014	Int. J. Neuropsychopharmacol.	Oui	18 à 65 ans	DND	10 semaines	137/136
<b>W57</b>	Pollack	1999	29060/642	Oui	>18 ans	10 à 50 mg	8 semaines	162/164
<b>W58</b>	Rickels	2003	29060/641	Oui	>18 ans	20 à 40 mg	8 semaines	386/180
<b>W59</b>	Stocchi	2003	29060/646	Oui	>18 ans	20 à 50 mg	24 semaines	274/287
<b>W60</b>	GSK	2001-2002	29060/791	Non	>18 ans	12,5 à 37,5 mg	9 semaines	164/163
<b>W61</b>	GSK	2006	BRL209060A/856	Non	>18 ans	10 à 40 mg	8 semaines	179/182

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo, DND : données non disponibles.*

Tableau 4 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication phobie sociale (W62 à W76).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W62</b>	Allgulander	2004	Hum Psychopharmacol	Oui	>18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	128/132
<b>W63</b>	Allgulander	2001	Acta Psychiatr Scand	Oui	18 à 65 ans	20 50 mg	3 mois	44/48
<b>W64</b>	Baldwin	1999	29060/502	Oui	> 18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	139/151
<b>W65</b>	Gimenez	2009	TMT106386	Oui	18 à 60 ans	5 à 20 mg	1 à 8 semaines	17/15
<b>W66</b>	Kumar	1999	29060/470	Oui	> 18 ans	20 à 50 mg	16 semaines	27/28
<b>W67</b>	Lader	2004	Depress Anxiety	Oui	18 à 65 ans	20 mg	24 semaines	169/166
<b>W68</b>	Lepola	2004	29060/790	Oui	>18 ans	12,5 à 37,5 mg	12 semaines	186/184
<b>W69</b>	Liebowitz	2002	29060/454	Oui	>18 ans	20 à 60 mg	12 semaines	289/95
<b>W70</b>	Liebowitz	2005	Arch. Gen. Psychiatry	Oui	>18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	147/147
<b>W71</b>	Stein	1998	29060/382	Oui	> 18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	94/93
<b>W72</b>	Stein	2002	29060/595	Oui	> 18 ans	20 à 50 mg	24 semaines	162/161
<b>W73</b>	Tauscher	2010	Eur Neuropsychopharmacol	Oui	18 à 65 ans	20 mg	12 semaines	38/74
<b>W74</b>	GSK	2006	NKP102280	Non	18 à 65 ans	7,5 mg	8 semaines	12/12
<b>W75</b>	GSK	2007	PIR104776	Non	18 à 65 ans	20 à 40 mg	12 semaines	266/133
<b>W76</b>	GSK	2002-2003	29060/661	Non	18 à 65 ans	10 à 40 mg	10 semaines	233/120

PAR : Paroxétine, PBO : placebo.

Tableau 5 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication troubles paniques (W77 à W88).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W77</b>	Ballenger	1998	29060/120	Oui	> 18 ans	10 à 40 mg	10 semaines	209/69
<b>W78</b>	Berking	2005	Int Clin Psychopharmacol	Oui	> 18 ans	10 à 40 mg	9 semaines	9/10
<b>W79</b>	Judge	1996	29060/222	Oui	> 18 ans	10 à 40 mg	6 mois	151/92
<b>W80</b>	Kampman	2002	J Clin Psychiatry	Oui	18 à 65 ans	40 mg	27 semaines	19/19
<b>W81</b>	Lecrubier	1997	29060/187	Oui	18 à 70 ans	10 à 60 mg	12 semaines	123/123
<b>W82</b>	Oehrberg	1995	29060/108	Oui	18 à 70 ans	10 à 60 mg	12 semaines	60/60
<b>W83</b>	Pollack A	2007	Psychopharmacology (Berl.)	Oui	> 18 ans	40 mg	12 semaines	151/157
<b>W84</b>	Pollack B	2007	Depress Anxiety	Oui	> 18 ans	40 mg	12 semaines	161/156
<b>W85</b>	Sheehan A	2005	29060/494	Oui	19 à 63 ans	12,5 à 75 mg	10 semaines	139/144
<b>W86</b>	Sheehan B	2005	29060/495	Oui	19 à 65 ans	12,5 à 75 mg	10 semaines	158/163
<b>W87</b>	Sheehan C	2005	29060/497	Oui	19 à 72 ans	12,5 à 75 mg	10 semaines	147/138
<b>W88</b>	GSK	1992-1994	29060/223	Non	> 18 ans	10 à 60 mg	10 semaines	77/72

PAR : Paroxétine, PBO : placebo.

Tableau 6 : Caractéristiques de l'étude incluse dans l'indication troubles obsessionnels compulsifs (W89).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W89</b>	Stein	2007	Curr Med Res Opin	Oui	18 à 65 ans	40 mg	24 semaines	119/115

PAR : Paroxétine, PBO : placebo.

Tableau 7 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication syndrome de stress post-traumatique (W90 à W97).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W90</b>	Marshall	2007	Depress Anxiety	Oui	18 à 65 ans	10 à 60 mg	10 semaines	25/27
<b>W91</b>	Marshall	2001	29060/651	Oui	>18 ans	20 à 40 mg	12 semaines	365/186
<b>W92</b>	Naylor	2013	Psychiatry Res	Oui	18 à 55 ans	10 à 40 mg	12 semaines	5/7
<b>W93</b>	Schneider	2012	Am J Psychiatry	Oui	18 à 70 ans	12,5 à 50 mg	22 semaines	19/18
<b>W94</b>	Simon	2008	J Clin Psychiatry	Oui	>18 ans	12,5 à 62,5 mg	10 semaines	9/14
<b>W95</b>	Tucker	2001	29060/648	Oui	>18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	151/156
<b>W96</b>	GSK	2008	PIR109164	Non	20 à 65 ans	20 à 50 mg	12 semaines	2/1
<b>W97</b>	GSK	1999-2001	29060/650	Non	>18 ans	20 à 50 mg	12 semaines	87/86

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 8 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication syndrome prémenstruel (W98 à W108).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W98</b>	Bellew	2003	29060/711	Oui	18 à 45 ans	12,5 à 25 mg	3 mois	681/349
<b>W99</b>	Cohen	2004	29060/677	Oui	18 à 45 ans	12,5 à 25 mg	3 cycles	206/107
<b>W100</b>	Eriksson	1995	Neuropsychopharmacology	Oui	> 18 ans	10 à 30 mg	4 cycles	22/22
<b>W101</b>	Hunter	2002	29060/658	Oui	> 18 ans	20 mg	3 cycles	119/59
<b>W102</b>	Steiner	2005	29060/717	Oui	18 à 45 ans	12,5 à 25 mg	3 cycles	246/120
<b>W103</b>	Steiner	2008	J Clin Psychiatry	Oui	18 à 45 ans	10 à 20 mg	4 cycles	66/33
<b>W104</b>	Yonkers A	2003	29060/688	Oui	18 à 45 ans	12,5 à 25 mg	3 cycles	240/118
<b>W105</b>	Yonkers B	2003	29060/689	Oui	18 à 45 ans	12,5 à 25 mg	3 cycles	235/124
<b>W106</b>	GSK	1994-1996	29060/400	Non	18 à 45 ans	20 mg	4 cycles	31/17
<b>W107</b>	GSK	1995-1996	29060/427	Non	18 à 45 ans	5 à 20 mg	4 cycles	29/9
<b>W108</b>	GSK	1999-2003	29060/621	Non	> 18 ans	10 à 20 mg	24 semaines	68/35

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo. Cycles : cycles menstruels*

Tableau 9 : Caractéristiques des études de pharmacocinétique incluses (W109 à W115).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W109</b>	GSK	1990	29060/110	Non	18 à 60 ans	10 à 40 mg	6 semaines	10/10
<b>W110</b>	GSK	1984	29060/140	Non	18 à 60 ans	30 mg	4 semaines	15/6
<b>W111</b>	GSK	1981	29060/158	Non	18 à 55 ans	10 à 20 mg	4 semaines	6/4
<b>W112</b>	GSK	1983	29060/159	Non	18 à 55 ans	10 à 40 mg	4 semaines	18/8
<b>W113</b>	GSK	1995	29060/452	Non	18 à 55 ans	30 mg	3 jours	368/120
<b>W114</b>	GSK	2001-2002	999910/126	Non	18 à 45 ans	20 à 40 mg	4 semaines	10/8
<b>W115</b>	GSK	2001-2002	HM2006/00198/00	Non	18 à 65 ans	20 à 40 mg	4 semaines	35/17

PAR : Paroxétine, PBO : placebo.

Tableau 10 : Caractéristiques de l'étude incluse dans l'indication acouphènes (W116).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W116</b>	Robinson	2005	Psychosomatic Medicine	Oui	>18 ans	10 à 50 mg	100 jours	57/58

PAR : Paroxétine, PBO : placebo.

Tableau 11 : Caractéristiques de l'étude incluse dans l'indication anxiété (W117).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W117</b>	GSK	2000-2002	29060/730	Non	> 18 ans	10 à 20 mg	12 semaines	30/24

PAR : Paroxétine, PBO : placebo.

Tableau 12 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication effets cognitifs de la Paroxétine chez les volontaires sains (W118 à W120).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W118</b>	Besnier	2010	Psychopharmacology (Berl.)	Oui	25 à 55 ans	20 mg	4 semaines	10/10
<b>W119</b>	Furlan	2001	Am J Geriatr Psychiatry	Oui	>18 ans	10 à 40 mg	3 semaines	18/19
<b>W120</b>	Mc Cartan	2001	J. Psychopharmacol. (Oxford)	Oui	18 à 30 ans	20 mg	5 heures	16/16

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 13 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication fibromyalgie (W121 à W122).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W121</b>	Patkar	2007	Am. J. Med.	Oui	18 à 65 ans	12,5 à 62,5 mg	12 semaines	58/58
<b>W122</b>	GSK	1995	29060/433	Non	21 à 68 ans	20 mg	8 semaines	26/26

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 14 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication jeu pathologique (W123 à W124)

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W123</b>	Grant	2003	Int Clin Psychopharmacol	Oui	>18 ans	10 à 60 mg	16 semaines	36/40
<b>W124</b>	Kim	2002	J Clin Psychiatry	Oui	18 à 65 ans	20 à 60 mg	8 semaines	23/22

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 15 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication ménopause (W125 à W126).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W125</b>	Pinkerton	2014	Menopause	Oui	> 40 ans	7,5 mg	12 à 24 semaines	591/593
<b>W126</b>	Stearns	2003	JAMA	Oui	>18 ans	12,5 à 25 mg	6 semaines	109/58

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 16 : Caractéristiques de l'étude incluse dans l'indication prévention des rechutes de l'alcoolisme (W127).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W127</b>	GSK	1988-1992	29060/201	Non	18 à 65 ans	20 à 30 mg	12 semaines	61/56

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 17 : Caractéristiques de l'étude incluse dans l'indication suicide (W128).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W128</b>	Verkes	1998	Am J Psychiatry	Oui	>18 ans	40 mg	1 an	46/45

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 18 : Caractéristiques de l'étude incluse dans l'indication syncope vaso-vagale (W129).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W129</b>	Di Girolamo	1999	J. Am. Coll. Cardiol.	Oui	>18 ans	20 mg	2 ans	34/34

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 19 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication troubles digestifs et syndrome du côlon irritable (W130 à W132).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W130</b>	Chial	2003	Am. J. Physiol. Gastrointest.	Oui	18 à 65 ans	20 mg	11 jours	12/13
<b>W131</b>	Masand	2009	Psychosomatics	Oui	18 à 75 ans	12,5 à 50 mg	12 semaines	36/36
<b>W132</b>	Tabas	2004	Am. J. Gastroenterol.	Oui	18 à 65 ans	10 à 40 mg	12 semaines	38/43

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

Tableau 20 : Caractéristiques des études incluses dans l'indication troubles sexuels chez l'homme (W133 à W137).

	<b>Auteur</b>	<b>Année de l'étude</b>	<b>Identifiant GSK ou revue</b>	<b>Publication</b>	<b>Age</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Effectif PAR/PBO</b>
<b>W133</b>	Montejo	2010	J. Psychopharmacol. (Oxford)	Oui	18 à 30 ans	20 mg	8 semaines	23/23
<b>W134</b>	Safarinejad	2006	Clin Neuropharmacol	Oui	22 à 48 ans	20 mg	12 semaines	113/112
<b>W135</b>	Waldinger	1998	J Clin Psychopharmacol	Oui	18 à 65 ans	20 mg	6 semaines	10/9
<b>W136</b>	Waldinger	1994	Am J Psychiatry	Oui	18 à 75 ans	20 mg	5 semaines	8/9
<b>W137</b>	Waldinger	2001	J Clin Psychopharmacol	Oui	18 à 65 ans	20 mg	6 semaines	12/12

*PAR : Paroxétine, PBO : placebo.*

### 3.3. Événements indésirables non graves

Sur les 137 études, 59 effets indésirables non graves ont été répertoriés, dont 27 ont été significatifs. Le nombre d'études dans lesquels ils ont été retrouvés, les Peto Odds Ratio,  $p$ , et NPT sont présentés dans le tableau 21, les risques de base dans le tableau 22, les Forest Plot dans les figures 2 à 28.

**Tableau 21 :** Nombre d'études, Peto Odds Ratio, intervalles de confiance,  $p$  et nombre de patients à traiter pour la survenue d'effets indésirables non graves significatifs.

<b>Événements indésirables non graves significatifs</b>	<b>Nombre d'études</b>	<b>Peto Odds Ratio IC à 95%</b>	<b><math>p</math></b>	<b>NPT</b>
Arrêt de traitement dû aux effets indésirables	111	<b>1,90</b> [1,72-2,09]	$p<0,0001$	<b>22</b>
Arrêt de traitement par sortie d'étude	21	<b>1,36</b> [1,01-1,83]	$p=0,04$	<b>97</b>
Asthénie	69	<b>2,12</b> [1,92-2,35]	$p<0,0001$	<b>13</b>
Baisse d'appétit	17	<b>2,65</b> [1,89-3,72]	$p<0,00001$	<b>22</b>
Baisse de la libido	39	<b>3,04</b> [2,59-3,57]	$p<0,00001$	<b>16</b>
Concentration altérée	8	<b>2,24</b> [1,15-4,36]	$p=0,02$	<b>14</b>
Constipation	58	<b>2,16</b> [1,87-2,49]	$p<0,00001$	<b>24</b>
Diarrhée	84	<b>1,65</b> [1,48-1,83]	$p<0,00001$	<b>26</b>
Dysfonction érectile	40	<b>5,07</b> [4,20-6,13]	$p<0,00001$	<b>8</b>
Etourdissement	78	<b>1,82</b> [1,63-2,03]	$p<0,00001$	<b>20</b>
Effets indésirables (tous)	96	<b>1,95</b> [1,82-2,09]	$p<0,00001$	<b>2</b>
Gastrite	3	<b>3,13</b> [1,05-9,32]	$p=0,04$	<b>13</b>
Hyperhidrose	55	<b>3,19</b> [2,74-3,70]	$p<0,00001$	<b>16</b>
Hypotension artérielle	4	<b>2,22</b> [1,08-4,57]	$p=0,03$	<b>44</b>
Insomnie	87	<b>1,60</b> [1,45-1,76]	$p<0,00001$	<b>23</b>
Malaise	5	<b>1,79</b> [1,16-2,76]	$p=0,009$	<b>30</b>
Nausées	98	<b>2,58</b> [2,39-2,80]	$p<0,00001$	<b>7</b>
Nervosité	23	<b>1,35</b> [1,10-1,65]	$p=0,004$	<b>43</b>
Prise de poids	16	<b>2,71</b> [1,88-3,92]	$p<0,00001$	<b>38</b>

Rêves anormaux	9	<b>2,06</b> [1,06-4,03]	$p=0,03$	<b>81</b>
Sédation	5	<b>1,92</b> [1,10-3,35]	$p=0,02$	<b>34</b>
Somnolence	84	<b>2,73</b> [2,49-3,00]	$p<0,00001$	<b>11</b>
Syndrome de sevrage	6	<b>2,23</b> [1,25-3,96]	$p=0,007$	<b>45</b>
Tremblements	41	<b>3,35</b> [2,69-4,15]	$p<0,00001$	<b>22</b>
Troubles gastro-intestinaux	6	<b>2,07</b> [1,17-3,68]	$p=0,01$	<b>12</b>
Troubles gynécologiques	6	<b>3,61</b> [2,47-5,28]	$p<0,00001$	<b>22</b>
Xérostomie	75	<b>1,97</b> [1,76-2,21]	$p<0,00001$	<b>17</b>

IC : Intervalle de confiance, NPT : nombre de patients à traiter.

Tableau 22 : Risques de base des effets indésirables non graves significatifs.

<b>Événements indésirables non graves significatifs</b>	<b>Risque de base du placebo (%)</b>	<b>Risque de base de la Paroxétine (%)</b>
Arrêt de traitement dû aux effets indésirables	5,09	9,67
Arrêt de traitement par sortie d'étude	2,86	3,89
Asthénie	6,76	14,33
Baisse d'appétit	2,76	7,31
Baisse de la libido	3,12	9,48
Concentration altérée	5,95	13,33
Constipation	3,61	7,80
Diarrhée	6,00	9,90
Dysfonction érectile	3,17	16,07
Etourdissement	6,13	11,16
Effets indésirables (tous)	59,95	74,83*
Gastrite	3,50	10,95
Hyperhidrose	2,79	8,90
Hypotension artérielle	1,88	4,17
Insomnie	7,36	11,78
Malaise	4,15	7,43
Nausées	8,91	22,99
Nervosité	6,62	8,94
Prise de poids	1,54	4,17
Rêves anormaux	1,16	2,39
Sédation	3,19	6,12
Somnolence	5,50	15,02
Syndrome de sevrage	1,89	4,21
Tremblements	1,90	6,36
Troubles gastro-intestinaux	8,07	16,70
Troubles gynécologiques	1,74	6,28
Xérostomie	6,08	11,98

\* Le risque présenté est le risque brut.

### 3.4. Événements indésirables graves

28 événements indésirables graves ont été analysés. Seul l'effet indésirable grave labilité émotionnelle est significatif; nombre d'études, Peto Odds Ratio,  $p$ , nombre de patients à traiter sont présentés tableau 23, les risques de base tableau 24. Le Forest Plot est présenté figure 29.

Tableau 23 : Nombre d'études, Peto Odd Ratio, intervalle de confiance,  $p$  et nombre de patients à traiter pour la survenue de l'effet indésirable grave significatif labilité émotionnelle.

<b>Événement indésirable grave significatif</b>	<b>Nombre d'études</b>	<b>Peto Odds Ratio IC à 95%</b>	<b><math>p</math></b>	<b>NPT</b>
Labilité émotionnelle	20	<b>1,91</b> [1,04-3,49]	$p=0,95$	<b>189</b>

*IC : Intervalle de confiance, NPT : nombre de patients à traiter.*

Tableau 24 : Risques de base de l'effet indésirable grave significatif : labilité émotionnelle.

<b>Événement indésirable grave significatif</b>	<b>Risque de base du placebo (%)</b>	<b>Risque de base de la Paroxétine (%)</b>
Labilité émotionnelle	0,58	1,11

### 3.5. Fiches d'aide à la décision

A partir de ces résultats ainsi que ceux de la méta-analyse évaluant l'efficacité de la Paroxétine [12], nous avons construit deux fiches d'aide à la décision, l'une à l'attention des patients (figure 30), l'autre à l'attention des praticiens (figure 31).

Dans la première, nous avons choisi de nous appuyer sur un exemple, afin d'être plus compréhensible par les patients. Le score de 22 sur 52 sur l'échelle de Hamilton dans la dépression, a été choisi arbitrairement. Ensuite, la baisse moyenne sur cette échelle a été appliquée au score choisi [19], pour retrouver les résultats suivants : baisse de 22 à 14 pour le groupe placebo et de 22 à 11 pour le groupe Paroxétine. Nous avons choisi les effets indésirables sur des critères de fréquence et de gravité, et les avons exprimés par les risques de base [20].

Pour la fiche d'aide à la décision à l'attention des praticiens, nous avons noté les résultats de la méta-analyse sur l'efficacité [12], à savoir la baisse moyenne du score sur l'échelle de Hamilton dans la dépression de 8,37 arrondie à 8 pour le groupe placebo et de 11 pour le groupe Paroxétine. Les risques sont présentés au médecin par le nombre de patients à traiter [20].

<b>UTILISATION DE LA PAROXETINE DANS LA DEPRESSION</b>		
<p>Les chiffres donnés sont des moyennes pour des adultes traités soit par un placebo soit par de la Paroxétine.</p> <p>La dépression est évaluée par une échelle allant de 0 à 52 points. Plus les symptômes de la dépression sont forts, plus le chiffre est élevé.</p>		
Bénéfices	Groupe PLACEBO	Groupe PAROXETINE
Si votre score est de 22, à combien sera-t-il après 8 semaines de traitement ? [12]	14	11
Risques	100 patients du groupe PLACEBO	100 patients du groupe PAROXETINE
Combien de patients ont expérimenté un effet indésirable, quel qu'il soit ?	60	75
Combien de patients ont été fatigués ?	7	14
Combien de patients ont eu une baisse de leur libido ?	3	9
Combien d'hommes ont eu des problèmes d'érection ?	3	16
Combien de patients ont pris du poids ?	2	4
Combien de patients ont souffert de nausées ?	9	23
Combien de patients ont souffert d'insomnie ?	7	12
	1000 patients du groupe PLACEBO	1000 patients du groupe PAROXETINE
Combien de patients ont eu une labilité émotionnelle ( <i>c'est-à-dire des pleurs, des fluctuations de l'humeur, des idées suicidaires, des tentatives de suicides ou des suicides</i> ) ?	6	11

**Figure 30 :** Fiche d'aide à la décision pour la Paroxétine dans la dépression à l'attention des patients.

## UTILISATION DE LA PAROXÉTINE DANS LA DÉPRESSION

*Les chiffres donnés sont des moyennes pour des adultes, traités soit par un placebo soit par de la Paroxétine. La dépression est évaluée par l'échelle de Hamilton sur 52 points. Les effets indésirables sont exprimés en nombre de patients à traiter (NPT) pour l'apparition en moyenne des effets indésirables.*

Bénéfices	Groupe Placebo	Groupe Paroxétine
Diminution du nombre de points sur l'échelle de Hamilton [12]	8 sur 52	11 sur 52
Effets secondaires	NPT	
Arrêt de traitement dû aux effets indésirables	22	
Arrêt de traitement par sortie d'étude	97	
Asthénie	13	
Baisse d'appétit	22	
Baisse de la libido	16	
Concentration altérée	14	
Constipation	24	
Diarrhée	26	
Dysfonction érectile	8	
Etourdissement	20	
Effets indésirables (tous)	2	
Gastrite	13	
Hyperhidrose	16	
Hypotension artérielle	44	
Insomnie	23	
Malaise	30	
Nausées	7	
Nervosité	43	
Prise de poids	38	
Rêves anormaux	81	
Sédation	34	
Somnolence	11	
Syndrome de sevrage	45	
Tremblements	22	
Troubles digestifs	12	
Troubles gynécologiques	22	
Xérostomie	17	
Effets indésirables graves	NPT	
Labilité émotionnelle ( <i>c'est-à-dire des pleurs, des fluctuations de l'humeur, des idées suicidaires, des tentatives de suicides ou des suicides</i> )	189	

**Figure 31 :** Fiche d'aide à la décision pour la Paroxétine dans la dépression à l'attention des praticiens.

## 4. Discussion

Cette méta-analyse de la Paroxétine a permis de répertorier 88 effets indésirables, dont 28 qui peuvent être attribués causalement à la Paroxétine (résultats statistiquement significatifs). Ces effets secondaires étaient les troubles digestifs, nausées, diarrhées, constipation, gastrite, les troubles sexuels (dysfonctions érectiles et baisse de la libido), les troubles du sommeil (rêves anormaux, insomnie), l'asthénie, la somnolence, la sédation, la prise de poids, la perte d'appétit, la sudation, la xérostomie, la baisse de concentration, la nervosité, les tremblements, les étourdissements, les malaises, l'hypotension artérielle, les troubles gynécologiques, les syndromes de sevrage, les arrêts de traitement par sortie d'étude, les arrêts de traitement dus à l'apparition d'effets secondaires et enfin tous les effets secondaires confondus. Le seul effet indésirable grave significatif était la labilité émotionnelle.

La première chose intéressante à noter est que ces effets indésirables significatifs sont des symptômes retrouvés dans la dépression (notamment l'asthénie, la prise de poids, les dysfonctions érectiles, la baisse de la libido, la labilité émotionnelle). Ces symptômes pourraient donc être aggravés par la prise de la Paroxétine. Il serait intéressant d'effectuer un recueil prospectif précis de ces symptômes avant et après toute introduction médicamenteuse.

A notre connaissance, il s'agit de la première méta-analyse étudiant les effets indésirables de la Paroxétine versus placebo. Les données de la littérature concernant les effets indésirables sont extrêmement variables d'une étude à l'autre. Une étude récente [21] relevait par exemple 20 effets secondaires pour les principaux antidépresseurs ISRS et IRSNA à partir d'essais cliniques randomisés et d'études observationnelles. Alors qu'une autre étude notait plus de 150 effets indésirables pour la Fluoxétine (autre antidépresseur de la classe de ISRS), en additionnant plusieurs types de sources [22]. Une autre étude quant à elle, présentait des informations sur les antidépresseurs, mais sans données quantitatives [7].

L'extrême variabilité des résultats sur les effets indésirables peut notamment s'expliquer par la manière dont ces derniers sont recueillis.

Tout d'abord, le nombre d'effets indésirables peut varier en fonction des sources : les dictionnaires de médicaments, les études de cas, les reports volontaires des praticiens et patients, les programmes de pharmacovigilance, les études

observationnelles, les essais cliniques randomisés [14,22] avec des informations quantifiées ou non, le plus souvent sans indication sur le mode de recueil de ces données.

De plus, ces données ne tiennent pas compte de l'effet nocebo, c'est à dire de l'apparition d'effets indésirables non associés au principe actif de la molécule. En effet, il existe des études indiquant qu'informer les patients de la possibilité d'apparition de symptômes, augmente le report de ces derniers par rapport aux patients non informés [23,24]. Cela signifie que les attentes négatives des patients concernant les effets secondaires favorisent l'apparition de ces derniers qu'ils soient traités par une molécule active ou par un placebo [25,26]. Le seul moyen de ne pas attribuer un effet indésirable à l'effet nocebo est de recueillir les données des essais cliniques randomisés en double-insu comparant la Paroxétine au placebo.

Cependant, les essais cliniques randomisés ne sont pas la meilleure méthode pour évaluer les risques médicamenteux [14]. En effet, les critères d'inclusion des études cliniques randomisés sélectionnent le plus souvent des patients plus jeunes avec moins de comorbidités, moins de traitements, et mieux suivis. Sans oublier que les effets indésirables sont rarement étudiés comme critère de jugement principal mais comme objectifs secondaires, rendant leurs interprétations compliquées.

De plus, les effets indésirables ont une fréquence relativement rare. Pour les mettre en évidence et observer une différence statistiquement significative entre les deux groupes (Paroxétine versus placebo), il faut analyser un nombre élevé de patients. La méta-analyse des essais cliniques randomisés permet d'augmenter la puissance statistique pour détecter un effet.

Par ailleurs, les effets indésirables des études sont souvent non reportés, ou de manière inappropriée [28] rendant ainsi la collecte d'informations difficile, voire parfois impossible. Par ailleurs, la plupart du temps, les auteurs choisissent de noter uniquement les effets indésirables avec une fréquence d'au moins 5%. Ceci entraîne un biais de sélection. Mettre en évidence un effet indésirable rare peut donc être difficile.

De plus, dans les données de GSK, certaines atteintes organiques (stimulation du système nerveux central, atteinte du système nerveux) ont été classées dans des catégories différentes sans explication sur la nature de ces symptômes ou le mode de classement.

Ce genre de pratique peut entraîner un autre type de biais. En effet, multiplier les dénominations pour un même symptôme peut entraîner la suppression de ceux-ci (s'ils représentent indépendamment moins de 5%) : il s'agit d'un effet de dilution [27].

Une manière de contourner ce biais est de regrouper les mêmes symptômes en une même classe syndromique, limitant la perte d'information [27].

A contrario, il existe un risque en regroupant les symptômes, celui de faire disparaître certains effets indésirables graves. Prenons l'exemple du terme « labilité émotionnelle », seul effet secondaire grave significatif dans notre étude. Selon les études de GSK, ce terme regroupe les suicides, les idées suicidaires, les tentatives de suicide, les pleurs et les fluctuations de l'humeur. Il est intéressant de noter que ce regroupement est le seul pratiqué dans ces études. Cela s'oppose aux phénomènes de dilution évoqués dans le paragraphe précédent et amène à se poser des questions sur l'utilité de ce regroupement syndromique, mais aussi la part de chaque phénomène dans ce regroupement. Ainsi des phénomènes plus alarmants (suicides) que d'autres (pleurs) pourraient passer inaperçus.

Malgré l'accès au registre de GSK, il peut persister un biais de publication des données extérieures à ce registre. En effet, une étude a montré qu'il y avait des différences entre les données fournies à certains organismes comme la Food and Drug Administration (FDA), et les données retranscrites dans la littérature, sans que cet écart probablement plurifactoriel (comité de relecture, volonté des laboratoires, oubli,...) ne soit complètement expliqué [6]. Cette remarque est aussi vraie pour le report des effets indésirables graves [13].

Cependant, l'accès au registre de GSK couplé à la revue systématique de la littérature des essais cliniques randomisés ont permis de collecter un nombre important d'informations, de différentes sources, et d'avoir accès à des données quantitatives, permettant d'établir des liens à fort niveau de preuve.

L'apport de cette méta-analyse doit pouvoir s'utiliser dans notre pratique quotidienne. Ces informations doivent donc être accessibles et facilement utilisables par les praticiens, et compréhensibles pour les patients. Nous avons donc construit deux fiches d'aide à la décision. Elles permettent de répondre à notre objectif principal : mettre à disposition des praticiens un outil clair pour une décision médicale partagée. Même si l'utilité d'une fiche d'aide à la décision mérite d'être prouvée par d'autres études, l'utilisation d'un tel outil pour la prescription semble être le meilleur moyen d'apporter une information concise, adaptée aux patients, et de répondre aux principes éthiques d'une décision partagée [14]. Il se sent mieux informé, convaincu et plus à

l'aise dans la décision lors de l'utilisation de ce type d'outils [7]. De plus, l'information écrite a plus de valeur pour le patient que celle donnée verbalement [29].

Le modèle choisi est celui du Harding Center [30]. Il s'agit d'un outil qui a l'avantage d'être disponible et accessible sur internet [20]. Dans la fiche d'aide à la décision destinée aux patients, les données ont été présentées en pourcentage, pour rendre les résultats plus lisibles [8,20], les patients ayant du mal à appréhender la notion de nombre de patients à traiter [8,31]. De même le nombre d'effets secondaires présenté doit être limité car une multitude de données diminue la compréhension des patients, et semble compliquer la prise de décision ainsi que la prescription [22]. La sélection des effets indésirables présentés répond à des formules simples (les plus courants, les plus sévères) [20].

Pour l'efficacité nous avons choisi de présenter les résultats de la méta-analyse de Sugarman et al. [12], en y associant les données de l'étude de Philipps [19] ainsi qu'en s'appuyant sur un exemple concret afin de présenter des informations plus claires pour les patients. La fiche ainsi créée est probablement plus informative que celles retrouvées à l'heure actuelle dans la littérature [7], puisqu'elle fournit des données chiffrées, quantitatives. De plus, la méthodologie utilisée est plus structurée, reproductible, et s'appuie sur les standards de ce type de recherche.

Cette fiche d'aide à la prescription doit désormais être testée en pratique clinique pour évaluer son impact et sa compréhension.

### Limites

En premier lieu, il faut noter un certain nombre de biais de sélection. A plusieurs titres, les études étaient hétérogènes. Tout d'abord, plusieurs dosages étaient délivrés, et les effets secondaires ont été analysés sans distinction de dosage.

Les groupes de patients étaient eux aussi hétérogènes même si nous avons procédé à des exclusions de populations (patients atteints du VIH, du VHC, de la maladie de Parkinson, d'une sclérose en plaques, d'une BPCO, d'un diabète de type 2, d'insuffisance cardiaque, suivant une chimiothérapie ou en cours de sevrage de méthamphétamines) afin d'améliorer la validité externe de notre étude. Ces exclusions restaient peu importantes au regard du nombre de patients exclus par rapport au nombre de patients étudiés.

Par ailleurs, dans la plupart des études analysées, les patients à risque suicidaire sont exclus, ce qui est un biais de sélection.

Seules les études en anglais et en français ont été étudiées, amenant à exclure une étude en italien [32].

Ce travail qui est un projet pilote de REB, ne répond pas aux standards des méta-analyses. Notamment les données ont été extraites par un seul investigateur.

Les études analysées étaient en intention de traiter, ce qui permet de limiter au mieux l'impact des perdus de vue. Cependant, les arrêts de traitement par sortie d'étude pouvant correspondre à l'apparition d'effets indésirables non répertoriés, l'analyse d'études per protocole auraient peut-être été plus informatives.

Certains de nos résultats ont des intervalles de confiance larges avec des tests d'hétérogénéité positifs, posant la question de la fiabilité de ces résultats. Il serait intéressant de compléter l'analyse de ces données avec un test de sensibilité pour explorer et expliquer l'hétérogénéité.

La validité externe de l'étude est suffisamment forte pour établir sans risque une fiche d'aide à la décision et la présenter à tout patient susceptible de prendre de la Paroxétine.

## 5. Conclusion

A ce jour et à notre connaissance ce travail constitue, la seule méta-analyse sur les effets indésirables de la Paroxétine, antidépresseur le plus prescrit en France. Il a permis de mettre en évidence de manière forte des résultats quantitatifs : 89 effets indésirables, 28 statistiquement significatifs, dont un grave, à travers l'analyse de 137 études comprenant 26 348 patients. Ces résultats mériteraient d'être confrontés aux études de pharmacovigilance afin de tester la validité externe de nos résultats.

Aujourd'hui, il est nécessaire de bénéficier de ce type de travaux pour aider les praticiens à prescrire en connaissance de cause. Ces derniers n'ont pas le temps de faire ce long travail de réunification, alors même qu'il semble impensable de proposer aux patients des traitements sans en connaître les effets indésirables ou conséquences.

L'intérêt de l'étude va plus loin, car ces résultats ont permis d'établir une fiche d'aide à la décision. Cet outil, relativement nouveau, est au centre de la relation médecin-patient, où le patient est de plus en plus demandeur d'information, et où le praticien doit lui répondre de manière claire, loyale et appropriée. Elle est construite pour répondre à ces demandes, aussi bien celles des praticiens qui veulent un outil efficace, que celles des patients, qui veulent des réponses compréhensibles et adaptées à leurs connaissances. Cet outil a pour vocation d'être intégré à la prise de décision, afin d'aider les prescripteurs dans la gestion des consultations où le patient, de plus en plus, au-delà de vouloir être soigné et accompagné, veut comprendre.

Dans cette optique, cette étude mérite d'être suivie par d'autres, étudiant d'autres molécules tant sur les effets indésirables que sur l'efficacité. Ainsi les praticiens pourraient avoir à leur disposition un éventail de fiches d'aide à la décision, une pour chaque médicament qu'ils seraient amenés à prescrire. Sous cette condition, ils seraient armés pour se confronter à une médecine moderne, où une prescription raisonnée, mais aussi de plus en plus une prescription « concertée », devient un enjeu indispensable à l'établissement d'une relation de confiance.

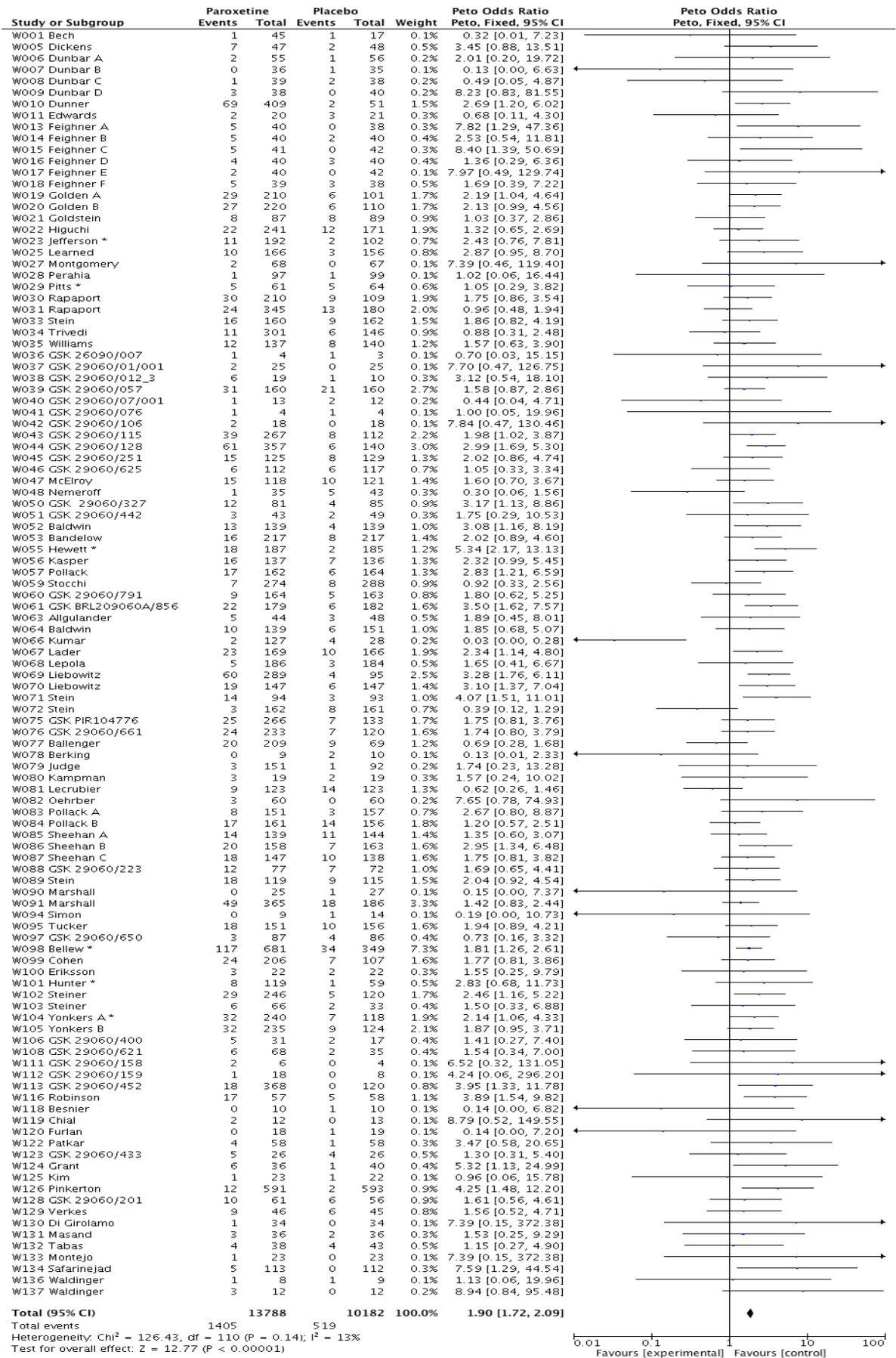


Figure 2 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave arrêt de traitement dû aux effets indésirables.

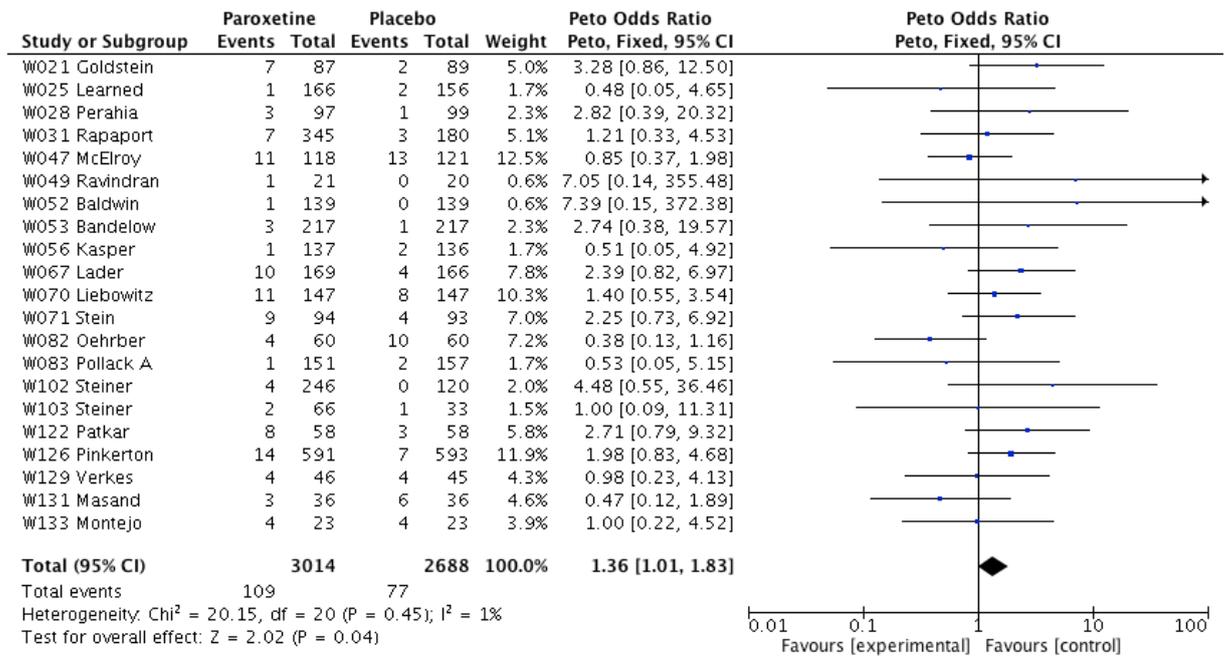


Figure 3 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave arrêt de traitement par sortie d'étude.

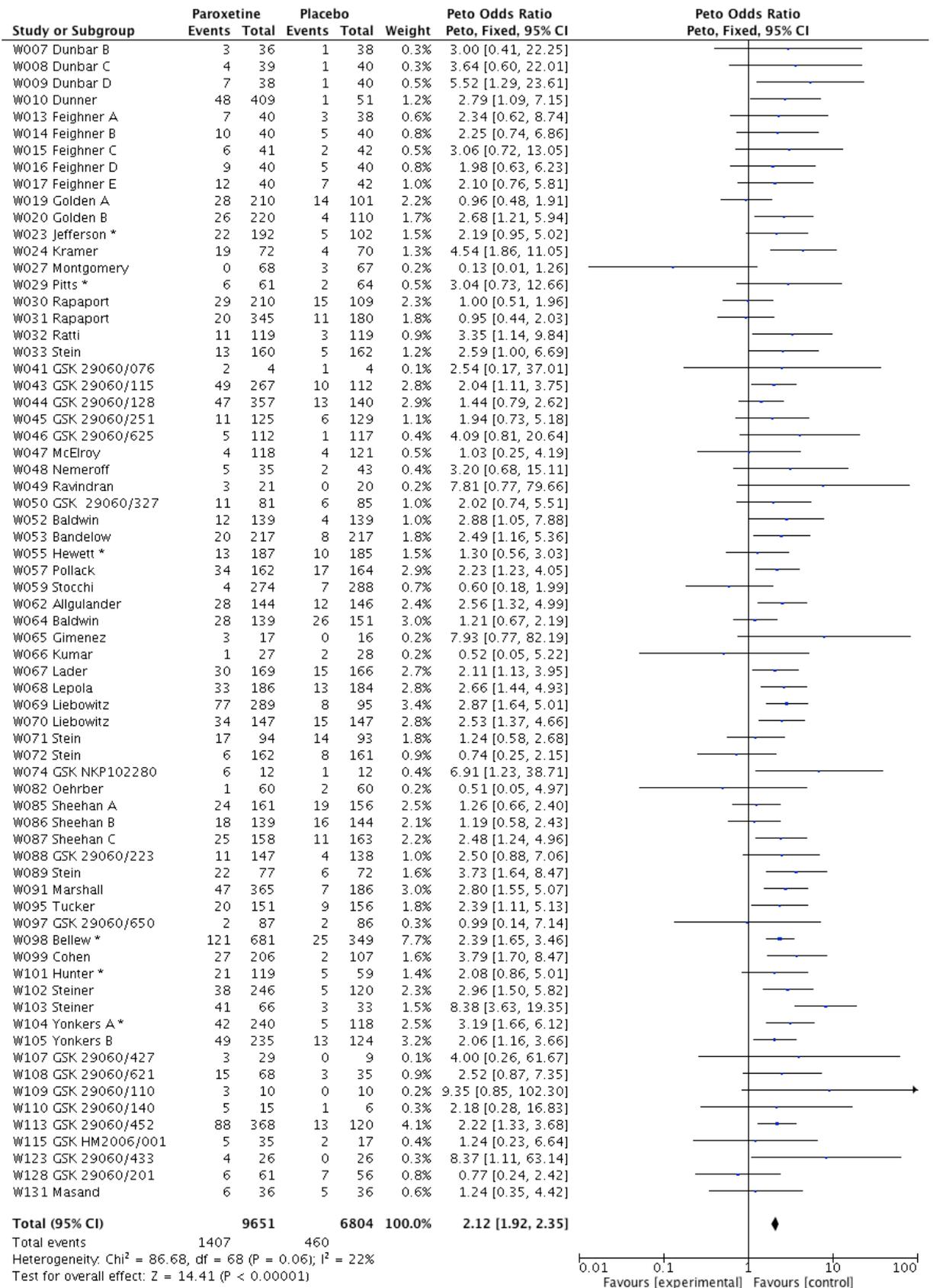


Figure 4 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave asthénie.

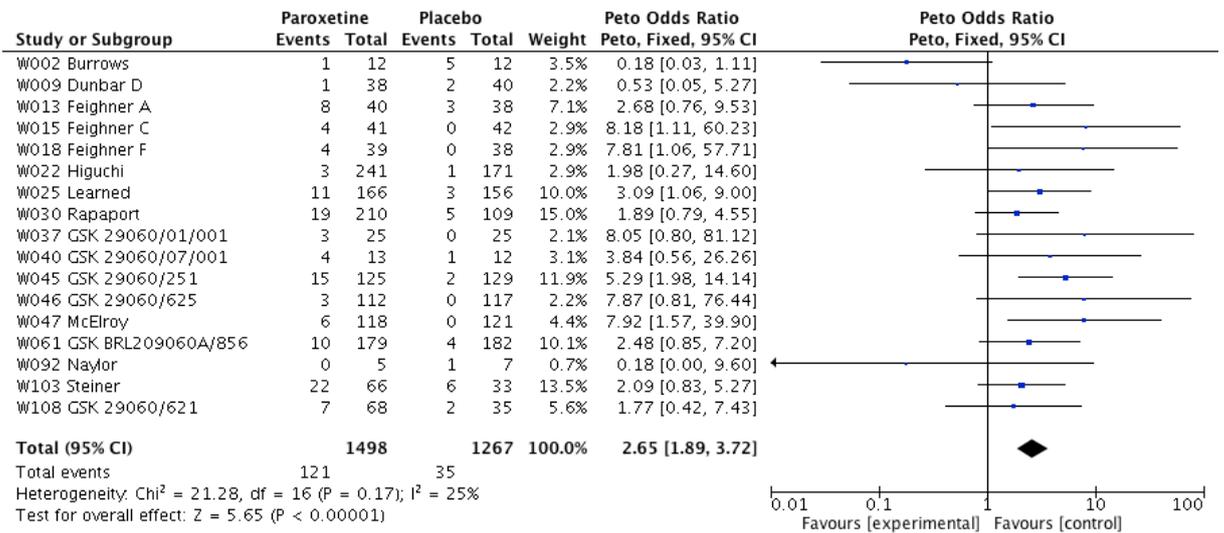


Figure 5 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave baisse d'appétit.

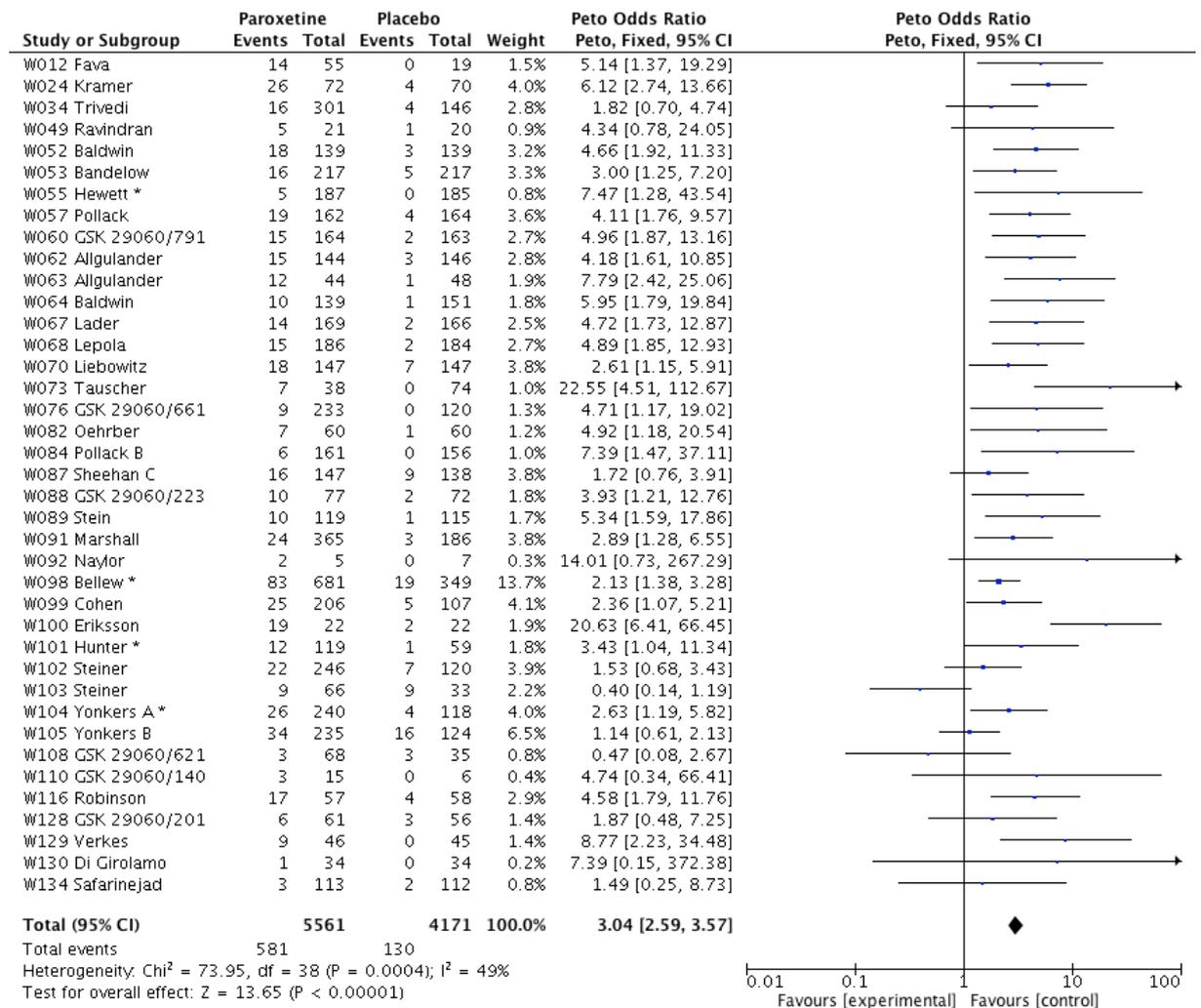


Figure 6 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave baisse de la libido.

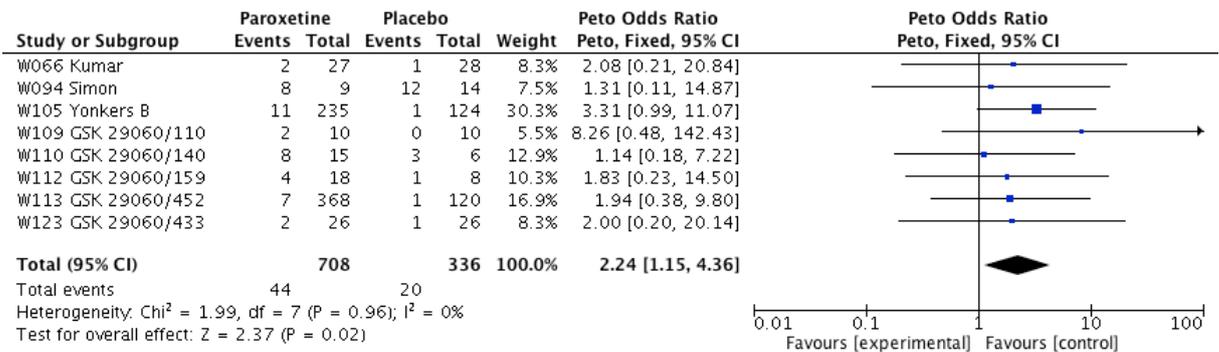


Figure 7 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave concentration altérée.

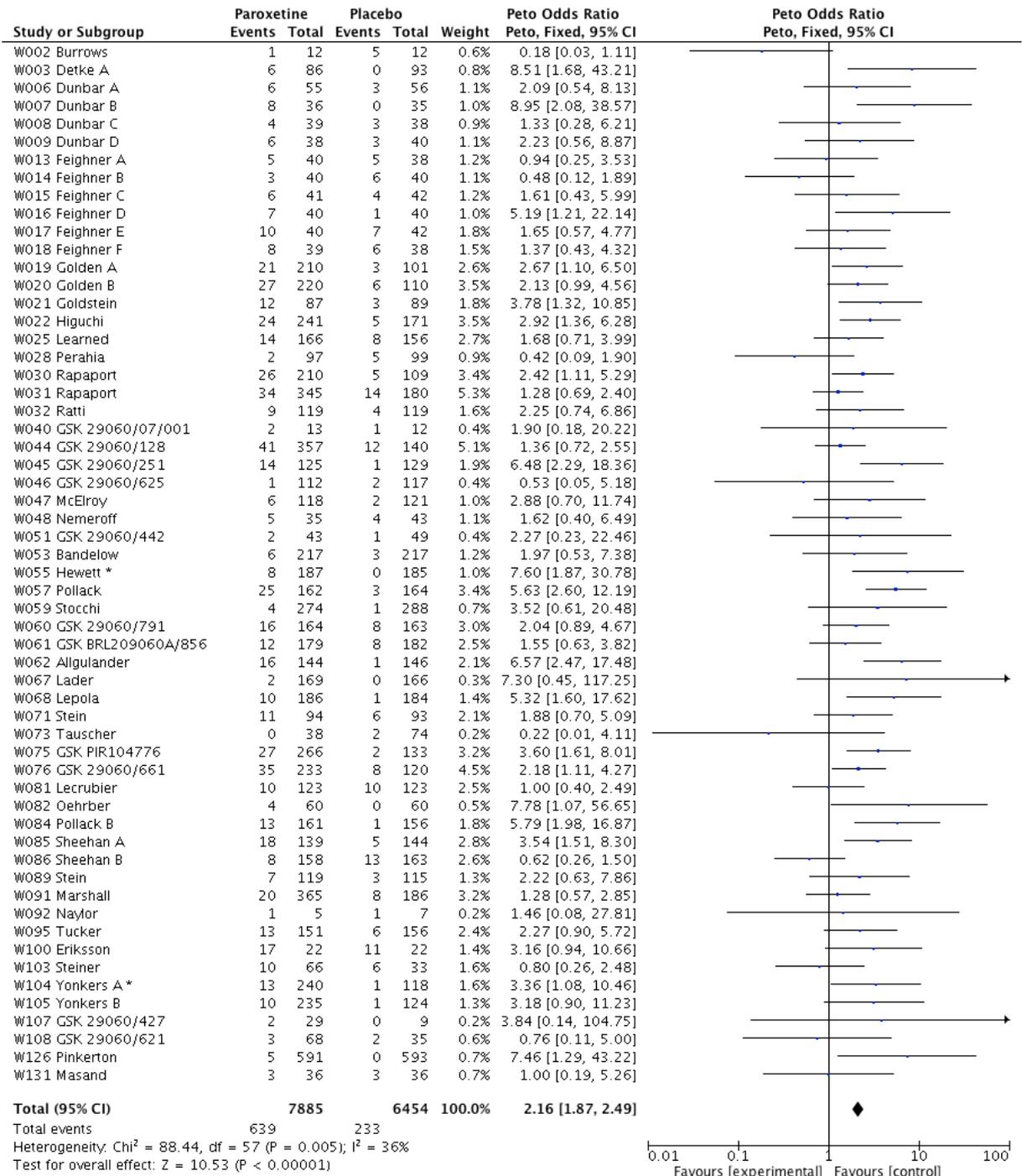


Figure 8 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave constipation.

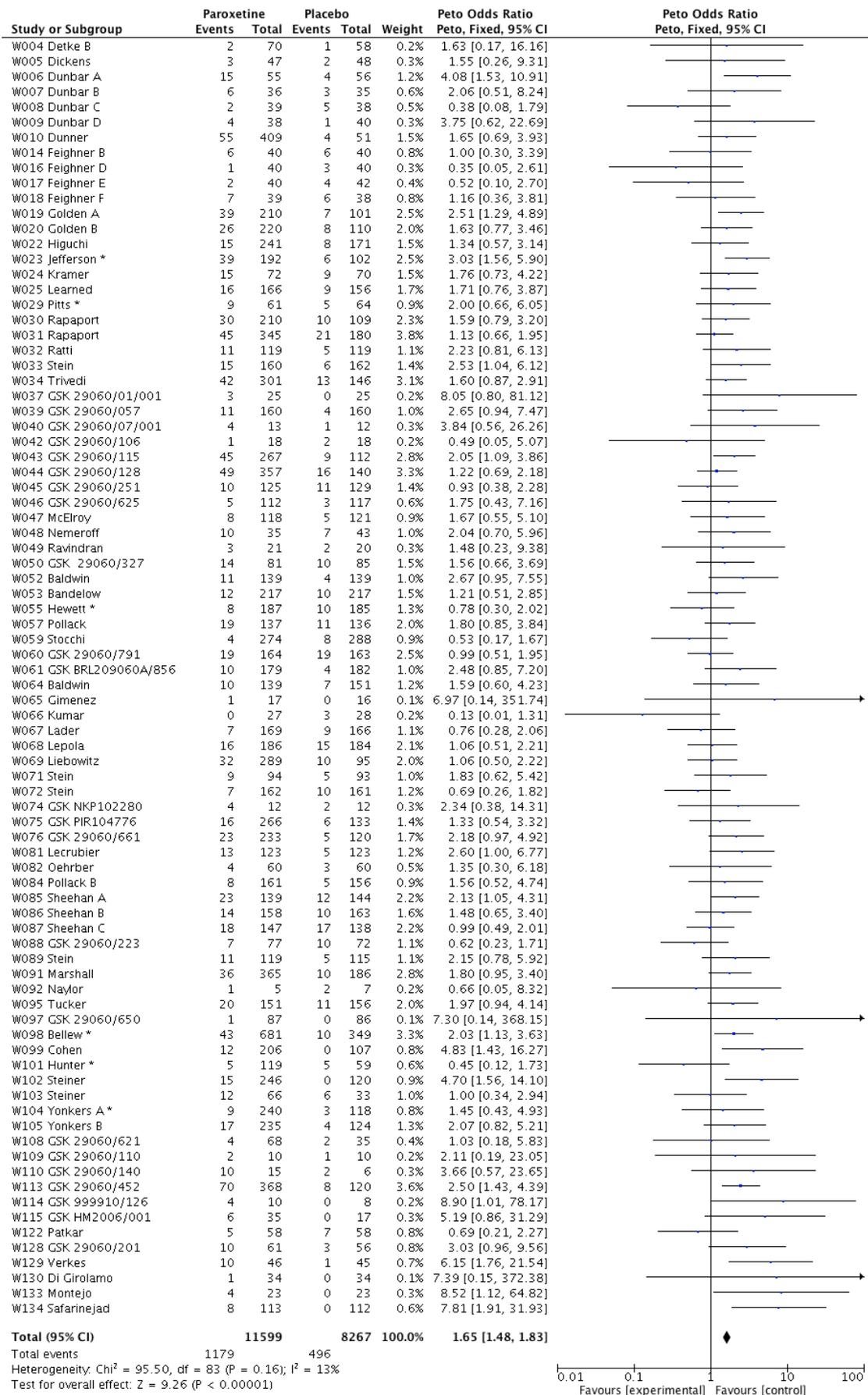


Figure 9 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave diarrhée.

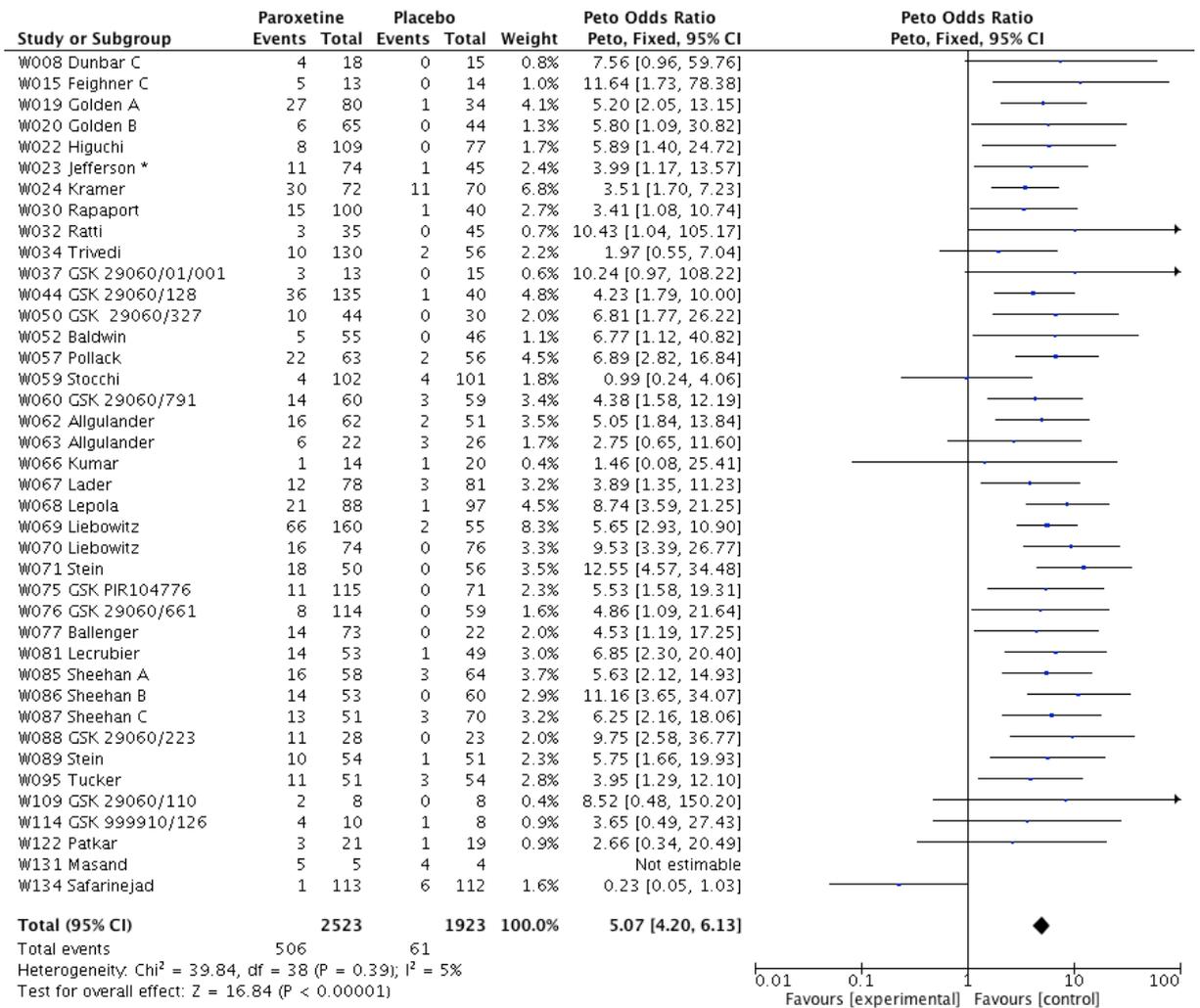


Figure 10 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave dysfonction érectile.

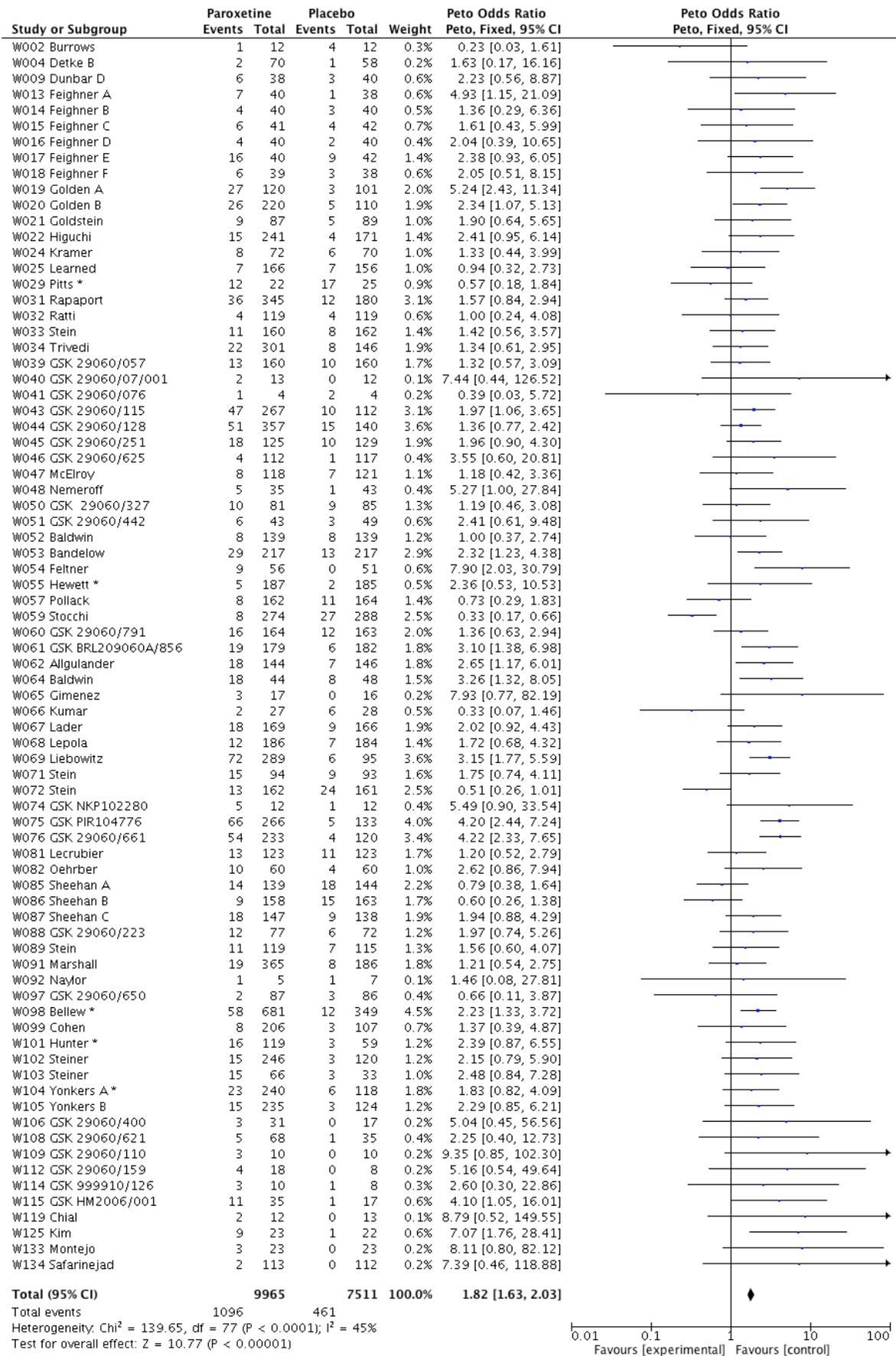


Figure 11 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave étourdissement.

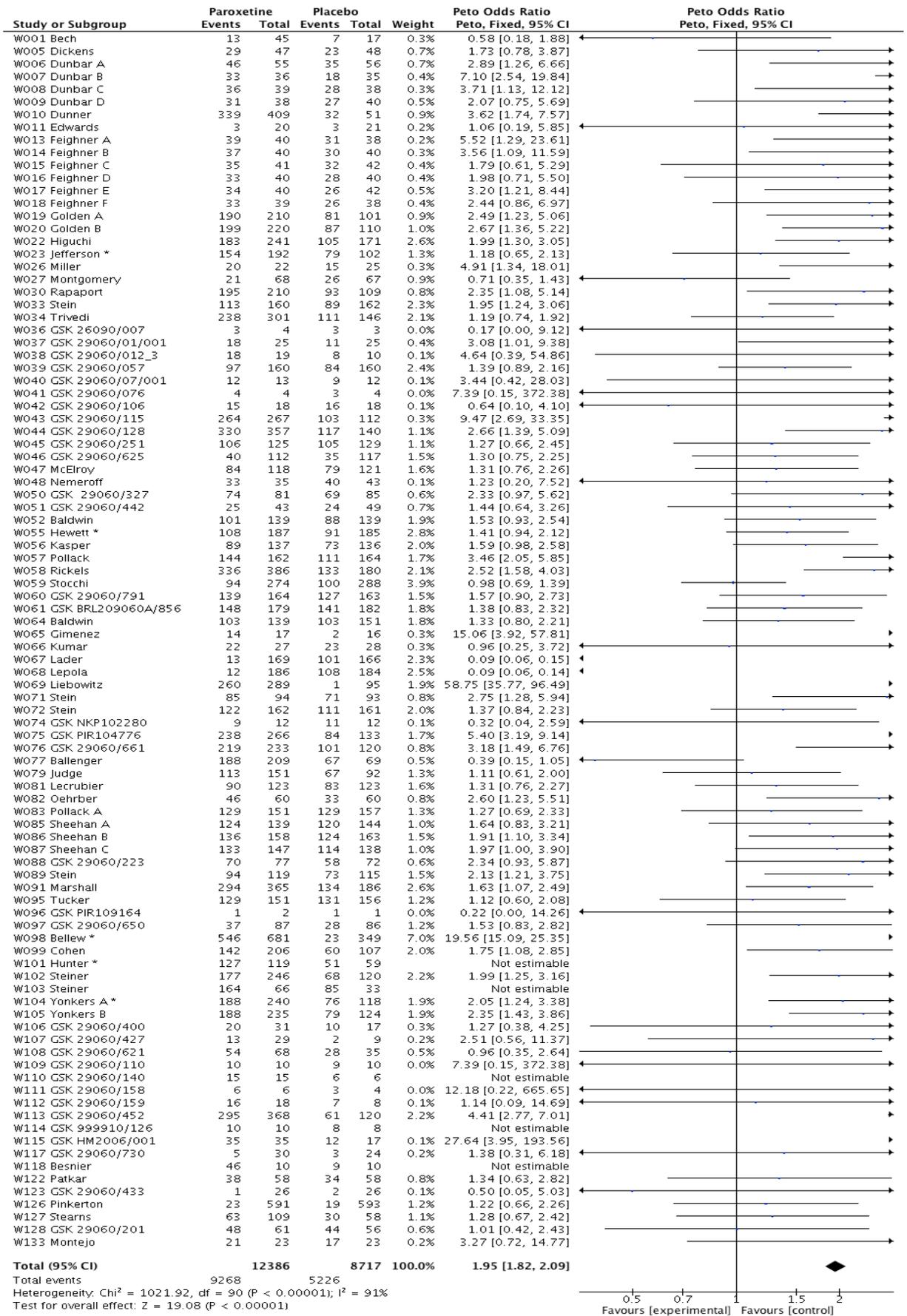


Figure 12 : Forest Plot de tous les effets indésirables non graves.

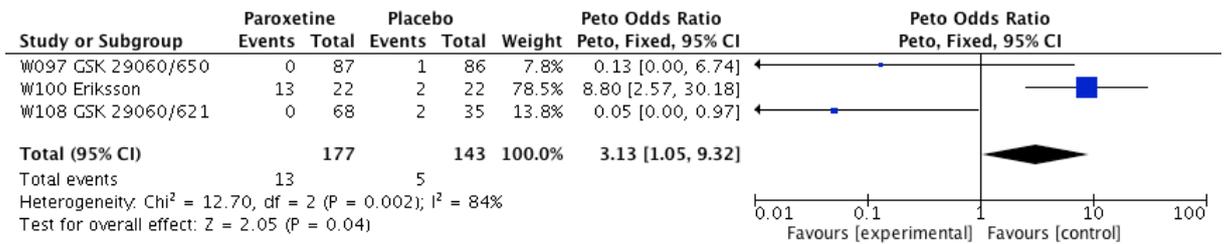


Figure 13 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave gastrite.

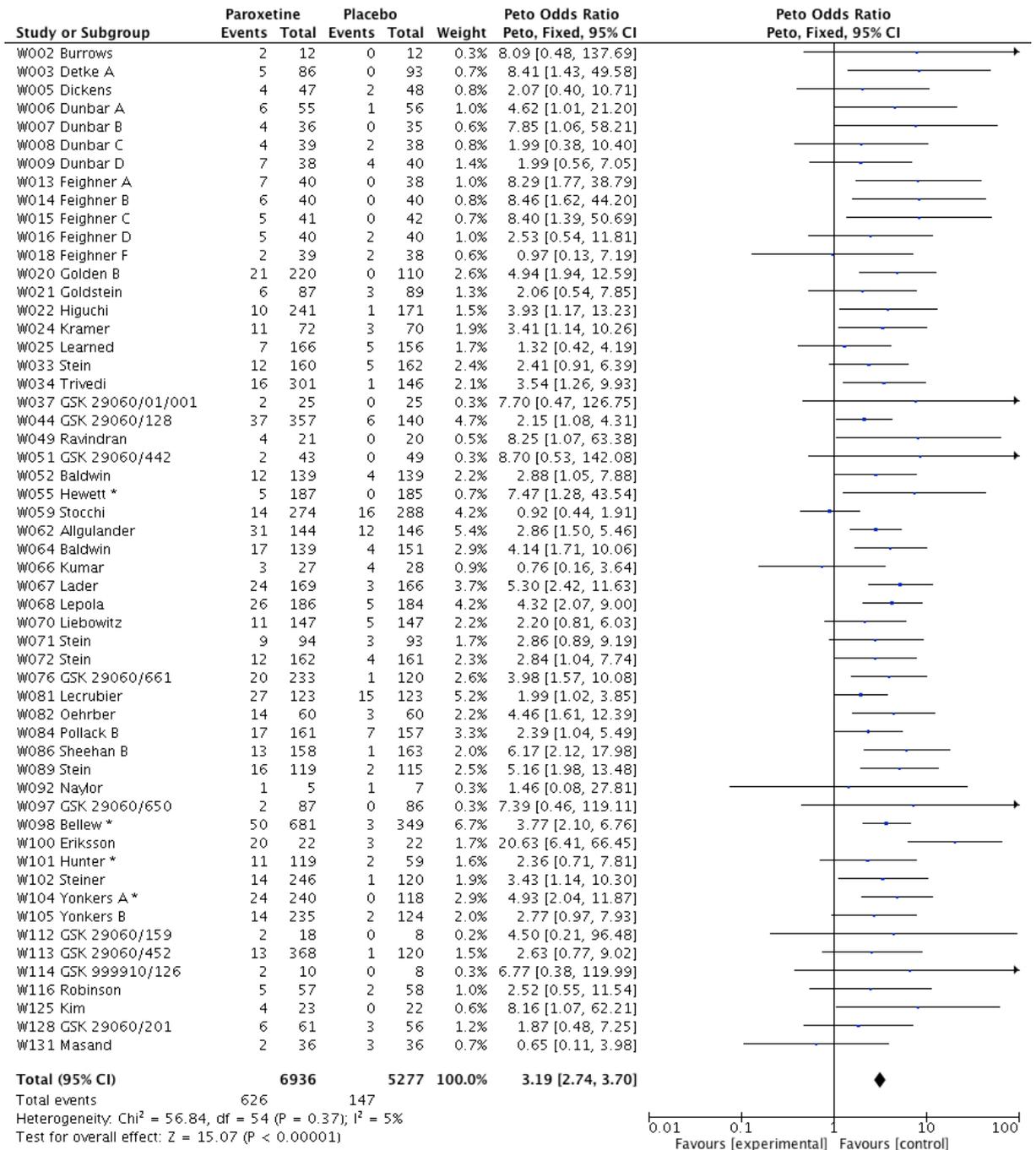


Figure 14 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave hyperhidrose.

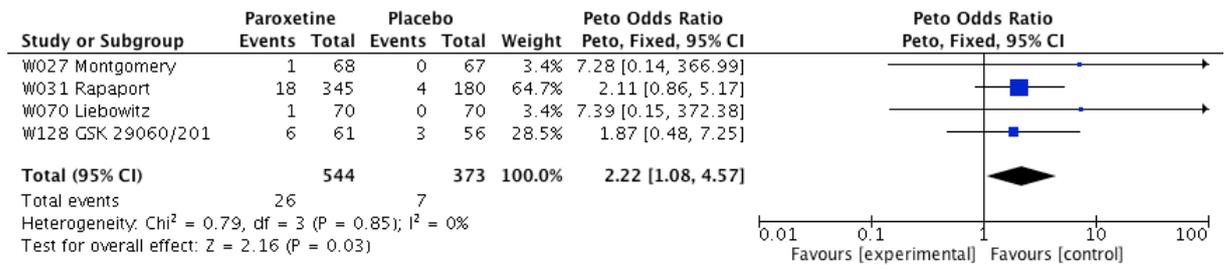


Figure 15 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave hypotension artérielle.

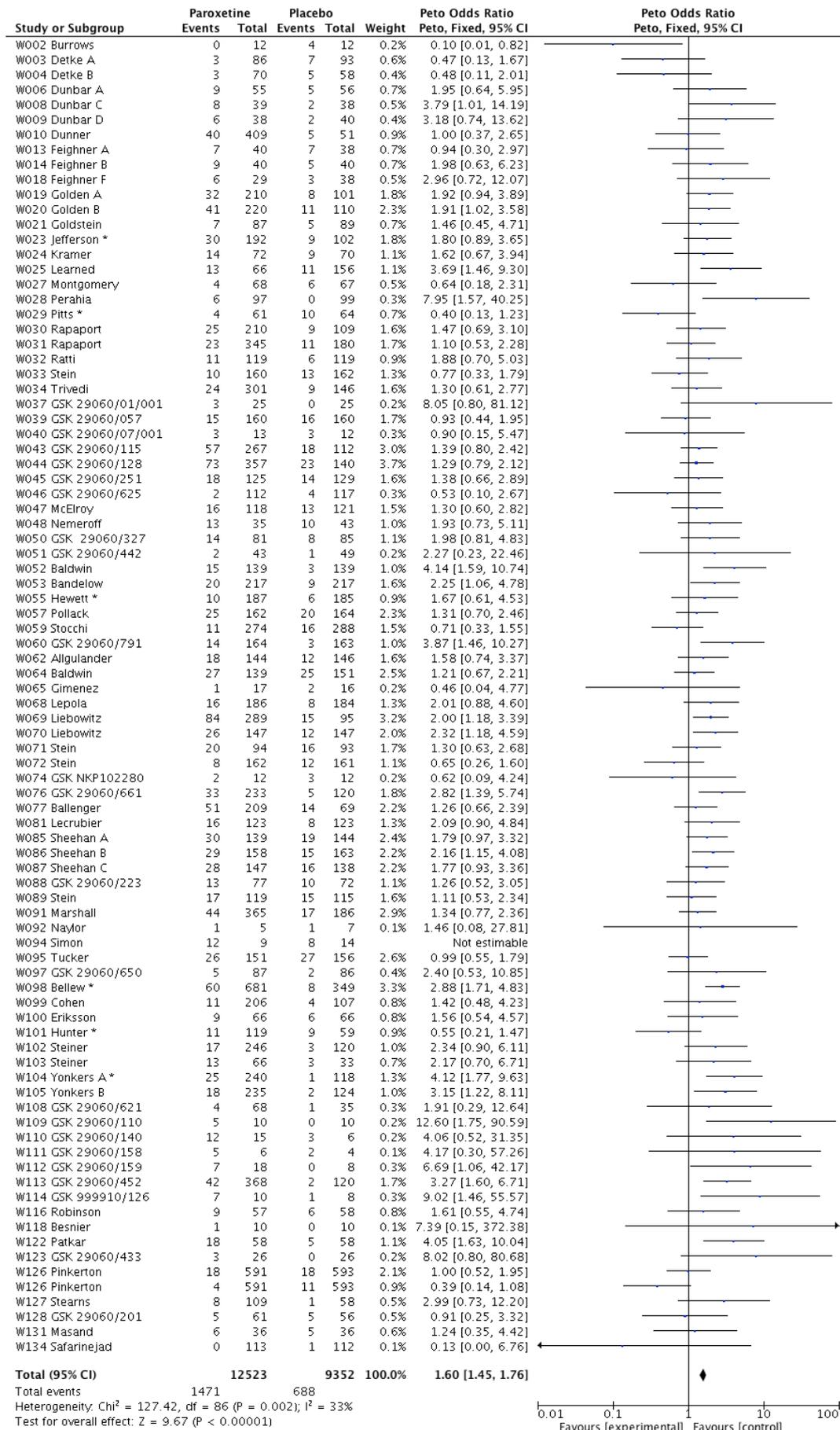


Figure 16 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave insomnie.

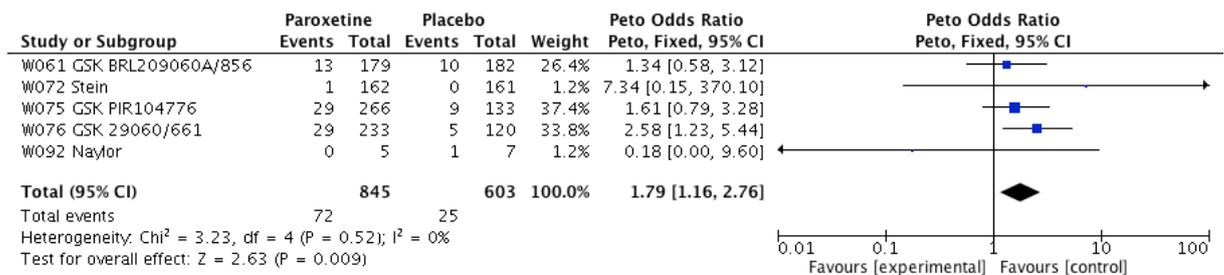


Figure 17 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave malaise.

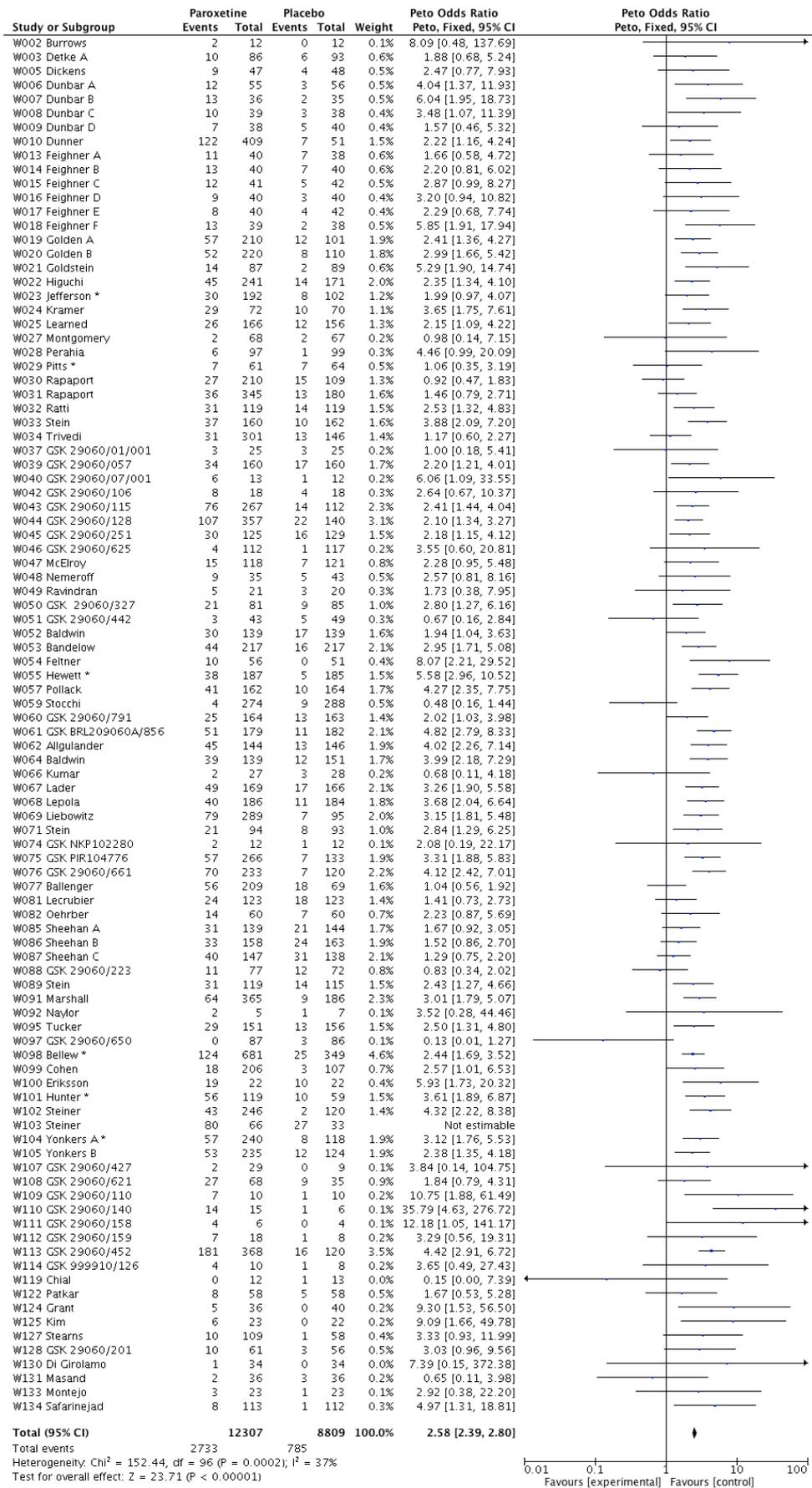


Figure 18 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave nausées.

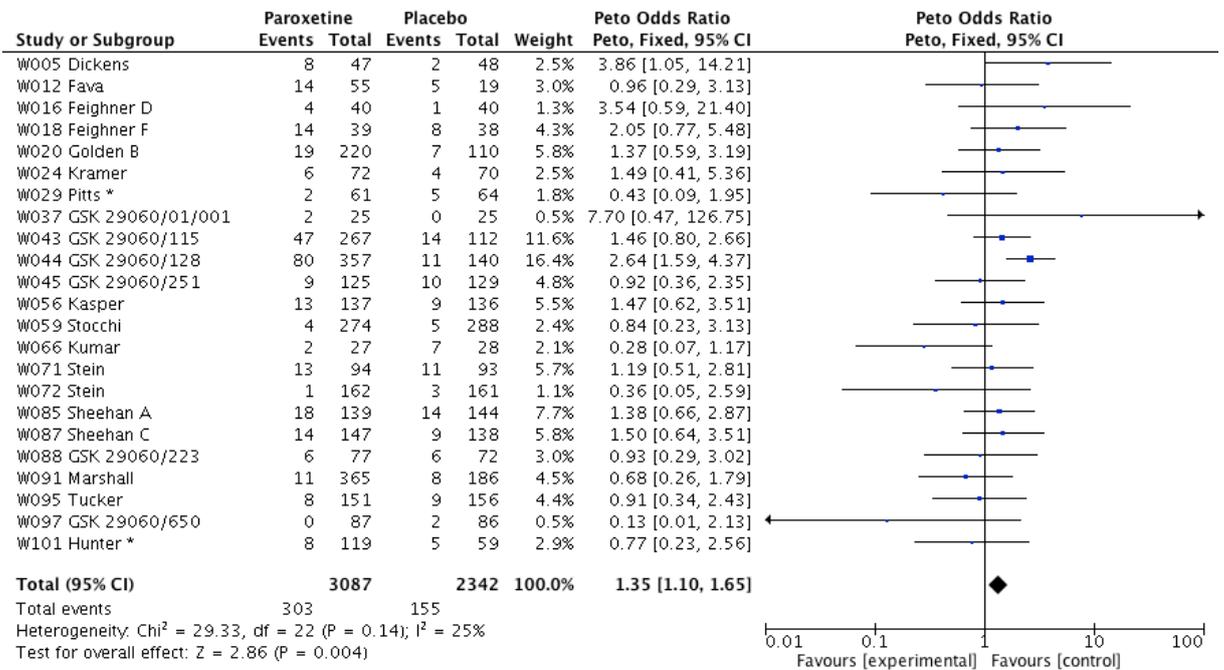


Figure 19 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave nervosité.

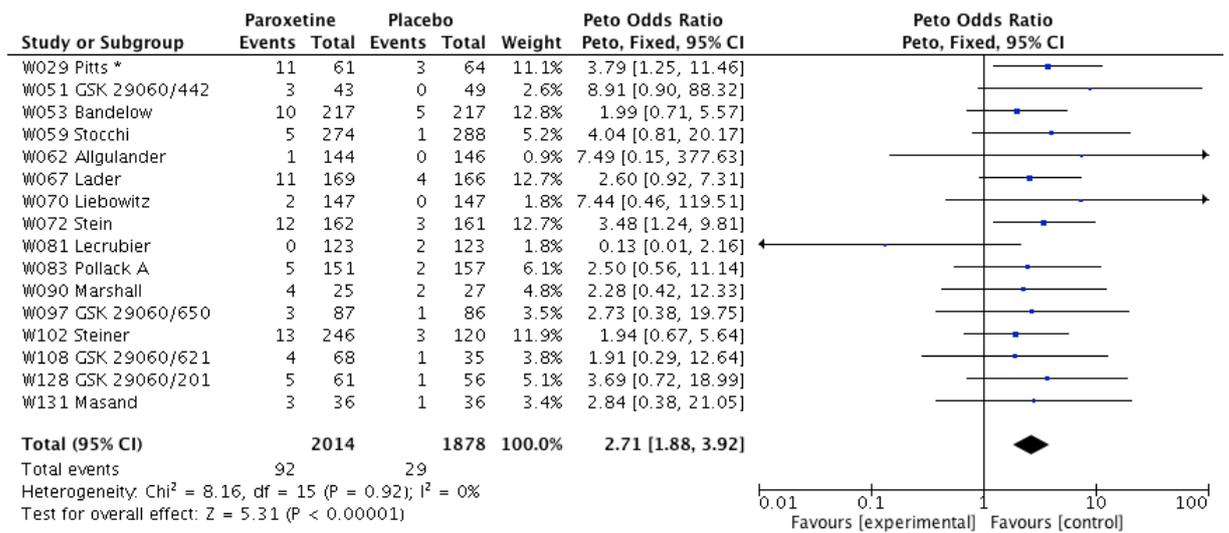


Figure 20 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave prise de poids.

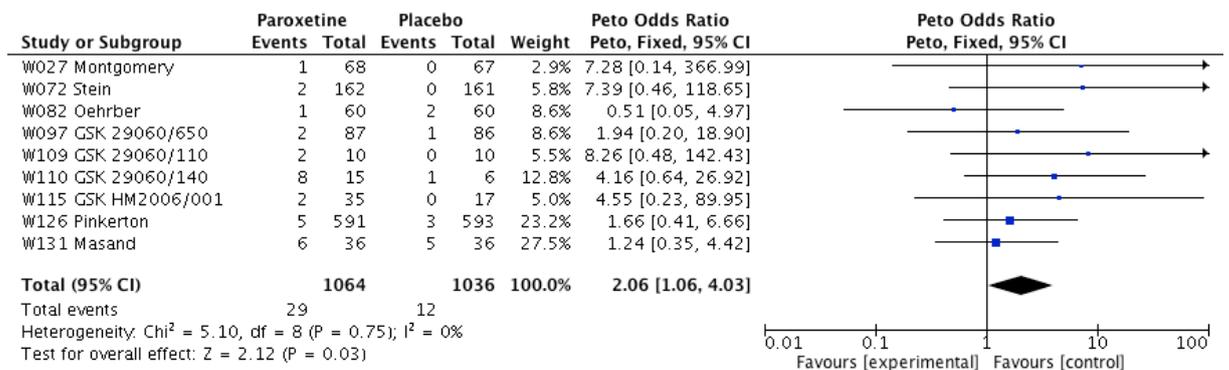


Figure 21 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave rêves anormaux.

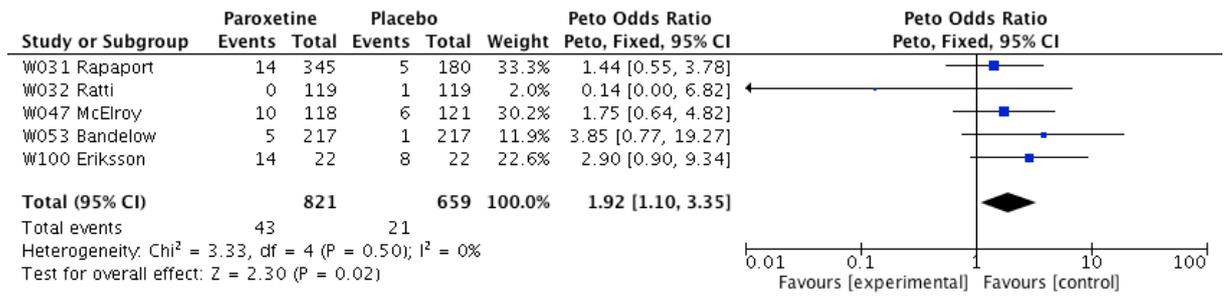


Figure 22 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave sédation.

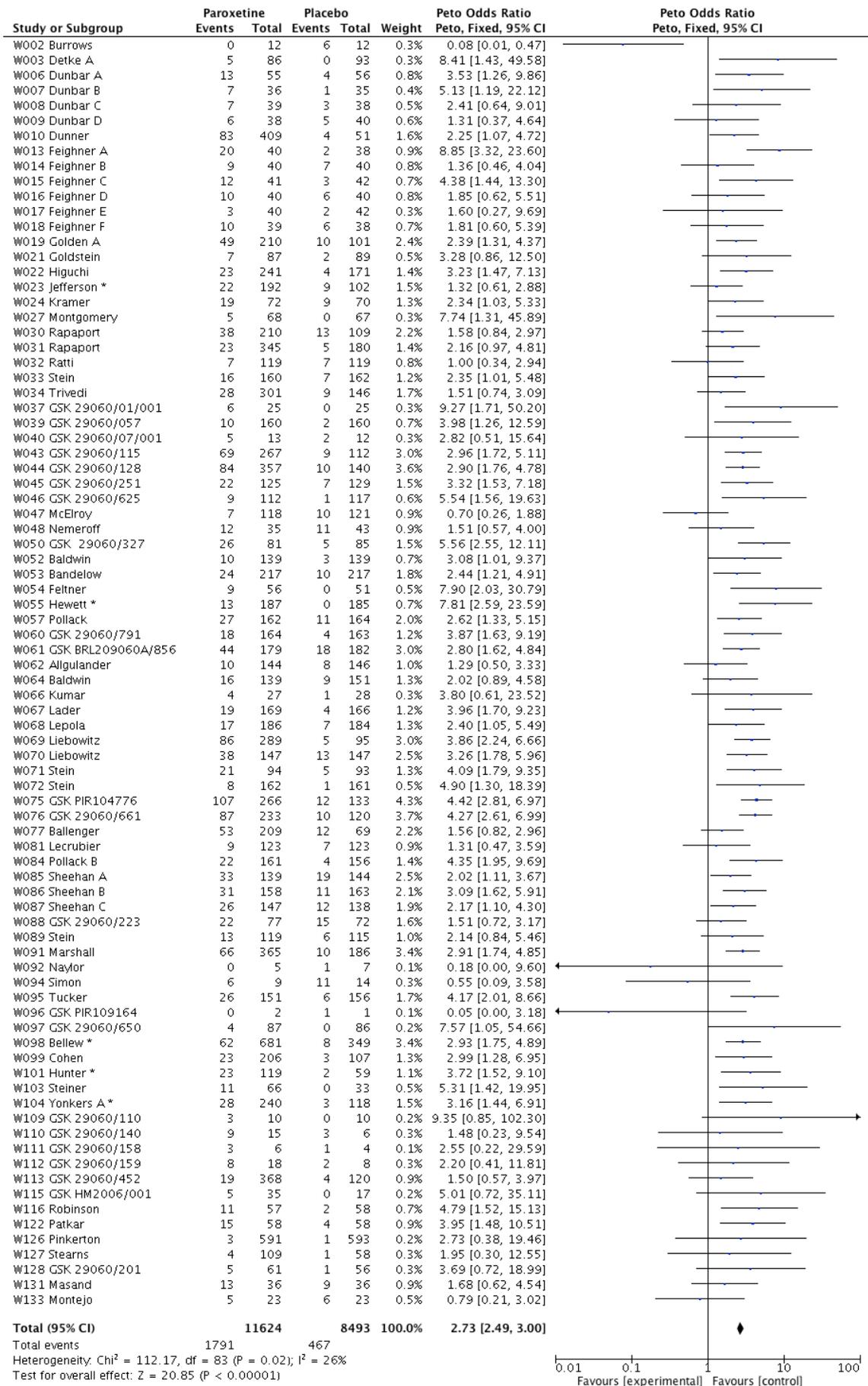


Figure 23 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave somnolence.

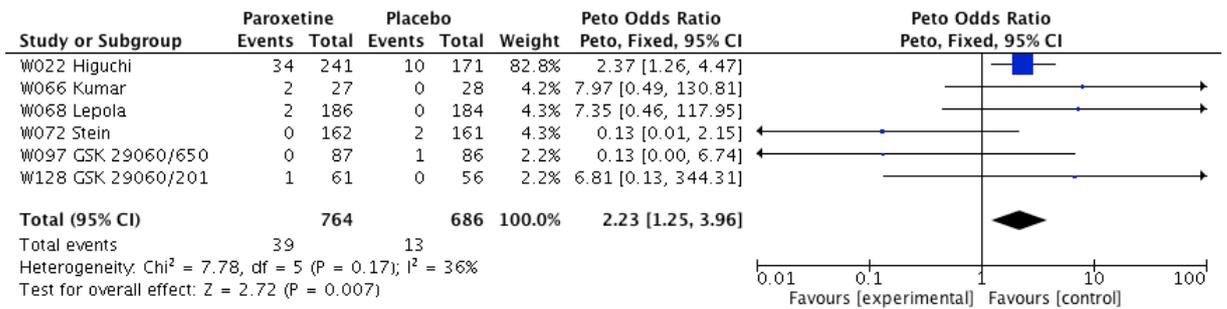


Figure 24 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave syndrome de sevrage.

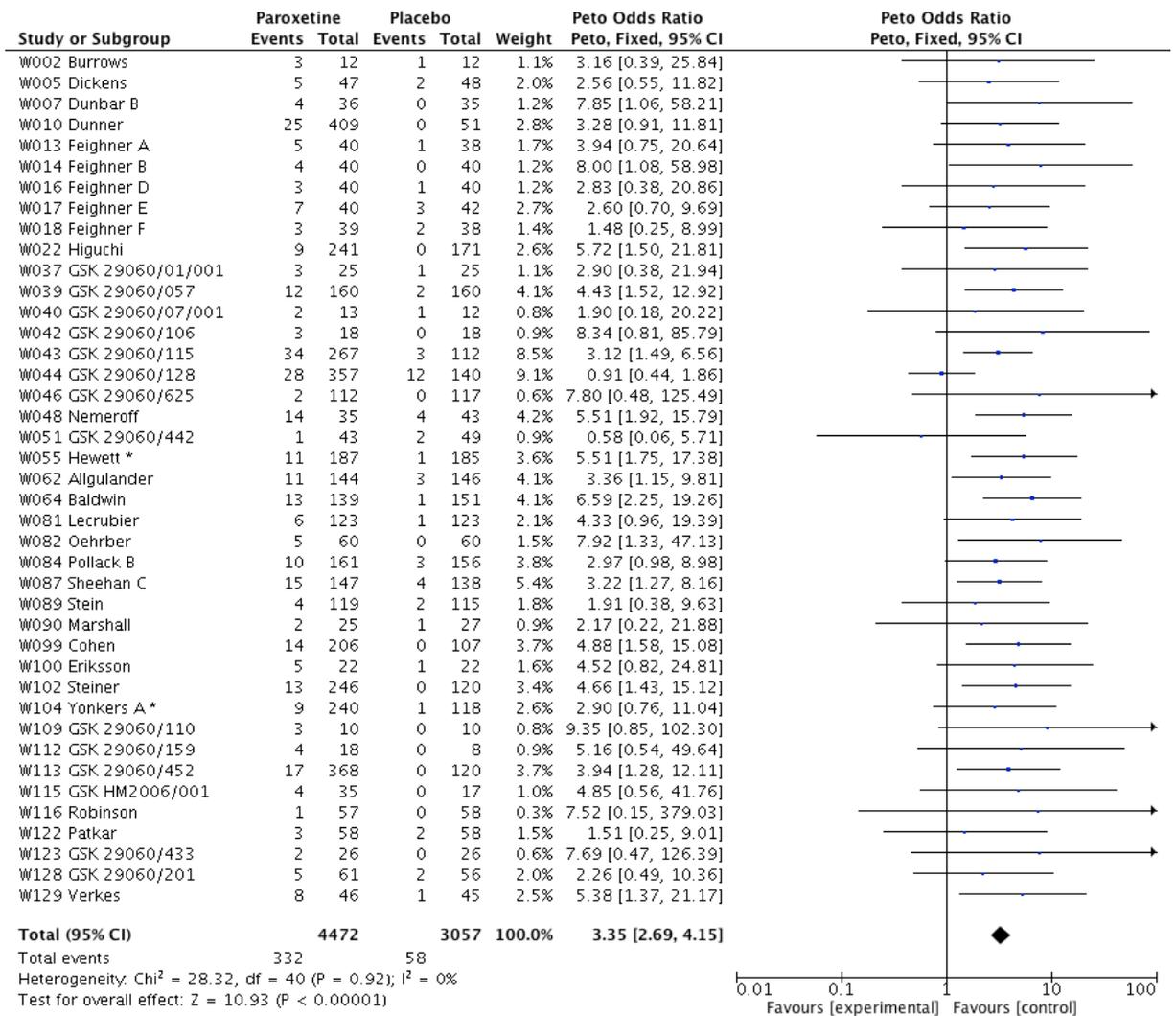


Figure 25 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave tremblements.

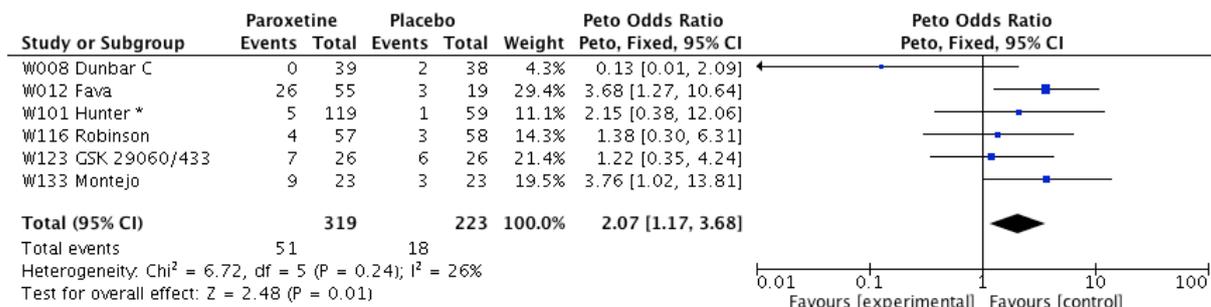


Figure 26 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave troubles gastro intestinaux.

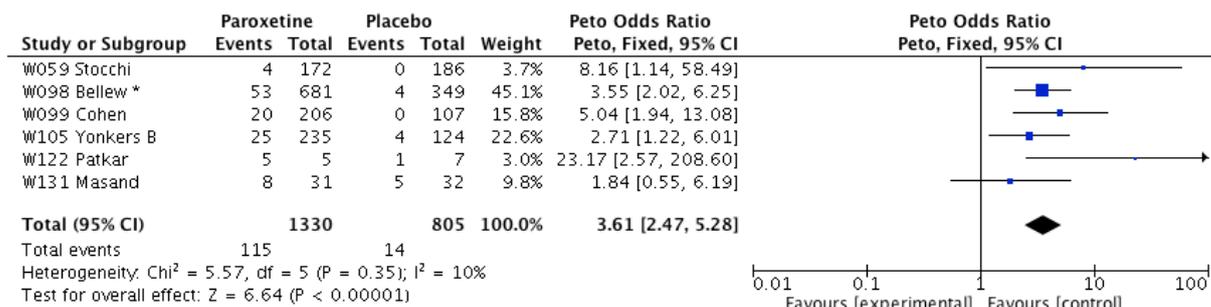


Figure 27 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave troubles gynécologiques.

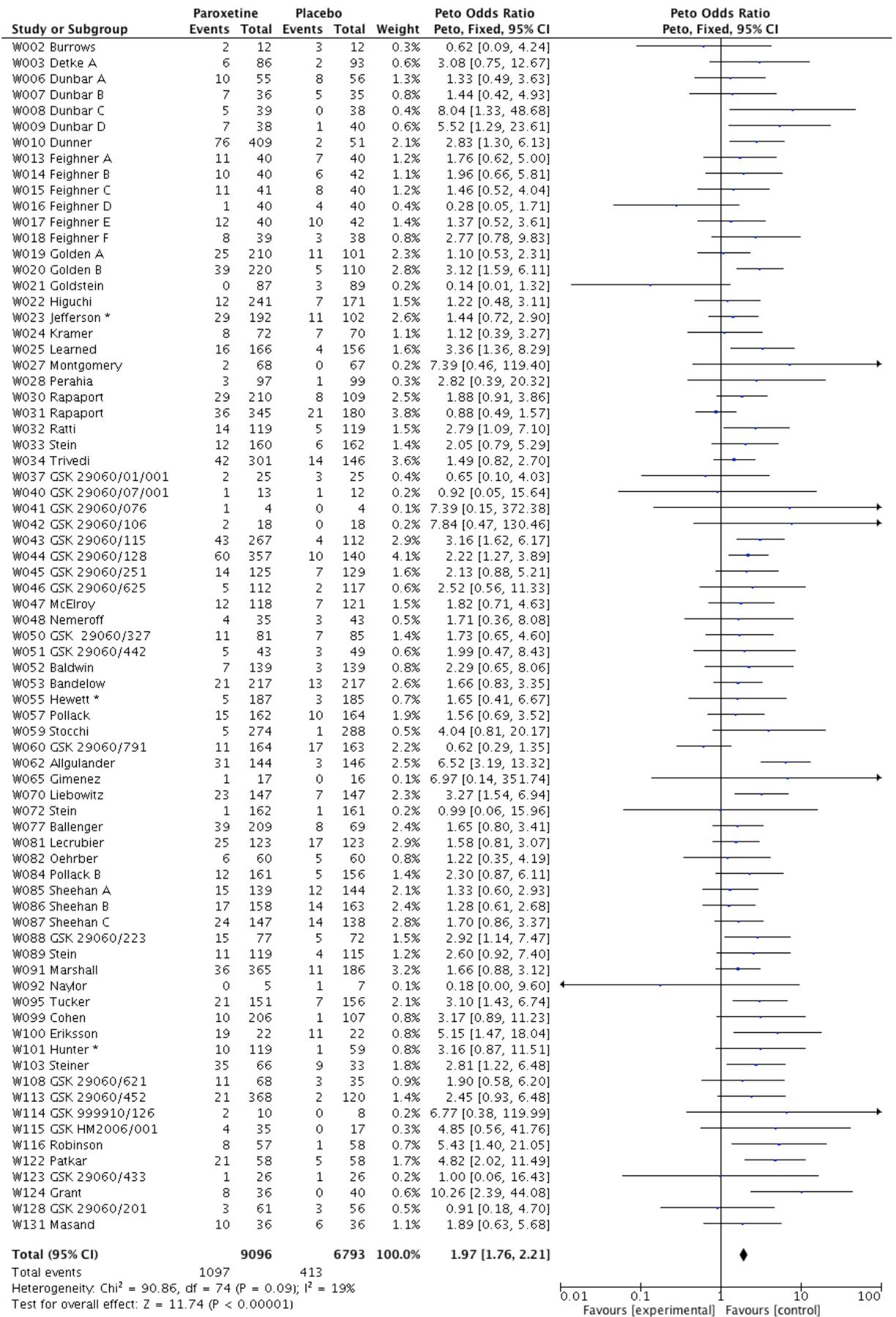


Figure 28 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave xérostomie.

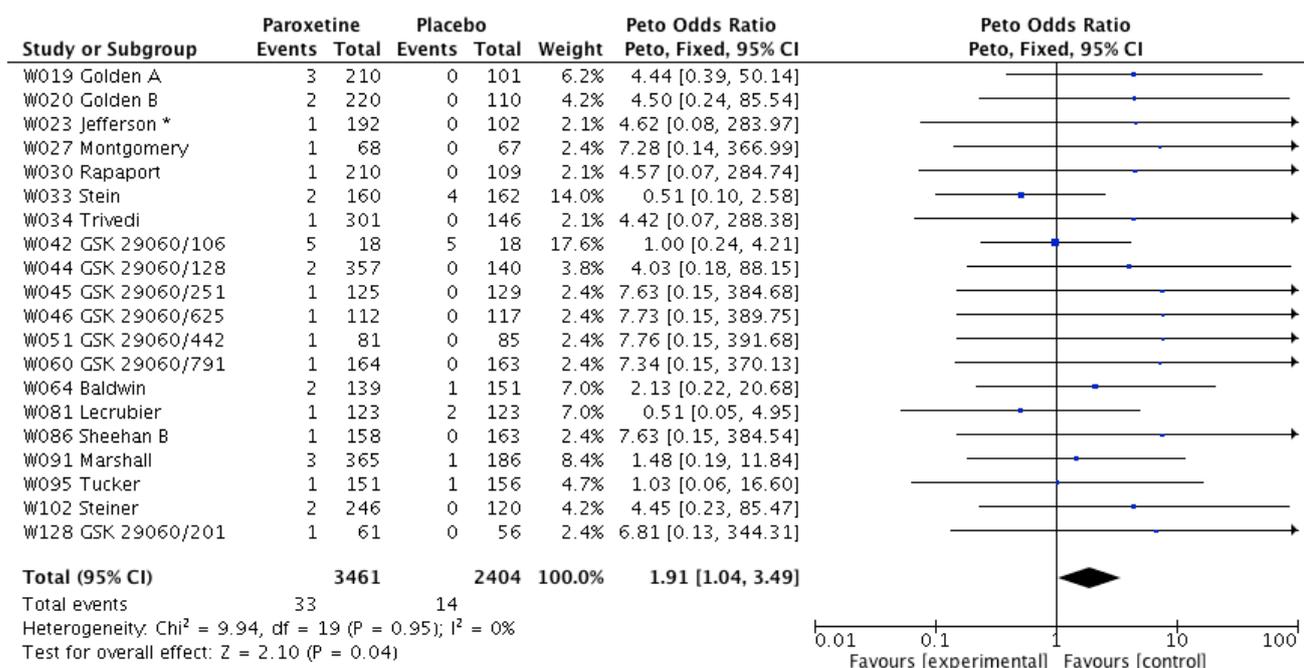


Figure 29 : Forest Plot de l'effet indésirable grave labilité émotionnelle.

## Références bibliographiques

1. Gigerenzer G, Muir Gray JA. Better Doctors, better patients, better decisions. Envisioning Health Care 2020. Cambridge : MIT Press, 2011.
2. Boissel JP. L'information thérapeutique. Paris : Masson, 2000.
3. Foucher E. Connaissances des médecins généralistes sur l'efficacité de sept médicaments en pratique courante. Enquête par questionnaire. Thèse de médecine générale : Université de Poitiers, 2016.
4. Schwartz LM, Woloshin S. The Drug Facts Box: Improving the communication of prescription drug information. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110 Suppl 3:14069-74.
5. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. BMJ 2003;326(7400):1171-3.
6. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008;358:252-60.
7. LeBlanc A, Herrin J, Williams MD, Inselman JW, Branda ME, Shah ND, et al. Shared Decision Making for Antidepressants in Primary Care: A Cluster Randomized Trial. JAMA Intern Med 2015;175:1761-70.
8. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. The drug facts box: providing consumers with simple tabular data on drug benefit and harm. Med Decis Making 2007;27:655-62.
9. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. Ann Intern Med 2009;150(8):516-27.

10. Sullivan HW, O'Donoghue AC, Aikin KJ. Communicating Benefit and Risk Information in Direct-to-Consumer Print Advertisements: A Randomized Study. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2015;49(4):493-502.
11. Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, [en ligne]. <http://ansm.sante.fr/>. (consulté le 13/04/2017).
12. Sugarman MA, Loree AM, Baltés BB, Grekin ER, Kirsch I. The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the Hamilton Rating Scales. *PLoS ONE* 2014;9(8):e106337.
13. de Vries YA, Roest AM, Beijers L, Turner EH, de Jonge P. Bias in the reporting of harms in clinical trials of second-generation antidepressants for depression and anxiety: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(11):1752-9.
14. Boussageon R, Huas C, Rat C, et al. Reconstruire l'Evidence Based pour une décision médicale partagée. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments fondée sur une revue systématique des essais cliniques randomisés et des méta-analyses. *exercer* 2017;130:90-4.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
16. GlaxoSmithKline. Clinical study register, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7/04/2017).
17. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 Oxford (UK) : Cochrane Collaboration 2011, [en ligne]. [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). (consulté le 7 avril 2017).
18. Cates CJ. Simpson's paradox and calculation of number needed to treat from meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2002;2:1.

19. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999;319(7224):1534-8.
20. McDowell M, Rebitschek FG, Gigerenzer G, Wegwarth O. A Simple Tool for Communicating the Benefits and Harms of Health Interventions: A Guide for Creating a Fact Box. *MDM Policy & Practice* 2016;1(1):2381468316665365.
21. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* 2016;85(5):270-88.
22. Tan K, Petrie KJ, Faasse K, Bolland MJ, Grey A. Unhelpful information about adverse drug reactions. *BMJ* 2014;349:g5019.
23. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med* 2007;4:1708-12.
24. Myers MG, Cairns JA, Singer J. The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:250-3.
25. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* 2012;307:567-8.
26. Faasse K, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J* 2013;89:540-6.
27. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015;351:h4320.
28. Ioannidis JPA. Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med* 2009;169(19):1737-9.

29. Gaissmaier W, Anderson BL, Schulkin J. How do physicians provide statistical information about antidepressants to hypothetical patients? *Med Decis Making* 2014;34(2):206-15.
30. Harding Center For Risk Literacy. Health information Fact Boxes, [en ligne]. <https://www.harding-center.mpg.de/en/health-information/fact-boxes/> (consulté le 13 avril 2017).
31. Nexøe J, Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D, Nielsen JB. Influence of number needed to treat, costs and outcome on preferences for a preventive drug. *Fam Pract* 2005;22(1):126-31.
32. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Ranalli G, Barsotti A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of refractory vasovagal syncope in young patients. *G Ital Cardiol* 1999;29(12):1472-7.

## **Abréviations**

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

FDA : Food and Drug Administration ou agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

GSK : GlaxoSmithKline

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine et Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la Recapture de Sérotonine

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Annexes

## Annexe 1 : Echelle de dépression de Hamilton

### Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

**Reference: Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56–62**

**Rating** Clinician-rated

**Administration time** 20–30 minutes

**Main purpose** To assess severity of, and change in, depressive symptoms

**Population** Adults

#### Commentary

The HDRS (also known as the Ham-D) is the most widely used clinician-administered depression assessment scale. The original version contains 17 items (HDRS<sub>17</sub>) pertaining to symptoms of depression experienced over the past week. Although the scale was designed for completion after an unstructured clinical interview, there are now semi-structured interview guides available. The HDRS was originally developed for hospital inpatients, thus the emphasis on melancholic and physical symptoms of depression. A later 21-item version (HDRS<sub>21</sub>) included 4 items intended to subtype the depression, but which are sometimes, incorrectly, used to rate severity. A limitation of the HDRS is that atypical symptoms of depression (e.g., hypersomnia, hyperphagia) are not assessed (see SIGH-SAD, page 55).

#### Scoring

Method for scoring varies by version. For the HDRS<sub>17</sub>, a score of 0–7 is generally accepted to be within the normal

range (or in clinical remission), while a score of 20 or higher (indicating at least moderate severity) is usually required for entry into a clinical trial.

#### Versions

The scale has been translated into a number of languages including French, German, Italian, Thai, and Turkish. As well, there is an Interactive Voice Response version (IVR), a Seasonal Affective Disorder version (SIGH-SAD, see page 55), and a Structured Interview Version (HDS-SIV). Numerous versions with varying lengths include the HDRS<sub>17</sub>, HDRS<sub>21</sub>, HDRS<sub>29</sub>, HDRS<sub>8</sub>, HDRS<sub>6</sub>, HDRS<sub>24</sub>, and HDRS<sub>7</sub> (see page 30).

#### Additional references

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4):278–96.

Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(8):742–7.

#### Address for correspondence

The HDRS is in the public domain.

### Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

PLEASE COMPLETE THE SCALE BASED ON A STRUCTURED INTERVIEW

Instructions: for each item select the one “cue” which best characterizes the patient. Be sure to record the answers in the appropriate spaces (positions 0 through 4).

- 1 DEPRESSED MOOD** (*sadness, hopeless, helpless, worthless*)
- 0  Absent.
  - 1  These feeling states indicated only on questioning.
  - 2  These feeling states spontaneously reported verbally.
  - 3  Communicates feeling states non-verbally, i.e. through facial expression, posture, voice and tendency to weep.
  - 4  Patient reports virtually only these feeling states in his/her spontaneous verbal and non-verbal communication.

- 2 FEELINGS OF GUILT**
- 0  Absent.
  - 1  Self reproach, feels he/she has let people down.
  - 2  Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds.
  - 3  Present illness is a punishment. Delusions of guilt.
  - 4  Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations.

**3 SUICIDE**

- 0  Absent.
- 1  Feels life is not worth living.
- 2  Wishes he/she were dead or any thoughts of possible death to self.
- 3  Ideas or gestures of suicide.
- 4  Attempts at suicide (any serious attempt rate 4).

**4 INSOMNIA: EARLY IN THE NIGHT**

- 0  No difficulty falling asleep.
- 1  Complains of occasional difficulty falling asleep, i.e. more than 1/2 hour.
- 2  Complains of nightly difficulty falling asleep.

**5 INSOMNIA: MIDDLE OF THE NIGHT**

- 0  No difficulty.
- 1  Patient complains of being restless and disturbed during the night.
- 2  Waking during the night – any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding).

**6 INSOMNIA: EARLY HOURS OF THE MORNING**

- 0  No difficulty.
- 1  Waking in early hours of the morning but goes back to sleep.
- 2  Unable to fall asleep again if he/she gets out of bed.

**7 WORK AND ACTIVITIES**

- 0  No difficulty.
- 1  Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies.
- 2  Loss of interest in activity, hobbies or work – either directly reported by the patient or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he/she has to push self to work or activities).
- 3  Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. Rate 3 if the patient does not spend at least three hours a day in activities (job or hobbies) excluding routine chores.
- 4  Stopped working because of present illness. Rate 4 if patient engages in no activities except routine chores, or if patient fails to perform routine chores unassisted.

**8 RETARDATION** (slowness of thought and speech, impaired ability to concentrate, decreased motor activity)

- 0  Normal speech and thought.
- 1  Slight retardation during the interview.
- 2  Obvious retardation during the interview.
- 3  Interview difficult.
- 4  Complete stupor.

**9 AGITATION**

- 0  None.
- 1  Fidgetiness.
- 2  Playing with hands, hair, etc.
- 3  Moving about, can't sit still.
- 4  Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips.

**10 ANXIETY PSYCHIC**

- 0  No difficulty.
- 1  Subjective tension and irritability.
- 2  Worrying about minor matters.
- 3  Apprehensive attitude apparent in face or speech.
- 4  Fears expressed without questioning.

**11 ANXIETY SOMATIC** (physiological concomitants of anxiety) such as:

- gastro-intestinal – dry mouth, wind, indigestion, diarrhea, cramps, belching
- cardio-vascular – palpitations, headaches
- respiratory – hyperventilation, sighing
- urinary frequency
- sweating

- 0  Absent.
- 1  Mild.
- 2  Moderate.
- 3  Severe.
- 4  Incapacitating.

**12 SOMATIC SYMPTOMS GASTRO-INTESTINAL**

- 0  None.
- 1  Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feelings in abdomen.
- 2  Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for bowels or medication for gastro-intestinal symptoms.

**13 GENERAL SOMATIC SYMPTOMS**

- 0  None.
- 1  Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headaches, muscle aches. Loss of energy and fatigability.
- 2  Any clear-cut symptom rates 2.

**14 GENITAL SYMPTOMS** (symptoms such as loss of libido, menstrual disturbances)

- 0  Absent.
- 1  Mild.
- 2  Severe.

**15 HYPOCHONDRIASIS**

- 0  Not present.
- 1  Self-absorption (bodily).
- 2  Preoccupation with health.
- 3  Frequent complaints, requests for help, etc.
- 4  Hypochondriacal delusions.

**16 LOSS OF WEIGHT (RATE EITHER a OR b)**

- | a) According to the patient:   | b) According to weekly measurements:                              |
|--|---|
| 0 <input type="checkbox"/> No weight loss.                                       | 0 <input type="checkbox"/> Less than 1 lb weight loss in week.    |
| 1 <input type="checkbox"/> Probable weight loss associated with present illness. | 1 <input type="checkbox"/> Greater than 1 lb weight loss in week. |
| 2 <input type="checkbox"/> Definite (according to patient) weight loss.          | 2 <input type="checkbox"/> Greater than 2 lb weight loss in week. |
| 3 <input type="checkbox"/> Not assessed.   | 3 <input type="checkbox"/> Not assessed.                          |

**17 INSIGHT**

- 0  Acknowledges being depressed and ill.
- 1  Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
- 2  Denies being ill at all.

Total score:

## Annexe 2: Bibliographie des études incluses

W1. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/097, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W2. Burrows AB, Salzman C, Satlin A, Noble K, Pollock BG, Gersh T. A randomized, placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depress Anxiety* 2002;15(3):102-10.

W3. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(6):457-70.

W4. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(6):457-70.

W5. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/298, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W6. GlaxoSmithKline. Clinical study register PAR 29060/02/001, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W7. GlaxoSmithKline. Clinical study register PAR 29060/02/002, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W8. GlaxoSmithKline. Clinical study register PAR 29060/02/003, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W9. GlaxoSmithKline. Clinical study register PAR 29060/02/004, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

- W10. GlaxoSmithKline. Clinical study register PAR29060.09, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W11. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/276, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W12. Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA, Salzman C, Schwaller M, Dunner DL. A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10(4):145-50.
- W13. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/03/001, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W14. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/03/002, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W15. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/03/003, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W16. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/03/004, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W17. GlaxoSmithKline. Clinical study register a29060/03/005, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W18. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/03/006, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W19. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/448, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W20. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/449, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W21. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(4):389-99.

W22. GlaxoSmithKline. Clinical study register PCR 112810, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W23. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/785, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W24. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998;281(5383):1640-5.

W25. Learned S, Graff O, Roychowdhury S, Moate R, Krishnan KR, Archer G, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a triple reuptake inhibitor GSK372475 in the treatment of patients with major depressive disorder: two randomized, placebo- and active-controlled clinical trials. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2012;26(5):653-62.

W26. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/006, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W27. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/083, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W28. Perahia DGS, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry* 2006;21(6):367-78.

W29. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/190, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W30. GlaxoSmithKline. Clinical study register PAR 487, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W31. Rapaport MH, Lydiard RB, Pitts CD, Schaefer D, Bartolic EI, Iyengar M, et al. Low doses of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(1):46-57.

W32. Ratti E, Bellew K, Bettica P, Bryson H, Zamuner S, Archer G, et al. Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the novel NK1 receptor antagonist casopitant in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(6):727-33.

W33. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/627, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W34. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/810, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W35. Williams JW, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284(12):1519-26.

W36. GlaxoSmithKline. Clinical study register 26090/007, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W37. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/01/001, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W38. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/012\_3, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W39. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/057, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W40. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/07/001, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W41. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/076, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W42. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/106, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W43. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/115, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W44. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/128, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W45. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/251, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W46. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/625, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W47. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):163-74.

W48. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/352, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W49. Ravindran AV, Cameron C, Bhatla R, Ravindran LN, da Silva TL. Paroxetine in the treatment of dysthymic disorder without co-morbidities: A double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Asian J Psychiatr* 2013;6(2):157-61.

W50. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/327, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W51. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/442, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W52. Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 2006;189:264-72.

W53. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(3):305-20.

W54. Feltner DE, Harness J, Brock J, Sambunaris A, Cappelleri JC, Morlock R. Clinical evaluation of the Daily Assessment of Symptoms-Anxiety (DAS-A): a new instrument to assess the onset of symptomatic improvement in generalized anxiety disorder. *CNS Neurosci Ther* 2009;15(1):12-8.

W55. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/637, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W56. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz H-P, Möller H-J, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder--a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(6):859-69.

W57. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/642, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W58. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/641, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W59. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/646, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W60. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/791, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W61. GlaxoSmithKline. Clinical study register BRL209060A/856, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017)./

W62. Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, Lepola U, Sjödin I, et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-

controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(6):387-96.

W63. Allgulander C, Nilsson B. A prospective study of 86 new patients with social anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(6):447-52.

W64. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/502, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W65. GlaxoSmithKline. Clinical study register TMT106386, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W66. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/470, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W67. Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19(4):241-8.

W68. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/790, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W69. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/454, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W70. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(2):190-8.

W71. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/382, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W72. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/595, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W73. Tauscher J, Kielbasa W, Iyengar S, Vandenhende F, Peng X, Mozley D, et al. Development of the 2nd generation neurokinin-1 receptor antagonist LY686017 for social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20(2):80-7.

W74. GlaxoSmithKline. Clinical study register NKP102280, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W75. GlaxoSmithKline. study register PIR104776, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W76. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/661, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W77. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/120, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W78. Bergink V, Westenberg HGM. Metabotropic glutamate II receptor agonists in panic disorder: a double blind clinical trial with LY354740. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(6):291-3.

W79. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/222, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W80. Kampman M, Keijsers GPJ, Hoogduin CAL, Hendriks G-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):772-7.

W81. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/187, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W82. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/108, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

- W83. Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM, Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194(2):233-42.
- W84. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007;24(1):1-14.
- W85. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/494, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W86. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/495, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W87. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/497, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W88. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/223, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W89. Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin* 2007;23(4):701-11.
- W90. Marshall RD, Lewis-Fernandez R, Blanco C, Simpson HB, Lin S-H, Vermes D, et al. A controlled trial of paroxetine for chronic PTSD, dissociation, and interpersonal problems in mostly minority adults. *Depress Anxiety* 2007;24(2):77-84.
- W91. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/651, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W92. Naylor JC, Dolber TR, Strauss JL, Kilts JD, Strauman TJ, Bradford DW, et al. A pilot randomized controlled trial with paroxetine for subthreshold PTSD in Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom era veterans. *Psychiatry Res* 2013;206(2-3):318-20.

- W93. Schneier FR, Neria Y, Pavlicova M, Hembree E, Suh EJ, Amsel L, et al. Combined prolonged exposure therapy and paroxetine for PTSD related to the World Trade Center attack: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2012;169(1):80-8.
- W94. Simon NM, Connor KM, Lang AJ, Rauch S, Krulewicz S, LeBeau RT, et al. Paroxetine CR augmentation for posttraumatic stress disorder refractory to prolonged exposure therapy. *J Clin Psychiatry* 2008;69(3):400-5.
- W95. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/648, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W96. GlaxoSmithKline. Clinical study register PIR109164, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W97. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/650, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W98. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/711, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W99. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/677, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W100. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetin is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1995;12(2):167-76.
- W101. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/658, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W102. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/717, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W103. Steiner M, Ravindran AV, LeMelledo J-M, Carter D, Huang JO, Anonychuk AM, et al. Luteal phase administration of paroxetine for the treatment of premenstrual

dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Canadian women. *J Clin Psychiatry* 2008;69(6):991-8.

W104. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/688, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W105. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/689, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W106. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/400, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W107. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/427, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W108. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/621, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W109. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/110, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W110. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/140, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W111. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/158, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W112. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/159, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W113. GlaxoSmithKline. (Clinical study register 29060/452, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W114. GlaxoSmithKline. Clinical study register 999910/126, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

- W115. GlaxoSmithKline. Clinical study register HM2006/00198/00, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W116. Robinson SK, Viirre ES, Bailey KA, Gerke MA, Harris JP, Stein MB. Randomized placebo-controlled trial of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of nondepressed tinnitus subjects. *Psychosom Med* 2005;67(6):981-8.
- W117. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/730, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W118. Besnier N, Cassé-Perrot C, Jouve E, Nguyen N, Lançon C, Falissard B, et al. Effects of paroxetine on emotional functioning and treatment awareness: a 4-week randomized placebo-controlled study in healthy clinicians. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;207(4):619-29.
- W119. Furlan PM, Kallan MJ, Ten Have T, Pollock BG, Katz I, Lucki I. Cognitive and psychomotor effects of paroxetine and sertraline on healthy elderly volunteers. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):429-38.
- W120. McCartan D, Bell R, Green JF, Campbell C, Trimble K, Pickering A, et al. The differential effects of chlorpromazine and haloperidol on latent inhibition in healthy volunteers. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2001;15(2):96-104.
- W121. Patkar AA, Masand PS, Krulewicz S, Mannelli P, Peindl K, Beebe KL, et al. A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *Am J Med* 2007;120(5):448-54.
- W122. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/433, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).
- W123. Grant JE, Kim SW, Potenza MN, Blanco C, Ibanez A, Stevens L, et al. Paroxetine treatment of pathological gambling: a multi-centre randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(4):243-9.

W124. Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC, Zaninelli R. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002;63(6):501-7.

W125. Pinkerton JV, Joffe H, Kazempour K, Mekonnen H, Bhaskar S, Lippman J. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 2015;22(1):50-8.

W126. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(21):2827-34.

W127. GlaxoSmithKline. Clinical study register 29060/201, [en ligne]. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. (consultée le 7 avril 2017).

W128. Verkes RJ, Van der Mast RC, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwinderman AH, Van Kempen GM. Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):543-7.

W129. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1227-30.

W130. Chial HJ, Camilleri M, Burton D, Thomforde G, Olden KW, Stephens D. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284(1):G130-137.

W131. Masand PS, Pae C-U, Krulewicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 2009;50(1):78-86.

W132. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99(5):914-20.

- W133. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, Matias J, Alonso S, Paniagua G, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2010;24(1):111-20.
- W134. Safarinejad MR. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(5):243-52.
- W135. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(4):274-81.
- W136. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151(9):1377-9.
- W137. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(3):293-7.

Annexe 3: Nombre d'études, Peto Odds Ratio, intervalles de confiance et *p* des effets indésirables non graves non significatifs.

<b>Evénements indésirables non graves non significatifs</b>	<b>Nombre d'études</b>	<b>Peto Odds ratio IC à 95%</b>	<b><i>p</i></b>
Agitation	6	0,75 [0,31-1,78]	<i>p</i> =0,51
Anxiété	27	0,95 [0,74-1,22]	<i>p</i> =0,68
Appétit augmenté	3	1,85 [0,80-4,29]	<i>p</i> =0,15
Arrêt de traitement (tous)	117	0,90 [0,84-0,96]	<i>p</i> =0,001
Arrêt de traitement par non compliance	11	1,23 [0,71-2,12]	<i>p</i> =0,47
Arrêt de traitement par manque d'efficacité	89	0,35 [0,31-0,39]	<i>p</i> <0,00001
Arthralgies	4	0,62 [0,22-1,76]	<i>p</i> =0,37
Atteinte cardio vasculaire	5	1,25 [0,45-3,52]	<i>p</i> =0,67
Atteinte cutanée	3	1,95 [0,61-6,30]	<i>p</i> =0,26
Atteinte de la vision	10	1,77 [0,98-3,20]	<i>p</i> =0,06
Atteinte respiratoire	44	0,91 [0,79-1,03]	<i>p</i> =0,14
Atteinte du système nerveux	5	1,79 [0,97-3,29]	<i>p</i> =0,06
Céphalées	99	1,06 [0,98-1,14]	<i>p</i> =0,12
Dépression	12	0,78 [0,49-1,25]	<i>p</i> =0,30
Douleur	4	2,30 [0,70-7,55]	<i>p</i> =0,17
Douleur abdominale	35	1,12 [0,90-1,39]	<i>p</i> =0,32
Douleur dorsale	20	0,84 [0,63-1,13]	<i>p</i> =0,26
Dysménorrhée	5	0,62 [0,42-0,93]	<i>p</i> =0,02
Dyspepsie	25	1,11 [0,89-1,38]	<i>p</i> =0,37
Hypertension artérielle	5	0,40 [0,14-1,10]	<i>p</i> =0,08
Infection	63	0,94 [0,83-1,05]	<i>p</i> =0,25
Labilité émotionnelle	8	1,15 [0,70-1,89]	<i>p</i> =0,58
Myalgie	7	0,48 [0,29-0,81]	<i>p</i> =0,006

Palpitations	8	1,35 [0,70-2,60]	$p=0,36$
Paresthésies	8	1,17 [0,71-1,94]	$p=0,53$
Rétention urinaire	3	0,54 [0,06-5,30]	$p=0,60$
Soif	5	1,57 [0,86-2,85]	$p=0,14$
Stimulation du système nerveux central	4	0,39 [0,16-0,93]	$p=0,10$
Tachycardie	8	1,37 [0,64-2,97]	$p=0,42$
Traumatisme	10	1,43 [0,95-2,15]	$p=0,08$
Vertiges	5	3,19 [0,54-18,89]	$p=0,20$
Vomissement	12	1,65 [0,95-2,84]	$p=0,07$

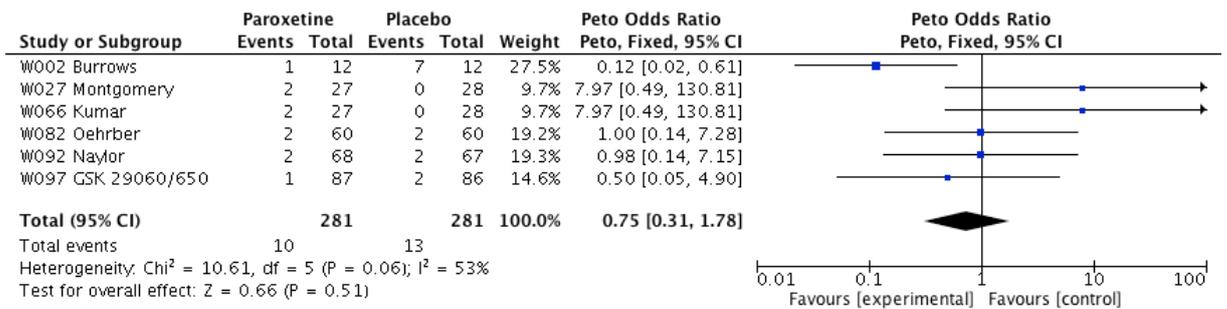
*IC : Intervalle de confiance.*

Annexe 4 : Nombre d'études, Peto Odds Ratio, intervalles de confiance et *p* des effets indésirables graves non significatifs.

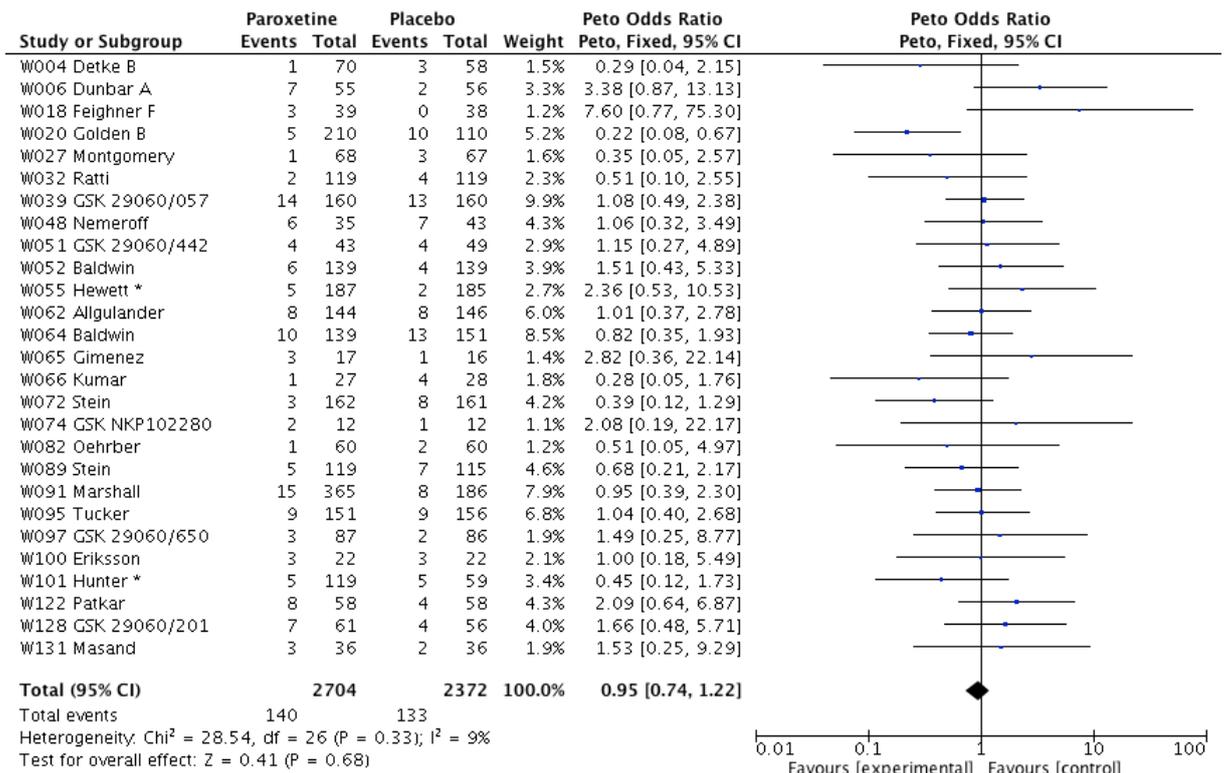
<b>Evénements indésirables graves non significatifs</b>	<b>Nombre d'études</b>	<b>Peto Odds Ratio IC à 95%</b>	<b><i>p</i></b>
Abus d'alcool	7	2,64 [0,66-10,58]	<i>p</i> =0,17
Anxiété	11	0,62 [0,23-1,70]	<i>p</i> =0,36
Agitation	5	0,29 [0,08-1,01]	<i>p</i> =0,05
Atteinte cérébro-vasculaire	4	0,92 [0,18-4,65]	<i>p</i> =0,92
Baisse d'appétit	4	1,41 [0,64-3,11]	<i>p</i> =0,40
Cancer	11	2,39 [0,73-7,81]	<i>p</i> =0,15
Céphalées	11	1,86 [0,54-6,40]	<i>p</i> =0,32
Confusion	4	2,08 [0,28-15,55]	<i>p</i> =0,47
Convulsion	3	1,57 [0,16-15,83]	<i>p</i> =0,70
Dépression	21	1,17 [0,49-1,25]	<i>p</i> =0,63
Douleur dorsale	5	1,20 [0,20_7,17]	<i>p</i> =0,84
Douleur thoracique	5	2,62 [0,50-13,81]	<i>p</i> =0,26
Effets indésirables graves n'ayant pas entraîné la mort (tous)	67	1,11 [0,92-2,09]	<i>p</i> =0,28
Effets indésirables ayant entraîné la mort (tous)	9	0,54 [0,16-1,86]	<i>p</i> =0,33
Etourdissements	9	0,90 [0,23-3,48]	<i>p</i> =0,88
Idées suicidaires	9	1,65 [0,65-4,23]	<i>p</i> =0,29
Infection	18	0,61 [0,34-1,08]	<i>p</i> =0,09
Insomnie	4	2,93 [0,49-17,52]	<i>p</i> =0,24
Hyperglycémie	3	6,36 [0,64-63,64]	<i>p</i> =0,12
Mort	3	0,36 [0,03-3,73]	<i>p</i> =0,39
Nausées	3	6,46 [0,85-49,12]	<i>p</i> =0,07
Réaction maniaque	8	1,62 [0,49-5,38]	<i>p</i> =0,43
Tentative de suicide	5	2,17 [0,37-12,75]	<i>p</i> =0,39

Traumatisme	19	1,18 [0,57-2,41]	$p=0,66$
Troubles gastro-intestinaux	4	0,23 [0,03-1,75]	$p=0,16$
Suicide	5	0,61 [0,11-3,295]	$p=0,57$
Syncope	5	3,38 [0,59-19,50]	$p=0,17$

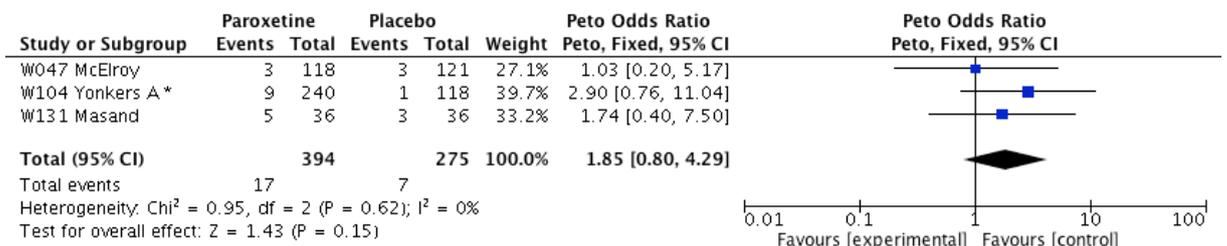
*IC : Intervalle de confiance.*



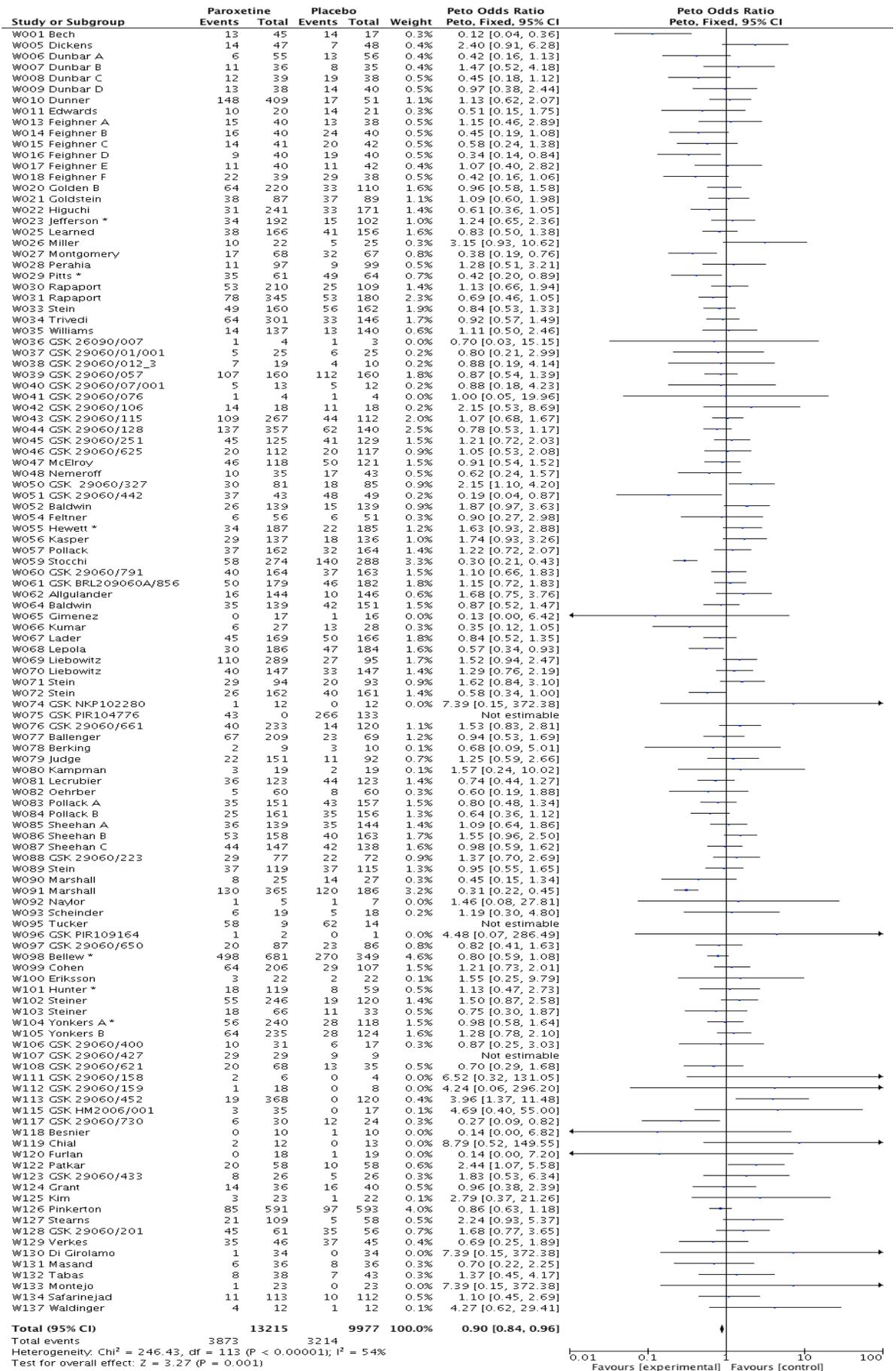
**Annexe 5** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif agitation.



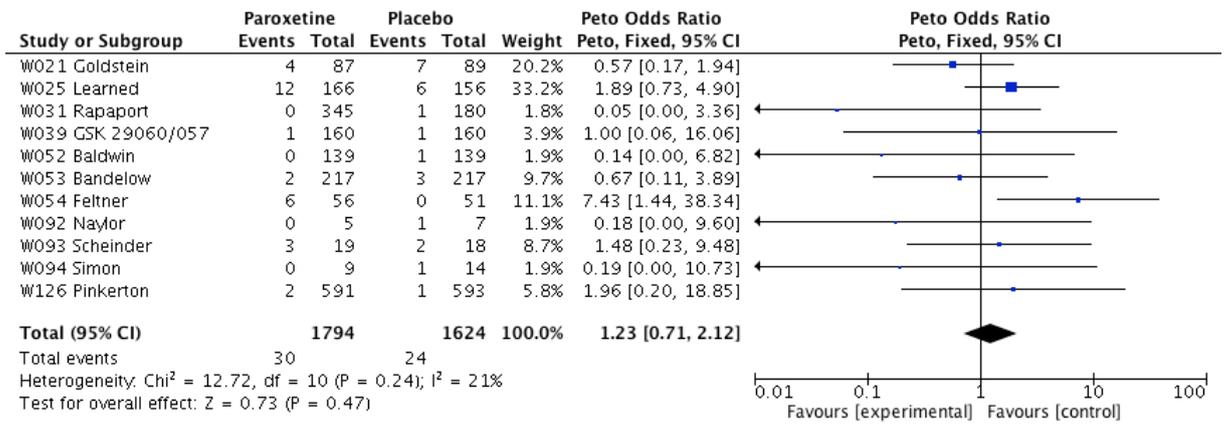
**Annexe 6** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif anxiété.



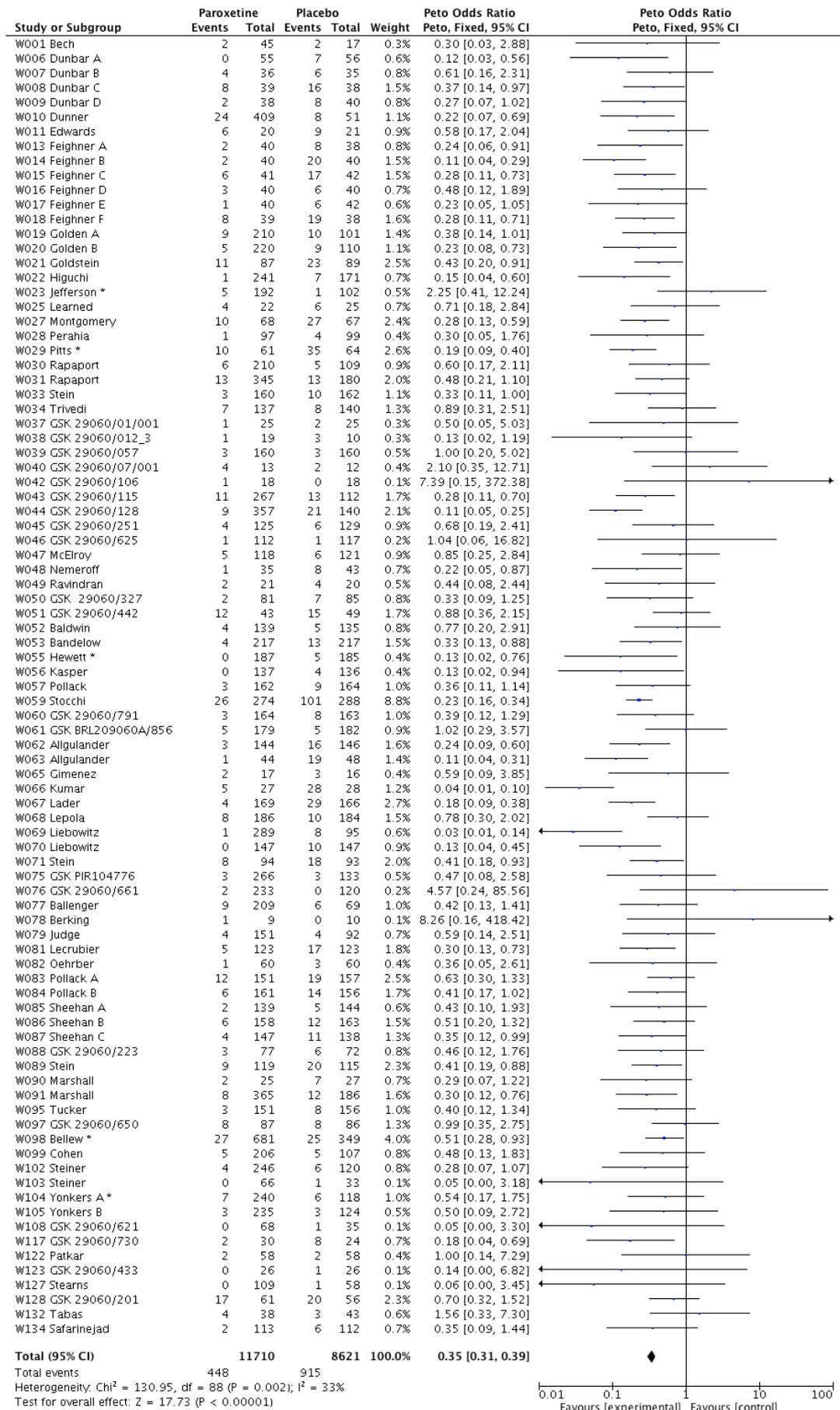
**Annexe 7** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif appétit augmenté.



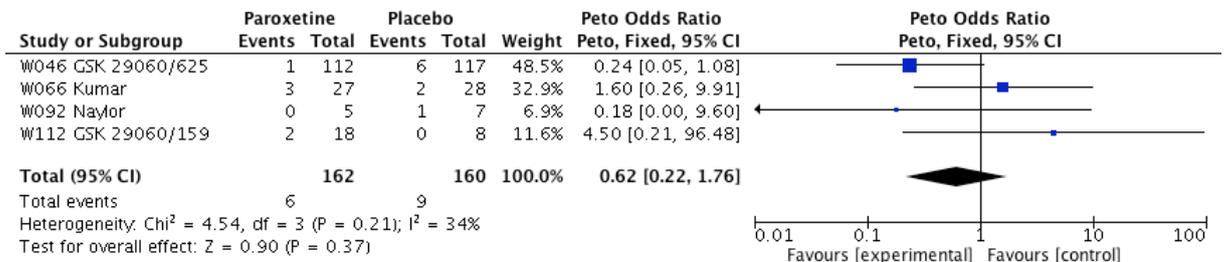
Annexe 8 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif arrêt de traitement (tous).



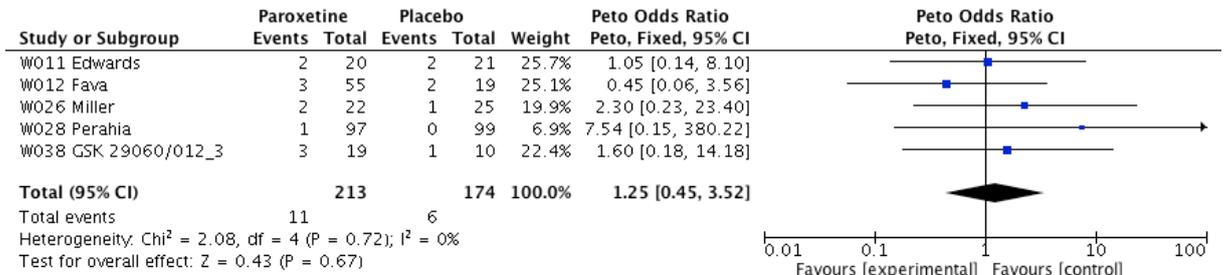
Annexe 9 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif arrêt de traitement par non compliance.



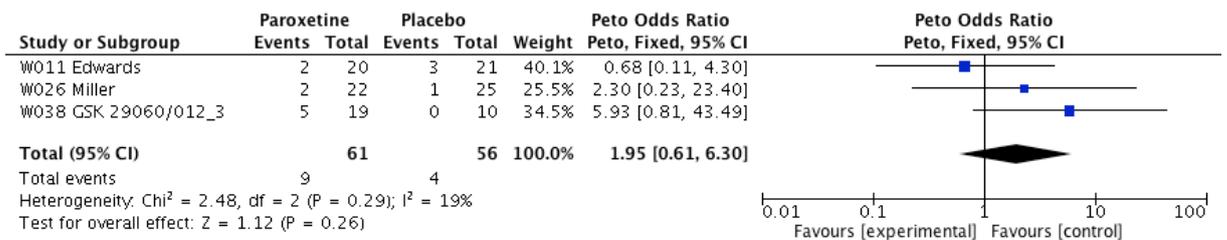
**Annexe 10** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif arrêt de traitement par manque d'efficacité.



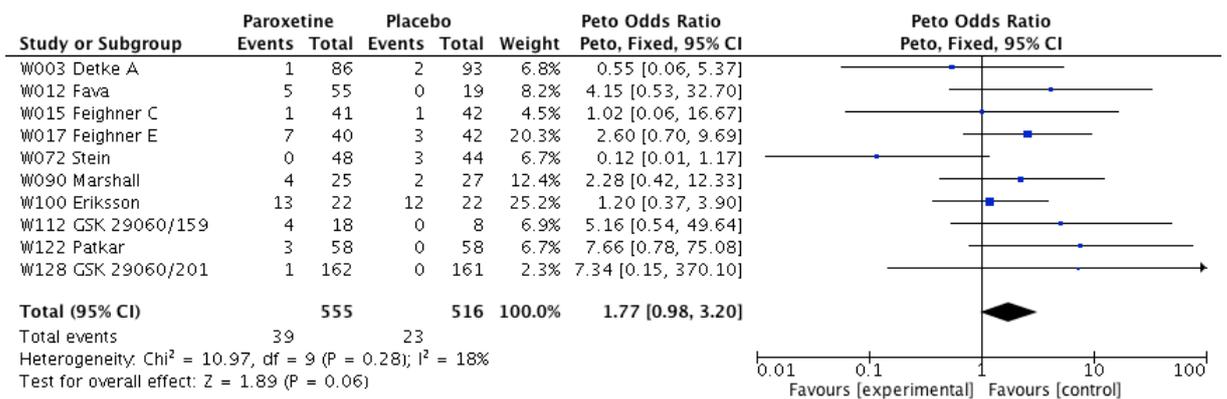
Annexe 11 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif arthralgies.



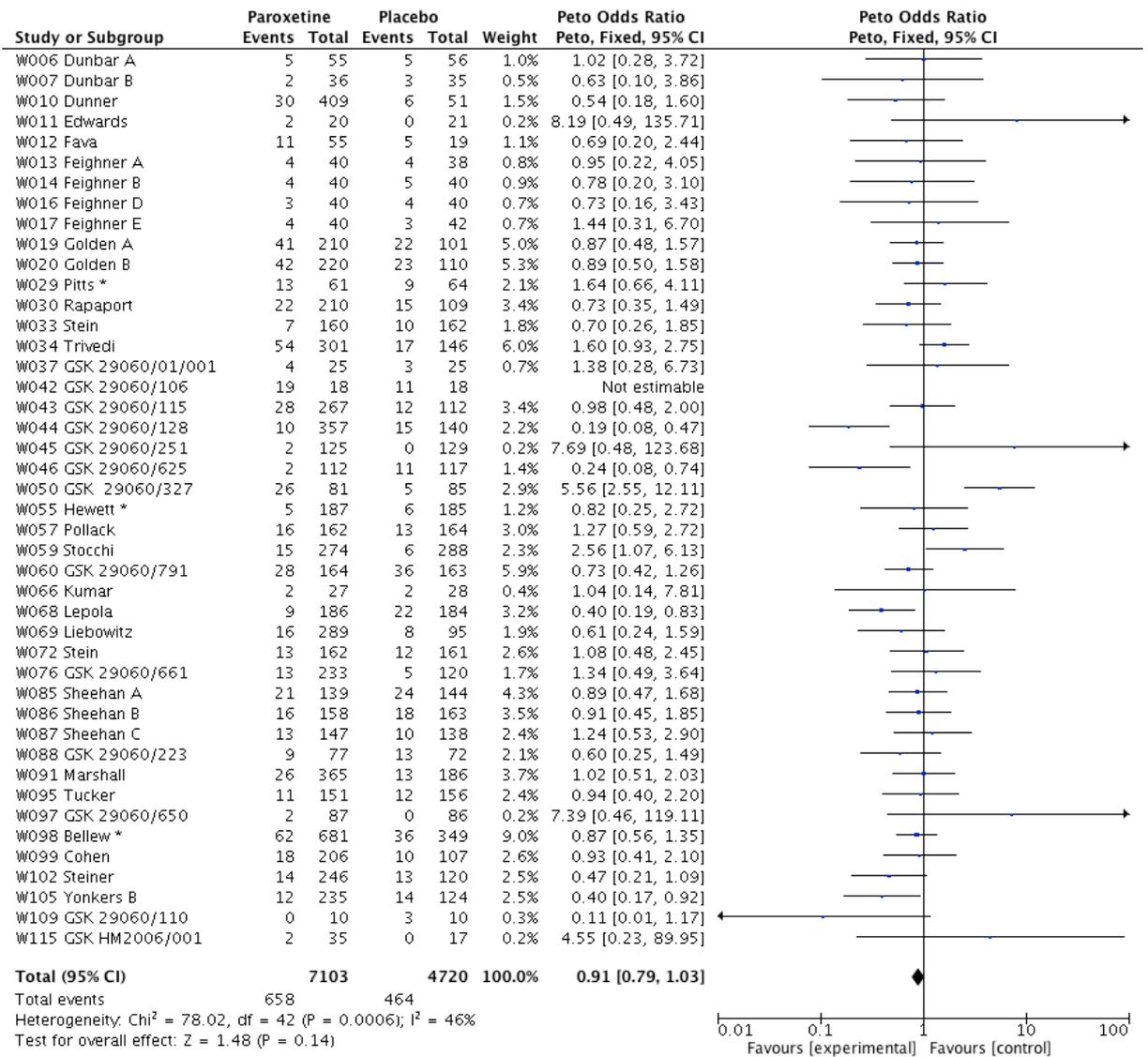
Annexe 12 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif atteinte cardiovasculaire.



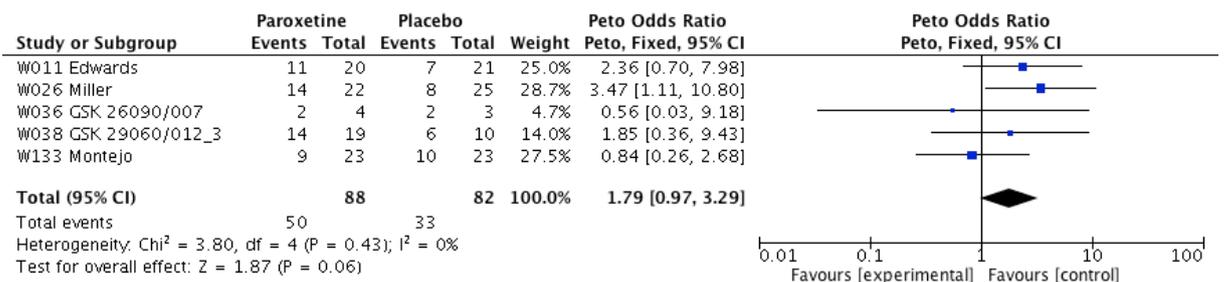
Annexe 13 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif atteinte cutanée.



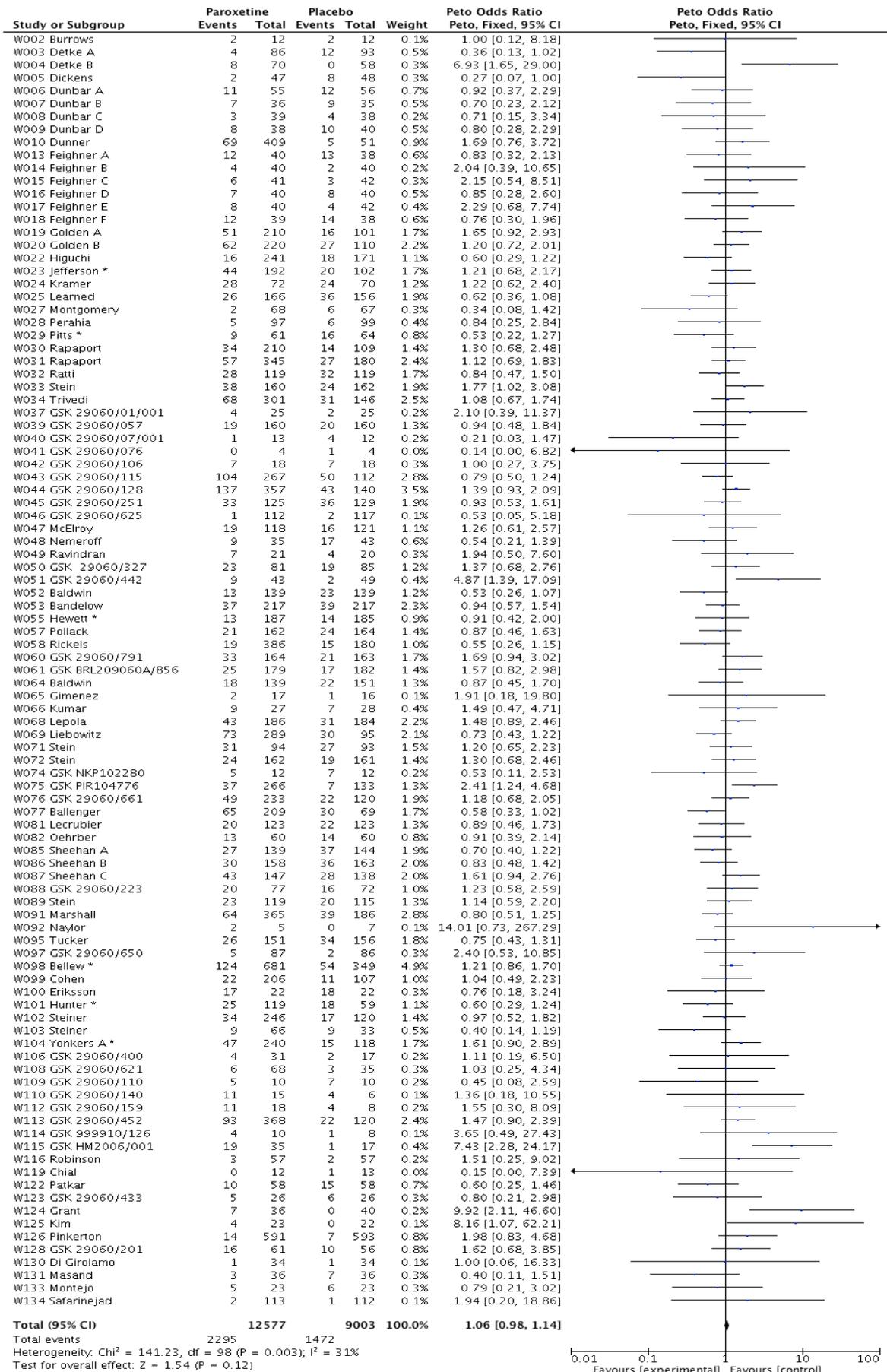
Annexe 14 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif atteinte de la vision.



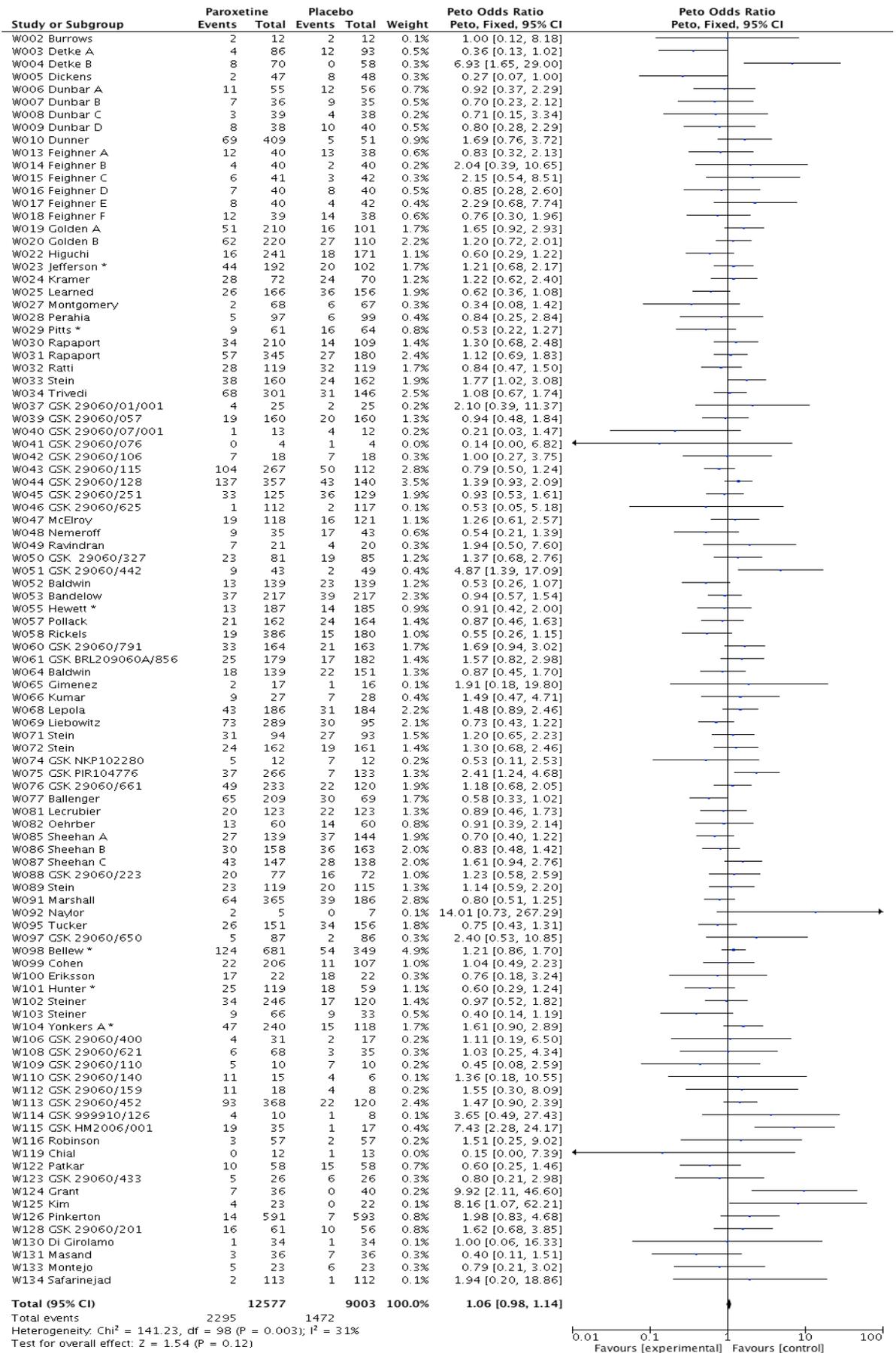
Annexe 15 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif atteinte respiratoire.



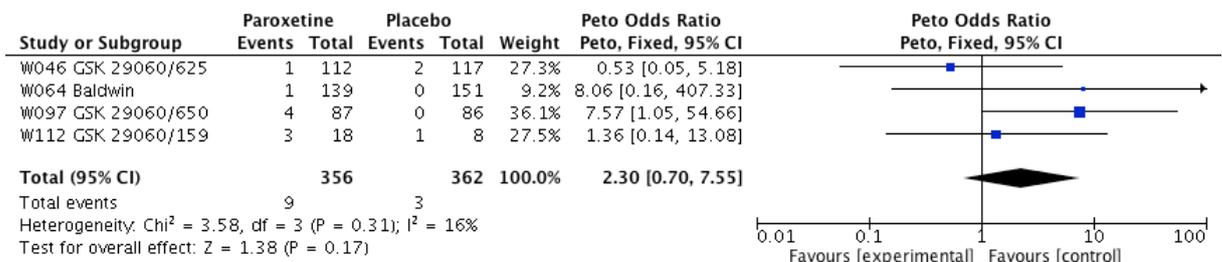
Annexe 16 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif atteinte du système nerveux.



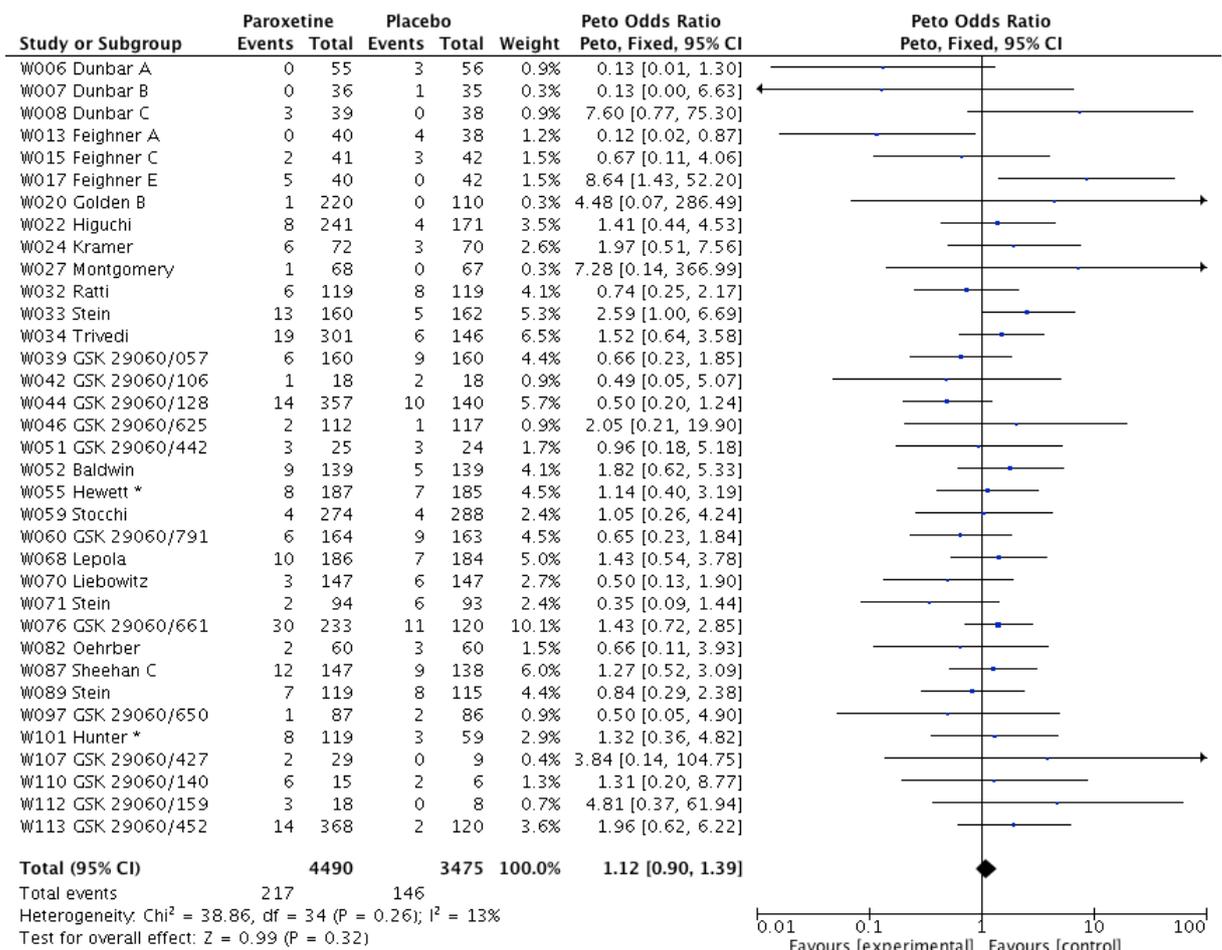
Annexe 17 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif céphalées.



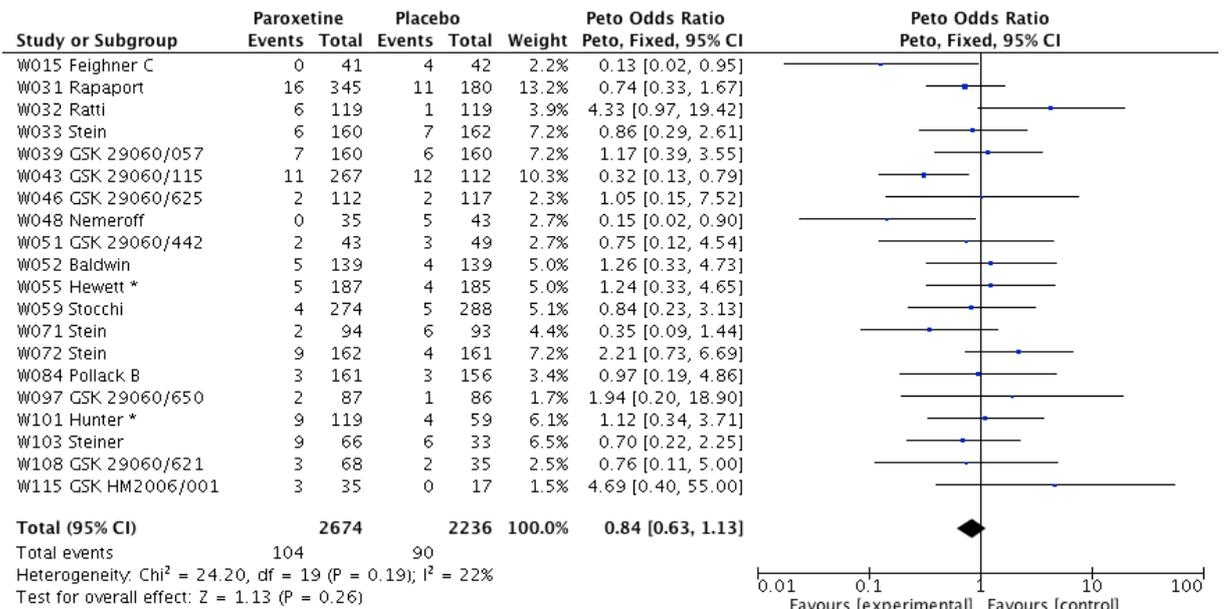
Annexe 18 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif dépression.



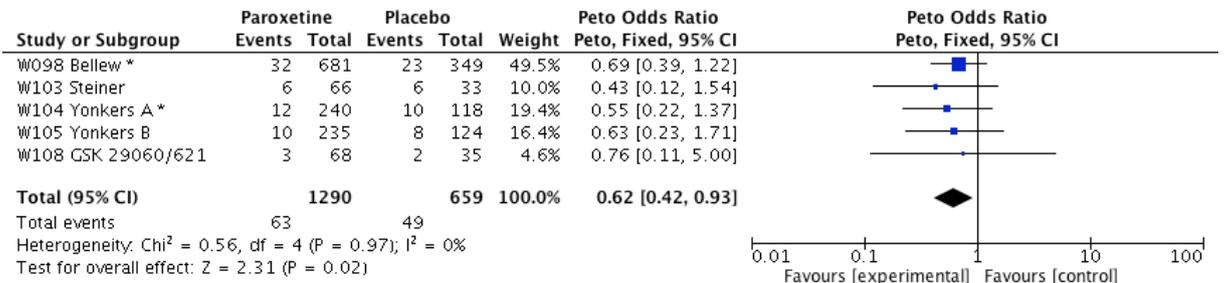
Annexe 19 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif douleur.



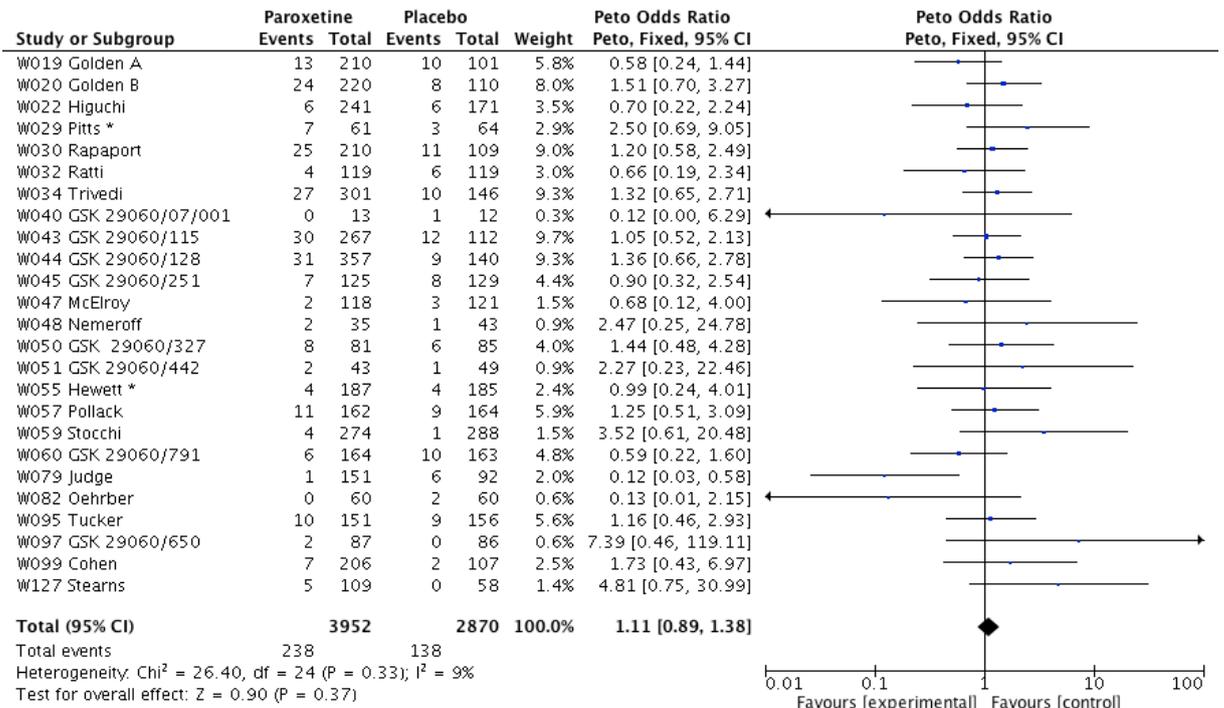
Annexe 20 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif douleur abdominale.



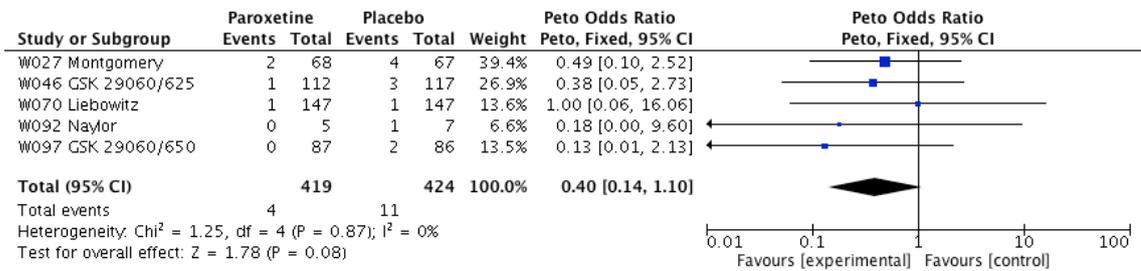
Annexe 21 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif douleur dorsale.



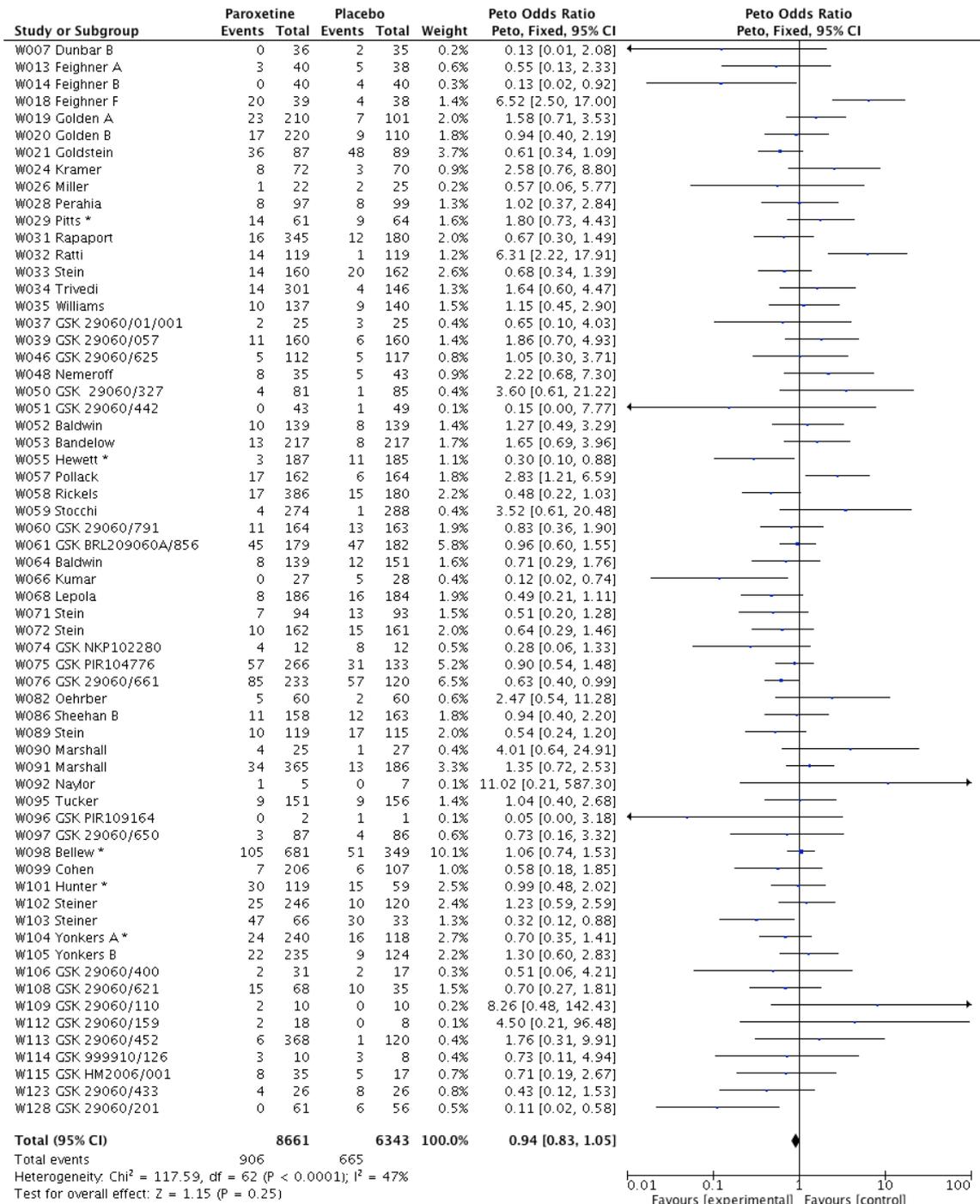
Annexe 22 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif dysménorrhée.



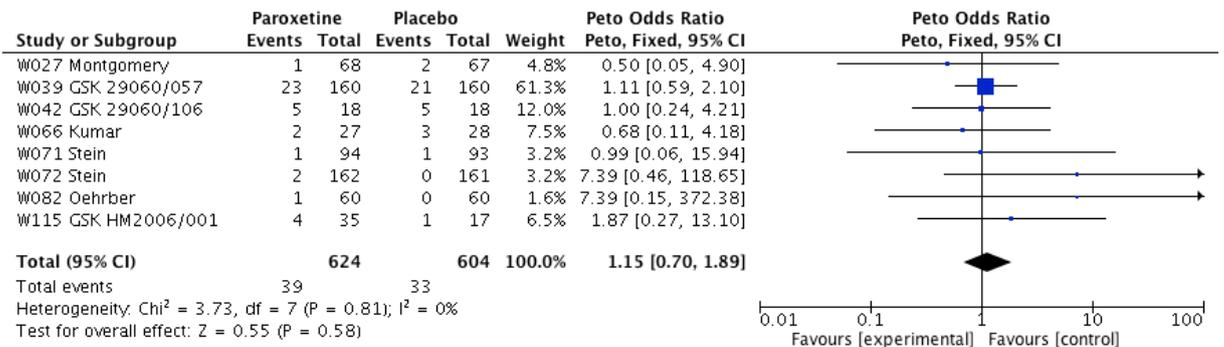
Annexe 23 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif dyspepsie.



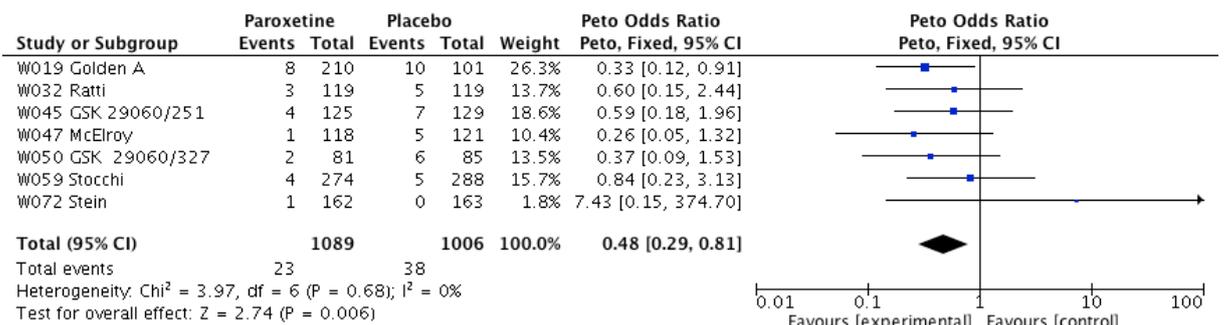
**Annexe 24** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif hypertension artérielle.



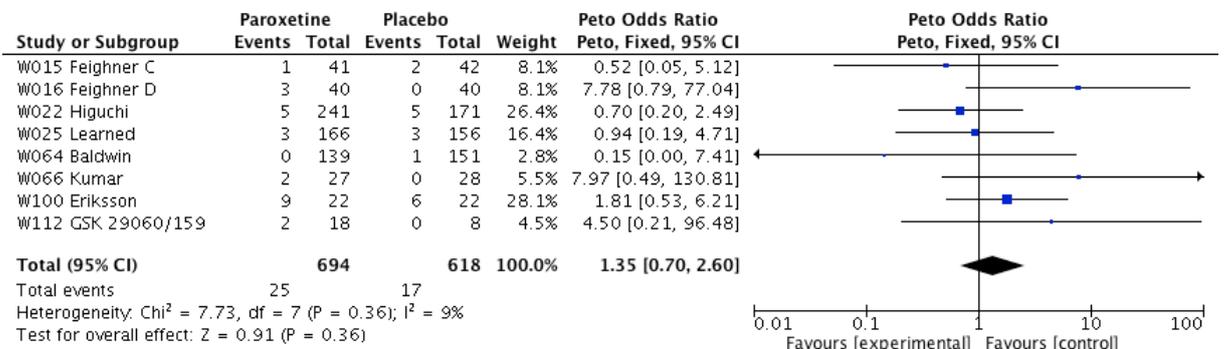
**Annexe 25** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif infection.



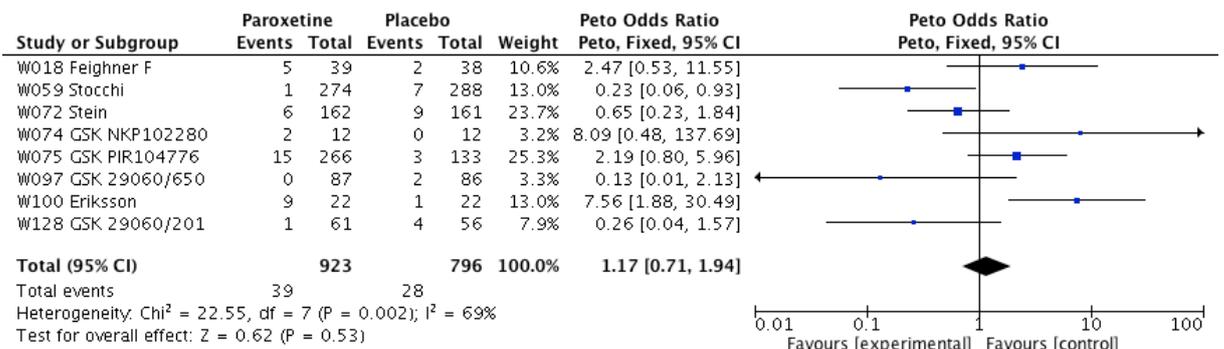
Annexe 26 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif labilité émotionnelle.



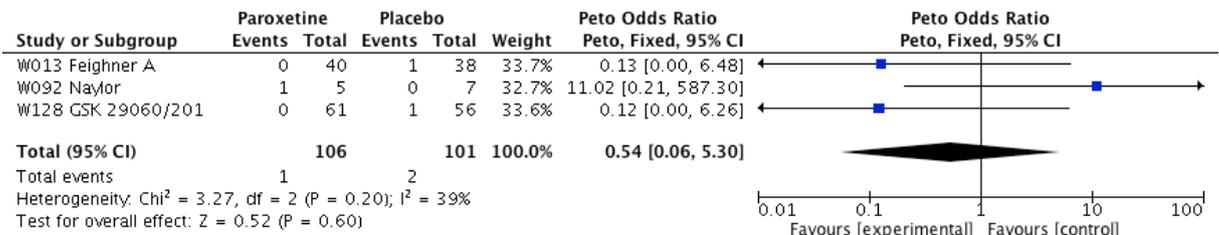
Annexe 27 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif myalgie.



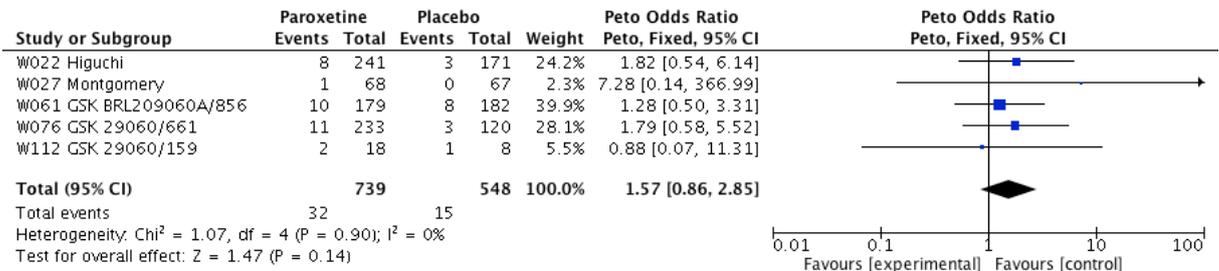
Annexe 28 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif palpitations.



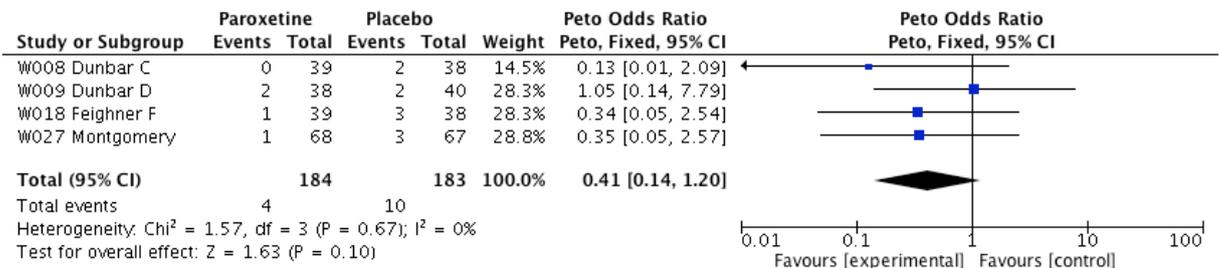
Annexe 29 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif paresthésies.



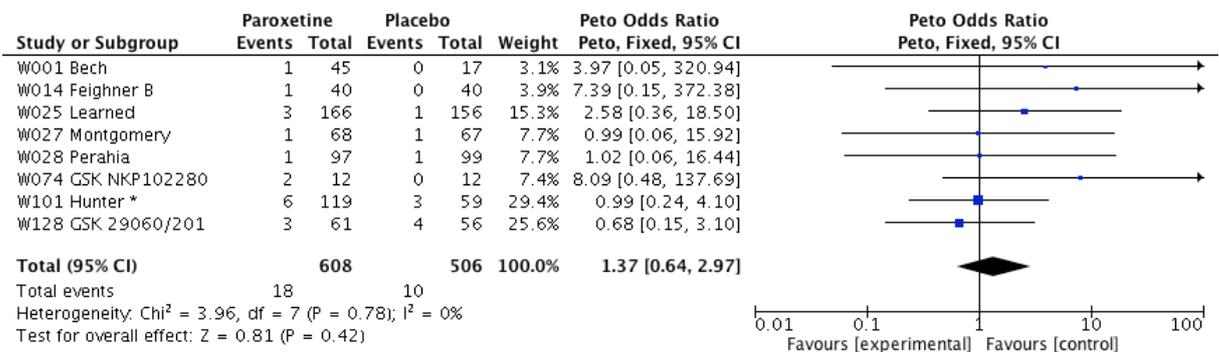
**Annexe 30** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif rétention urinaire.



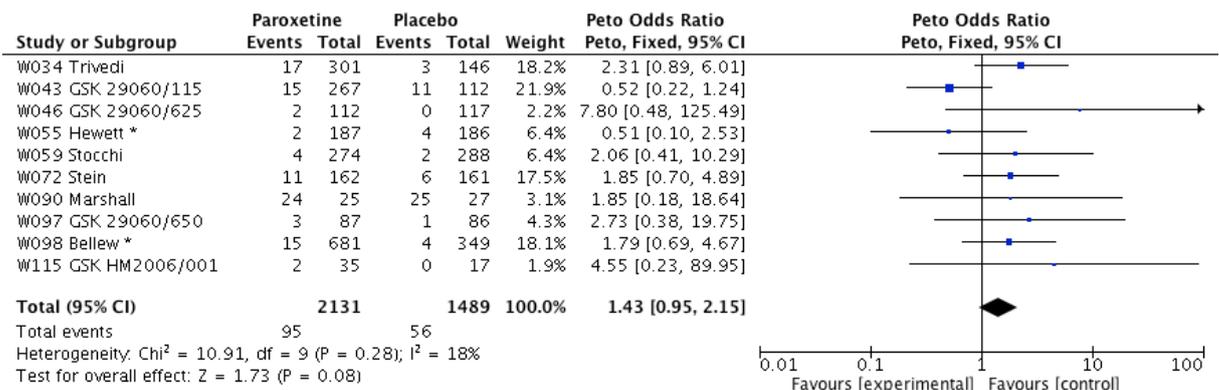
**Annexe 31** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif soif.



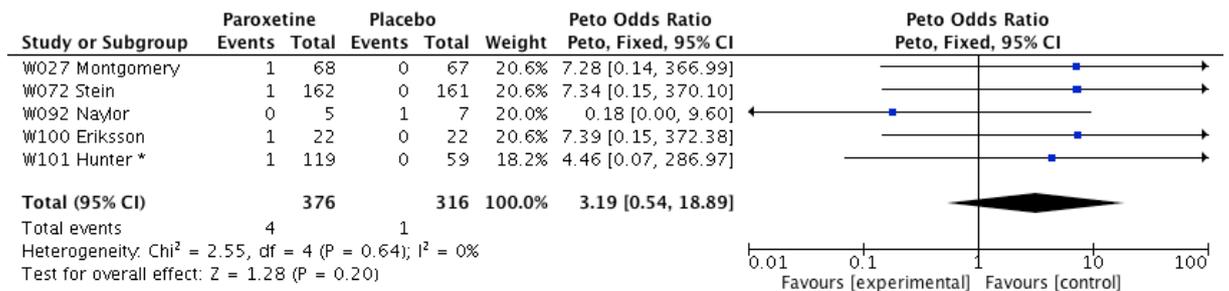
**Annexe 32** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif stimulation du système nerveux central.



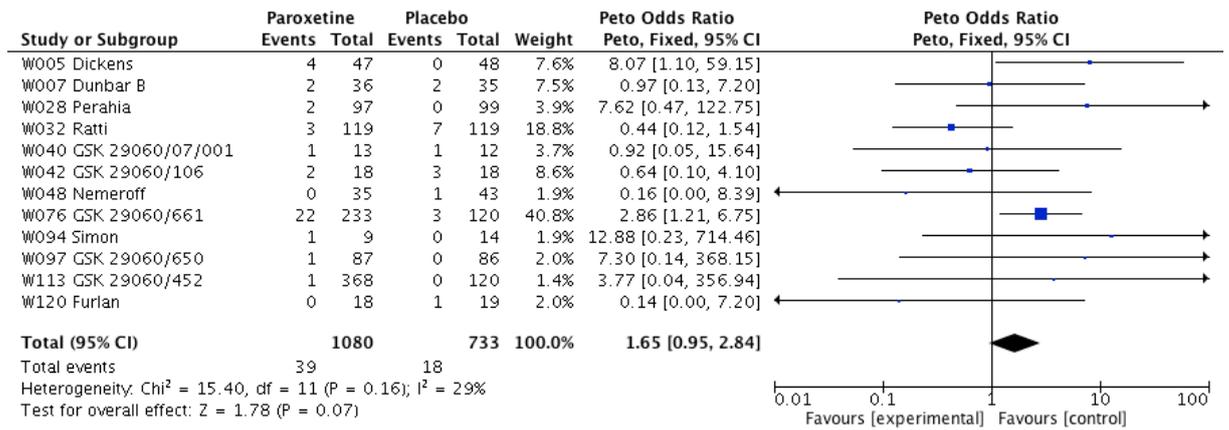
**Annexe 33** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif tachycardie.



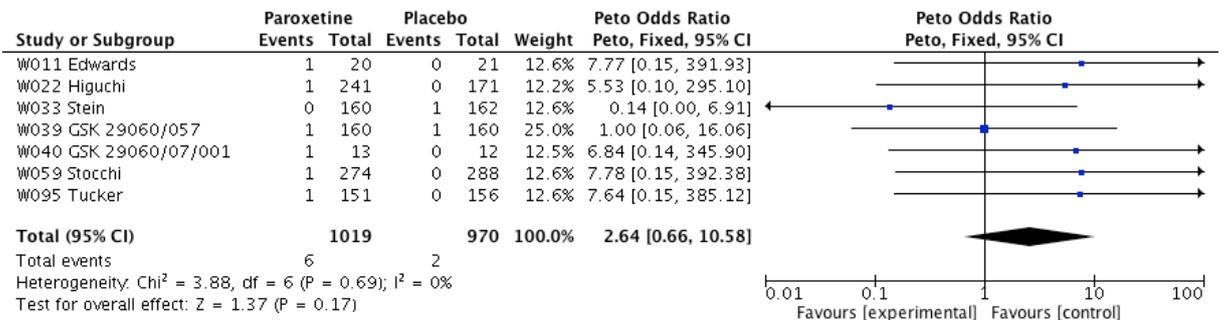
**Annexe 34** : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif traumatisme.



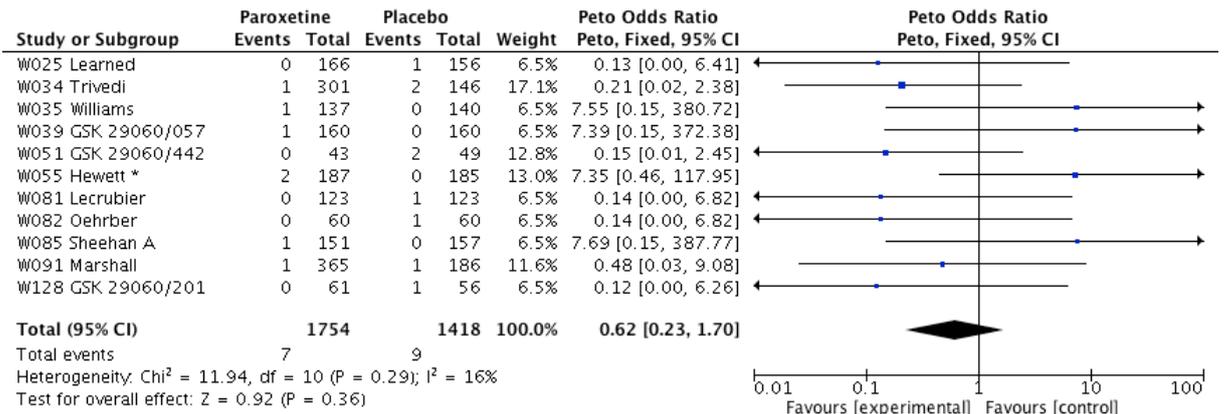
Annexe 35 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif vertiges.



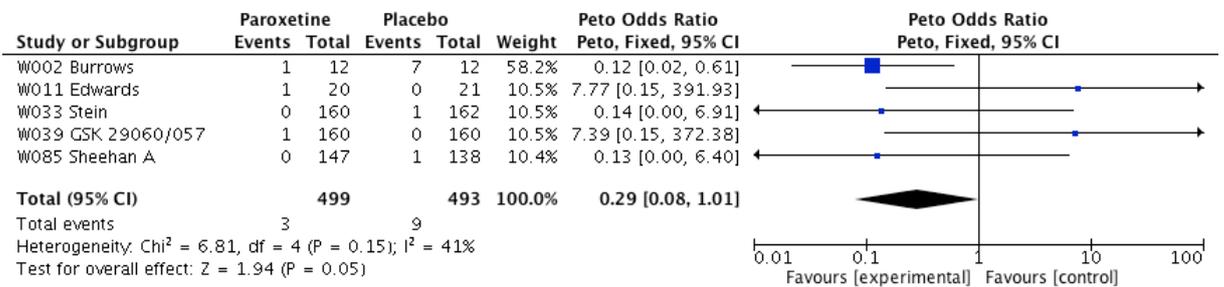
Annexe 36 : Forest Plot de l'effet indésirable non grave non significatif vomissement.



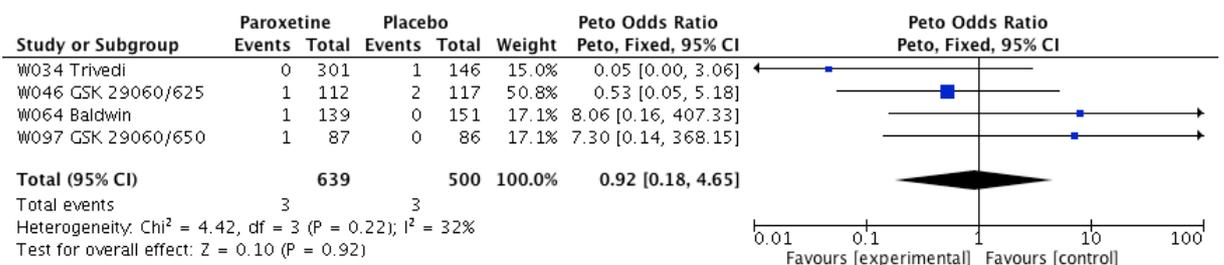
Annexe 37 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif abus d'alcool.



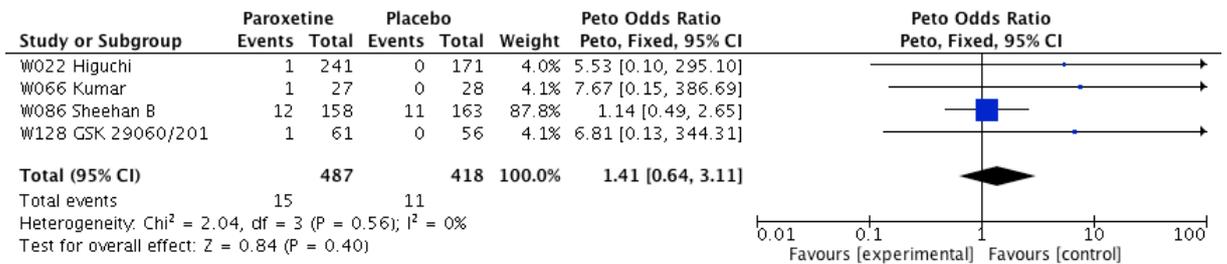
Annexe 38 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif anxiété.



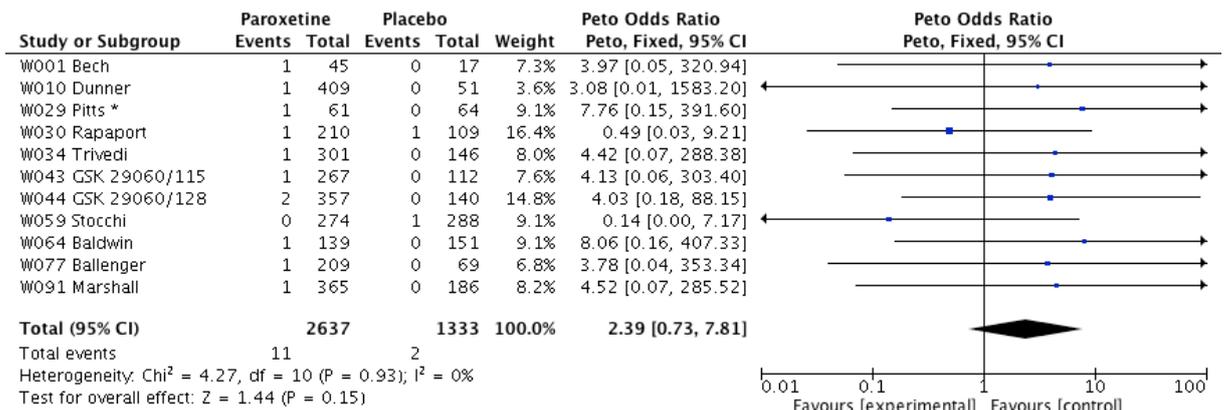
Annexe 39 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif agitation.



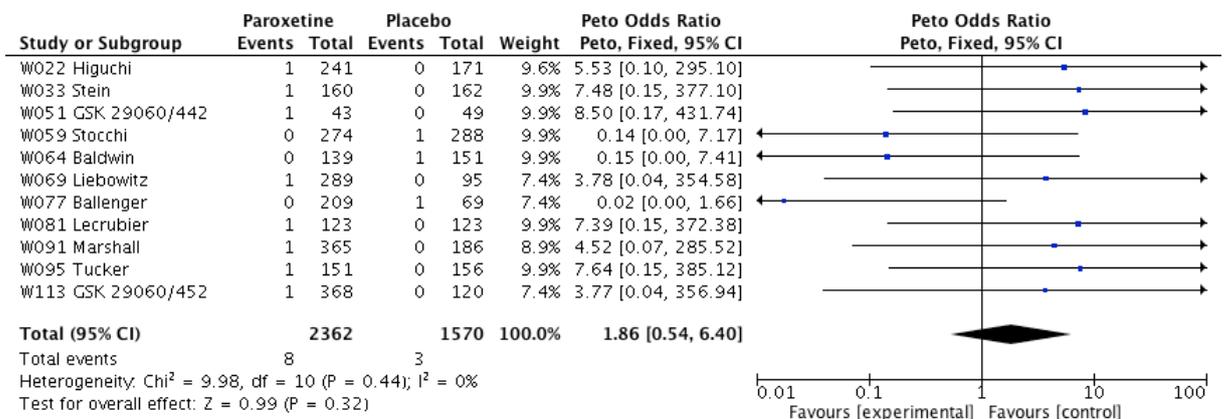
Annexe 40 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif atteinte cérébro-vasculaire.



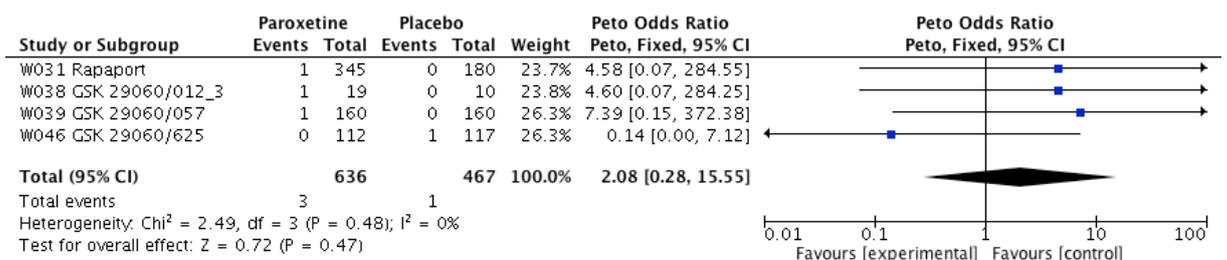
Annexe 41 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif baisse d'appétit.



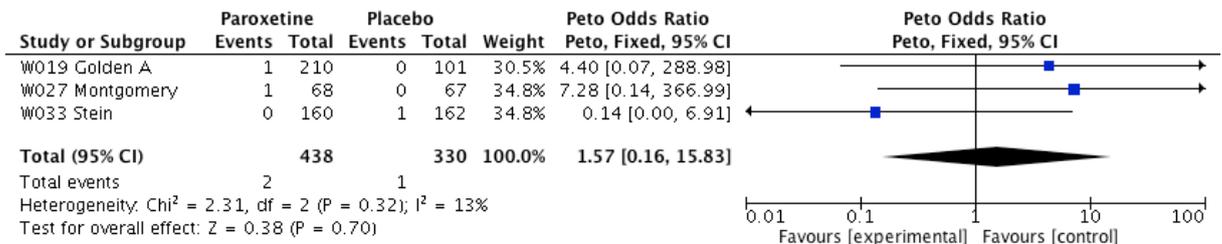
Annexe 42 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif cancer.



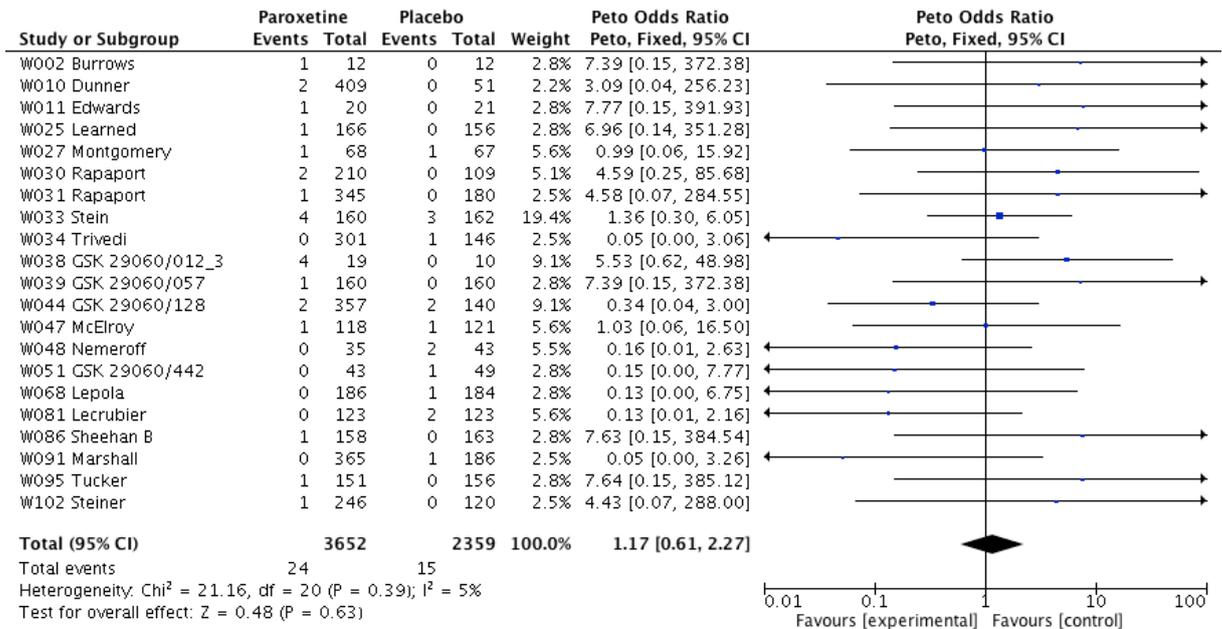
Annexe 43 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif céphalées.



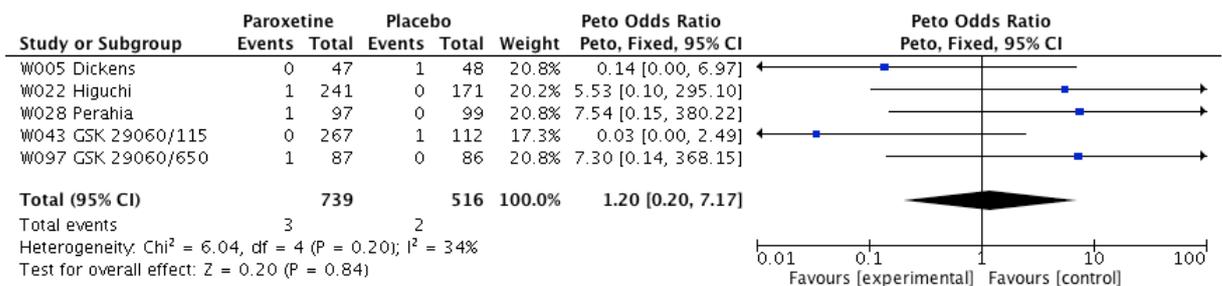
Annexe 44 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif confusion.



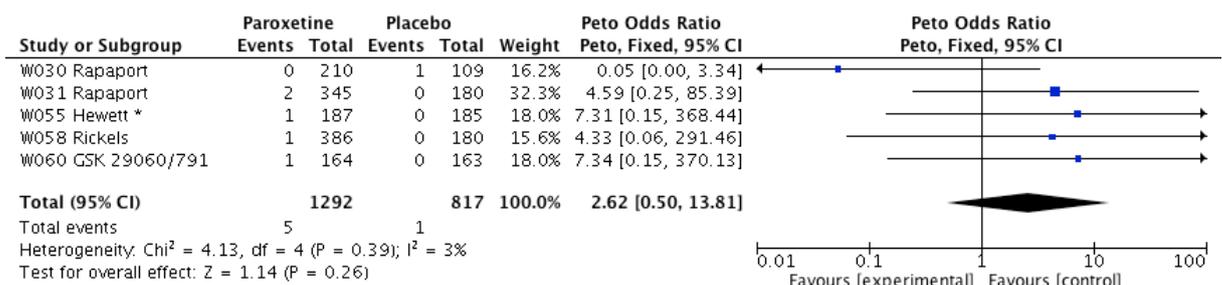
Annexe 45 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif convulsion.



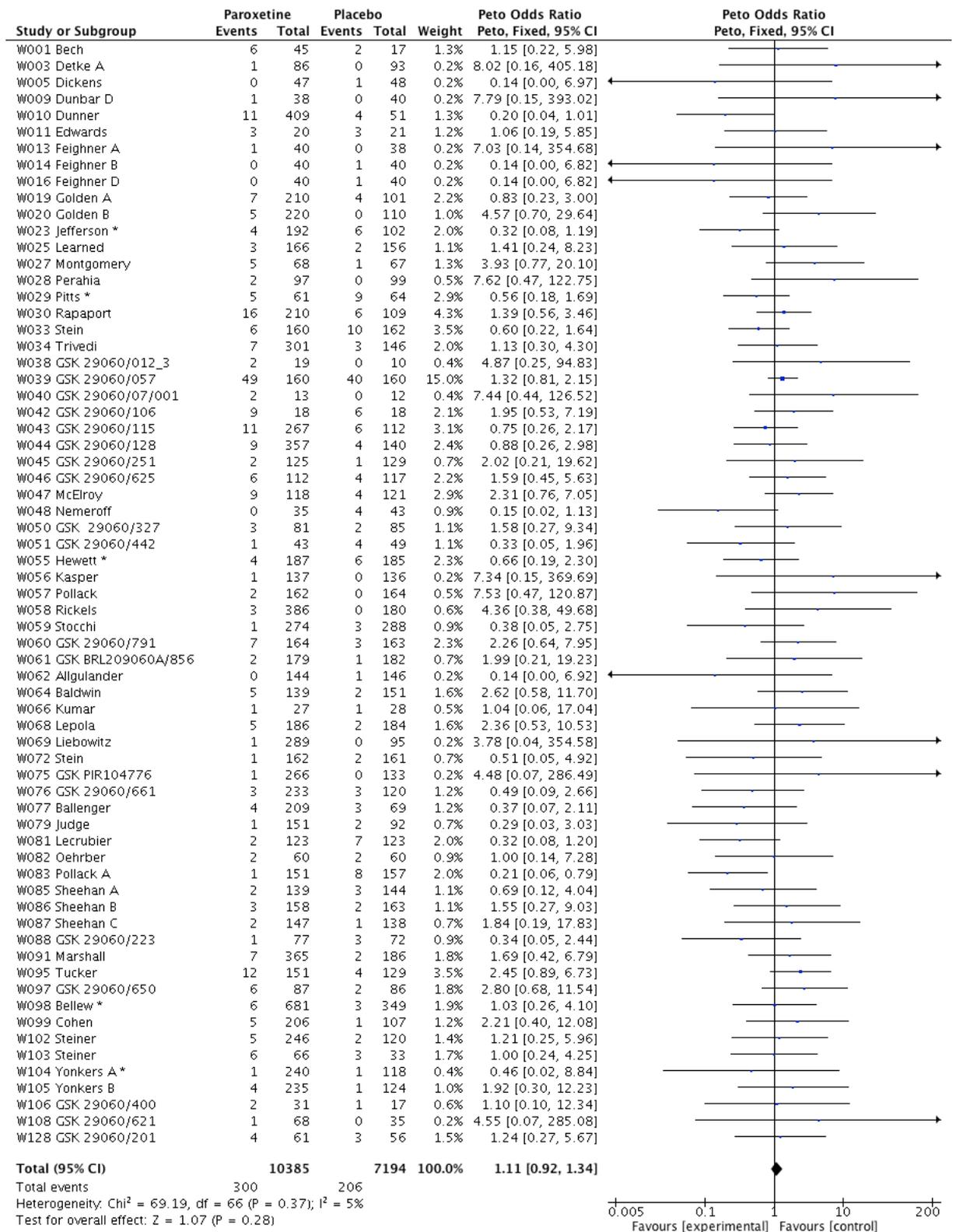
Annexe 46 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif dépression.



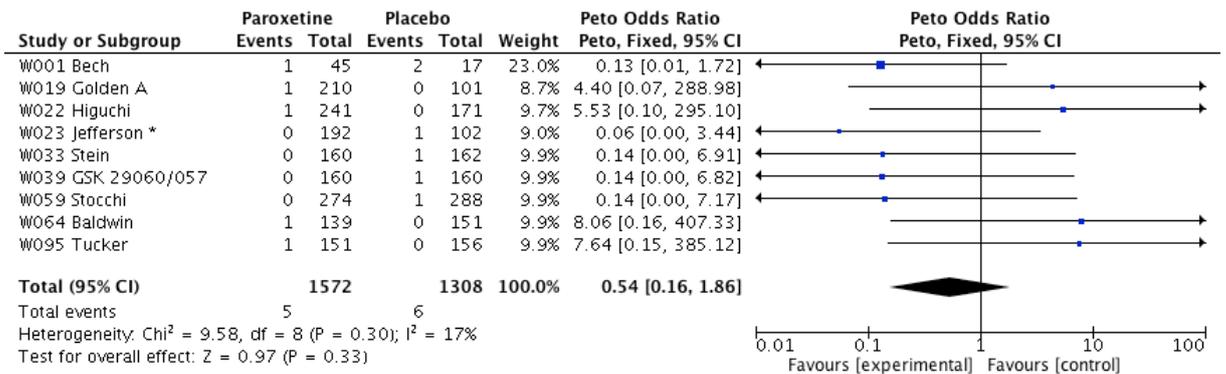
Annexe 47 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif douleur dorsale.



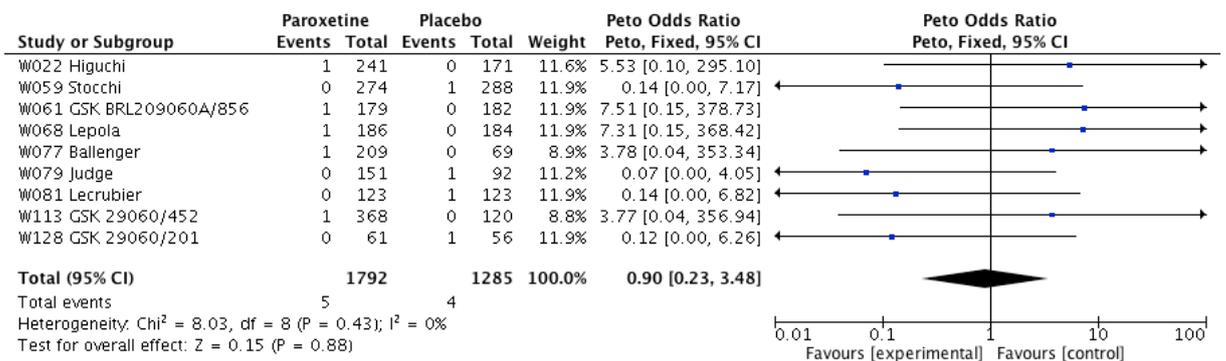
Annexe 48 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif douleur thoracique.



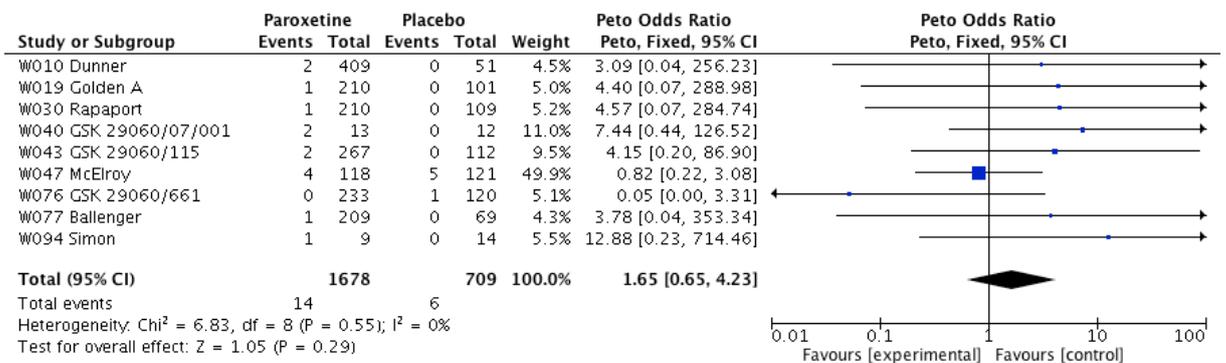
Annexe 49 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif: tout effet indésirable grave n'ayant pas entraîné la mort.



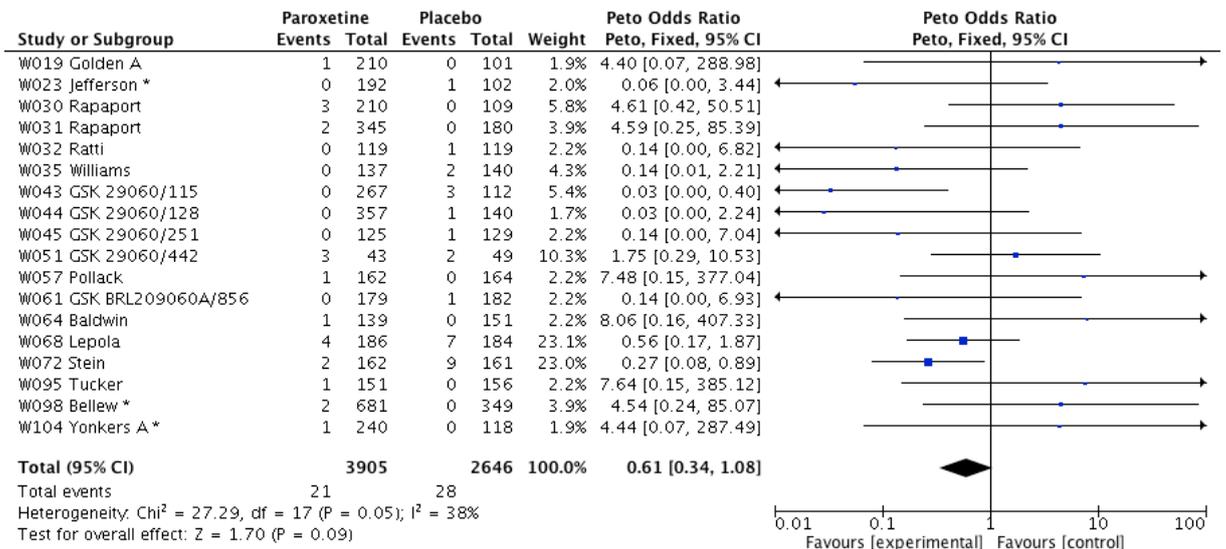
Annexe 50 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif: tout effet indésirable grave ayant entraîné la mort.



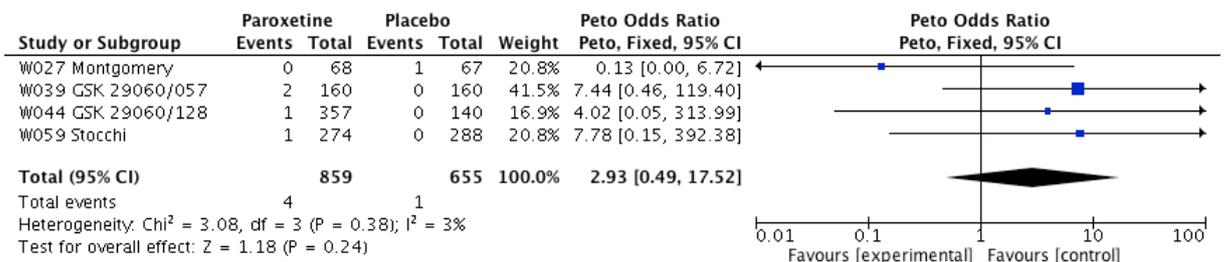
Annexe 51 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif étourdissements.



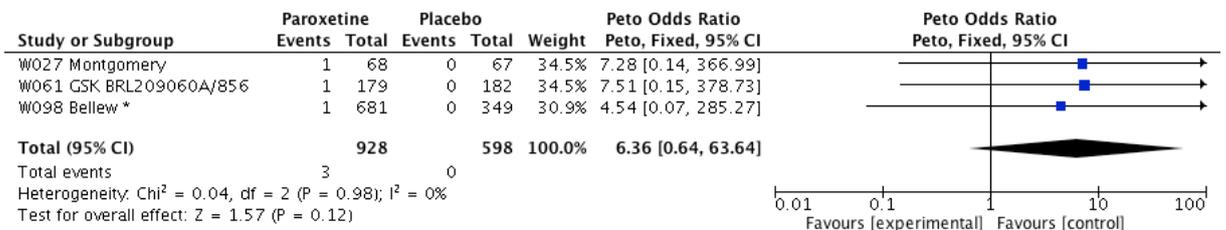
Annexe 52 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif idées suicidaires.



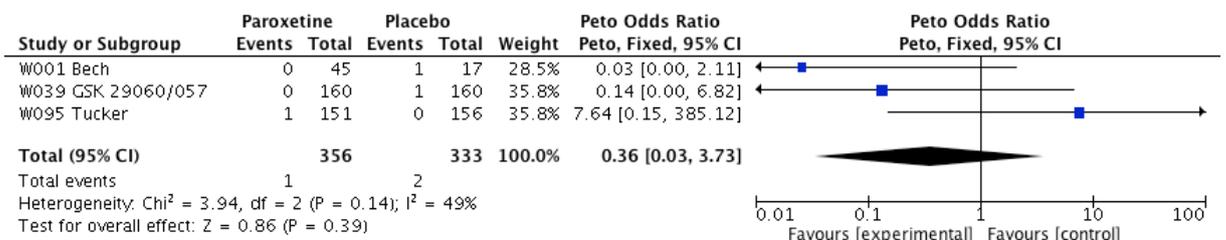
Annexe 53 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif infection.



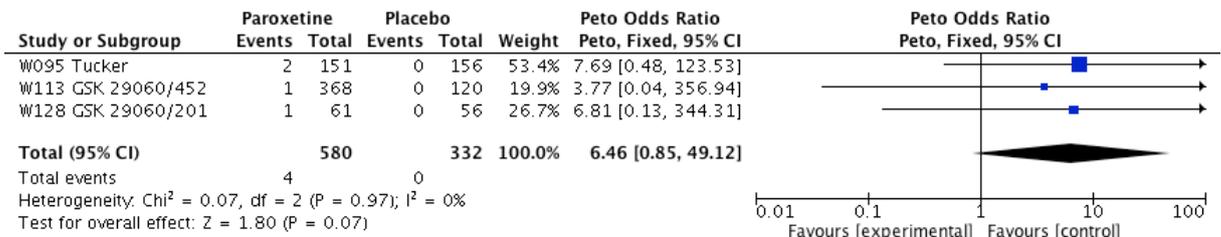
Annexe 54 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif insomnie.



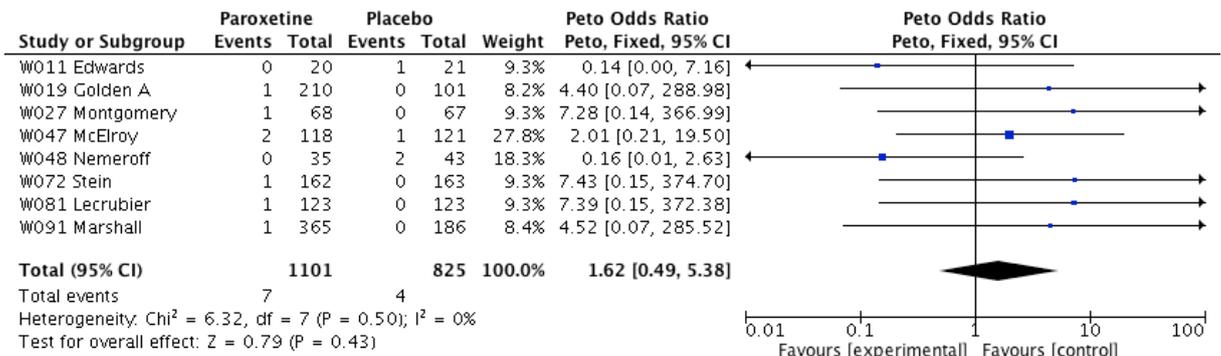
Annexe 55 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif hyperglycémie.



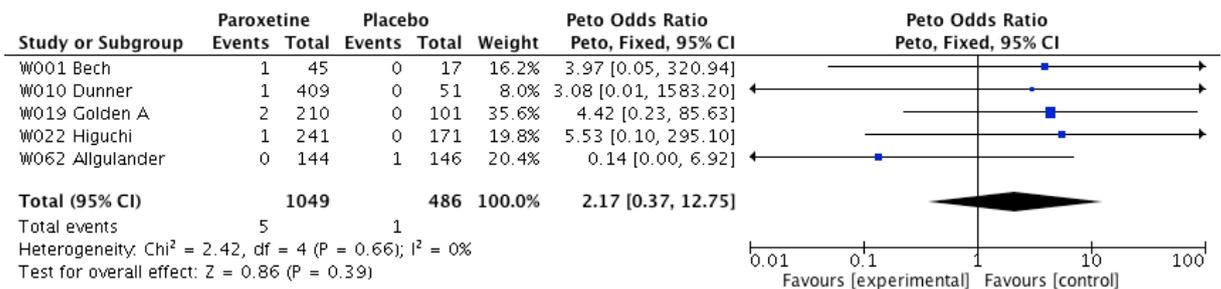
Annexe 56 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif mort.



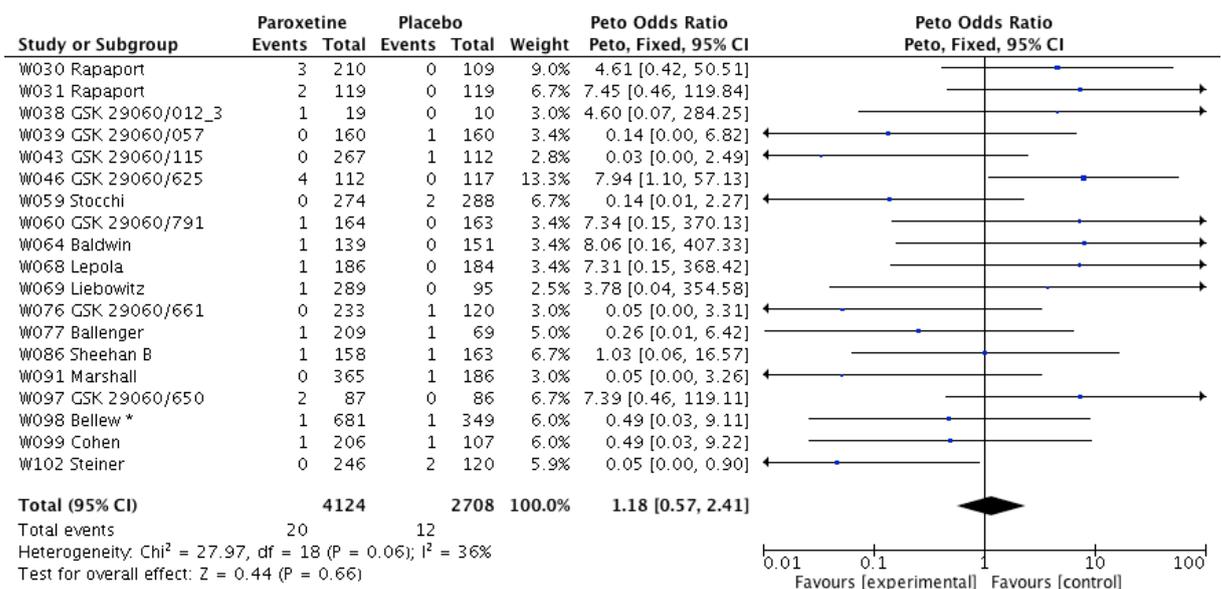
Annexe 57 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif nausées.



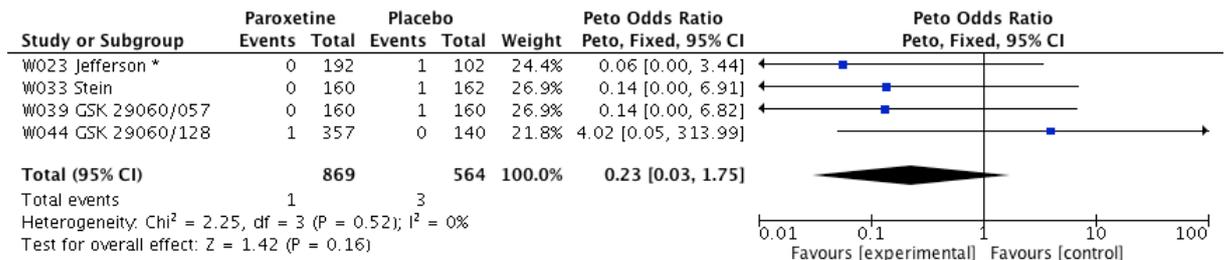
Annexe 58 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif réaction maniaque.



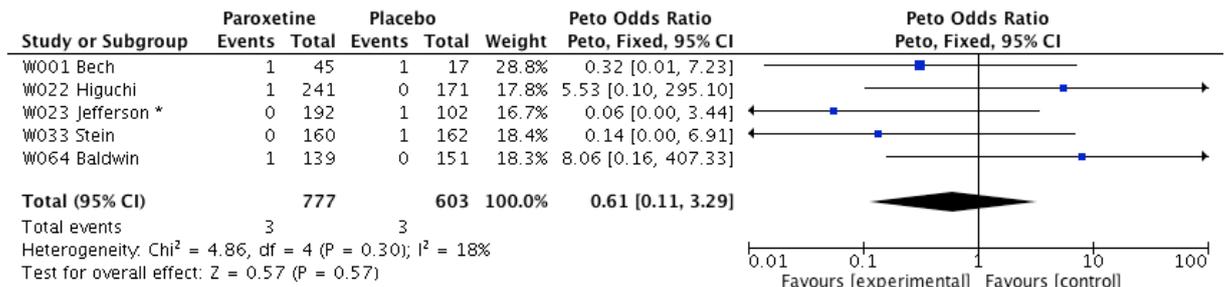
Annexe 59 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif tentative de suicide.



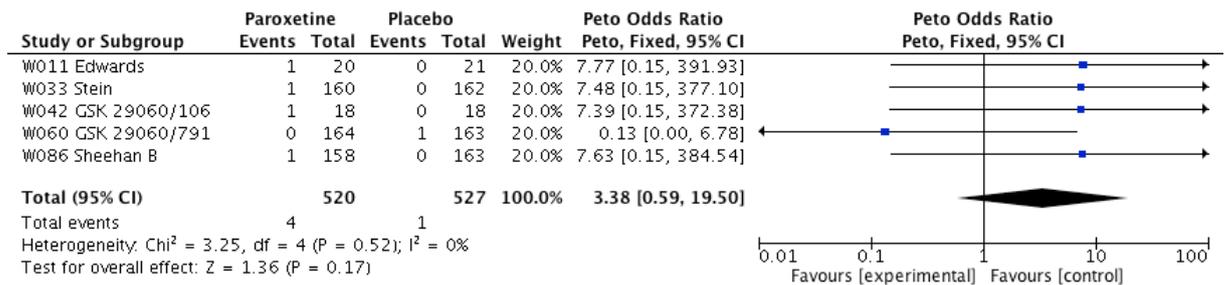
Annexe 60 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif traumatisme.



Annexe 61 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif troubles gastro-intestinaux.



Annexe 62 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif suicide.



Annexe 63 : Forest Plot de l'effet indésirable grave non significatif syncope.

## **Résumé**

### Introduction :

La décision médicale partagée, enjeu fondamental d'une médecine moderne, est souvent compliquée par le manque de données disponibles sur les thérapeutiques. Il est donc nécessaire pour les prescripteurs et pour les patients de bénéficier de fiches d'aides à la décision. Cette méta-analyse, travail pilote du projet « Reconstruire l'Evidence Based », a pour but de quantifier les effets indésirables de la Paroxétine, afin de construire une fiche d'aide à la décision.

### Matériel et Méthode :

Cette étude a été réalisée selon le protocole PRISMA, référentiel pour la conception et l'écriture des méta-analyses. Elle a inclus les essais cliniques randomisés en double insu des bases de données Medline et GSK, comparant la Paroxétine à un placebo. Les effets indésirables ont été relevés, et pour chacun d'entre eux, ont été calculés le risque de base et le nombre de patients à traiter.

Deux fiches d'aide à la décision ont ensuite été créées sur le modèle du Harding Center.

### Résultats :

Cette méta-analyse a inclus 137 études, 103 publiées et 34 non publiées, correspondant à 26 348 patients. L'analyse a permis d'identifier 59 effets indésirables non graves dont 27 significatifs, et 28 graves, dont un significatif : la labilité émotionnelle.

### Conclusion :

Il s'agit de la première méta-analyse des effets indésirables de la Paroxétine. Ces résultats quantitatifs ont permis la construction de fiches d'aide à la décision. Elles sont indispensables dans une pratique de la médecine moderne où la décision partagée a une place de plus en plus importante. Ces fiches devront être testées, et ont pour vocation d'être suivies par d'autre.

Mots clés : Paroxétine ; Dépression ; Méta-analyse.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## **Résumé**

### Introduction :

La décision médicale partagée, enjeu fondamental d'une médecine moderne, est souvent compliquée par le manque de données disponibles sur les thérapeutiques. Il est donc nécessaire pour les prescripteurs et pour les patients de bénéficier de fiches d'aides à la décision. Cette méta-analyse, travail pilote du projet « Reconstruire l'Evidence Based », a pour but de quantifier les effets indésirables de la Paroxétine, afin de construire une fiche d'aide à la décision.

### Matériel et Méthode :

Cette étude a été réalisée selon le protocole PRISMA, référentiel pour la conception et l'écriture des méta-analyses. Elle a inclus les essais cliniques randomisés en double insu des bases de données Medline et GSK, comparant la Paroxétine à un placebo. Les effets indésirables ont été relevés, et pour chacun d'entre eux, ont été calculés le risque de base et le nombre de patients à traiter.

Deux fiches d'aide à la décision ont ensuite été créées sur le modèle du Harding Center.

### Résultats :

Cette méta-analyse a inclus 137 études, 103 publiées et 34 non publiées, correspondant à 26 348 patients. L'analyse a permis d'identifier 59 effets indésirables non graves dont 27 significatifs, et 28 graves, dont un significatif : la labilité émotionnelle.

### Conclusion :

Il s'agit de la première méta-analyse des effets indésirables de la Paroxétine. Ces résultats quantitatifs ont permis la construction de fiches d'aide à la décision. Elles sont indispensables dans une pratique de la médecine moderne où la décision partagée a une place de plus en plus importante. Ces fiches devront être testées, et ont pour vocation d'être suivies par d'autre.

Mots clés : Paroxétine ; Dépression ; Méta-analyse.