

Traitement du trouble de l'adaptation avec anxiété : évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'étifoxine par un essai en double aveugle contre produit de référence

D. SERVANT ⁽¹⁾, P.L. GRAZIANI ⁽¹⁾, D. MOYSE ⁽²⁾, P.J. PARQUET ⁽¹⁾

Résumé. Le trouble de l'adaptation avec anxiété est défini par une anxiété survenant dans les trois mois suivant un stress psychologique identifiable. Des études récentes montrent que ce trouble est fréquent et devrait être rapidement reconnu et traité. Cependant, très peu d'essais thérapeutiques lui ont été consacrés. Cent soixante-dix patients répondant au diagnostic de trouble de l'adaptation avec anxiété selon le DSM IV ont été inclus dans un essai multicentrique. Ils étaient traités en double aveugle durant quatre semaines soit par l'étifoxine (150-200 mg/j), soit par la buspirone (15-20 mg/j). Dans cette étude, l'étifoxine et la buspirone apparaissent efficaces et bien tolérées. Les traitements ne sont cependant pas équivalents. Les scores de l'amélioration clinique globale et de l'index thérapeutique sont significativement plus améliorés dans le groupe étifoxine. Ces résultats suggèrent l'intérêt de l'étifoxine dans le traitement du TAA et mériteraient d'être confirmés par d'autres études.

Mots clés : Anxiété ; Buspirone ; Etifoxine ; Pharmacothérapie ; Stress ; Trouble de l'adaptation.

Treatment of adjustment disorder with anxiety : efficacy and safety of etifoxine in a double blind controlled study

Summary. Adjustment disorder with anxiety is defined as a clinically significant anxiety that occurs within 3 months after the onset of an identifiable psychological stressor. Recent studies indicate that this disorder is not uncommon and must be quickly identified and treated. However, few therapeutic trials have been done in relation with this disorder. According to the criteria set by DSM IV, 170 patients with a primary diagnosis of adjustment disorder with anxiety have been enrolled in a double blind multicenter controlled trial. Patients were treated for 4 weeks with etifoxine (150-200 mg/d), or buspirone (15-20 mg/d). Also both etifoxine and buspirone show clinical efficacy and safety, the two treatments are not equi-

valent. The global improvement score and the efficacy index are significantly improved in the etifoxine group. These results show the interest of using etifoxine in the treatment of adjustment disorder with anxiety and should be confirmed by further studies.

Key words : Adjustment disorder ; Anxiety ; Buspirone ; Etifoxine ; Pharmacotherapy ; Stress.

INTRODUCTION

Le DSM IV définit le trouble de l'adaptation (TA) par l'apparition de symptômes dans les registres émotionnels et comportementaux, en réaction à un ou plusieurs facteurs de stress identifiables, au cours des trois mois suivant la survenue de ceux-ci (5). Ces symptômes entraînent une souffrance marquée et/ou une altération significative du fonctionnement social ou professionnel. La caractéristique principale de ce trouble est d'admettre une notion de déterminisme entre l'événement stressant et la symptomatologie qui lui fait suite. Ceci est inhabituel dans la classification du DSM, conçue comme un outil descriptif et athéorique. Le diagnostic de TA repose sur l'identification d'éléments à la fois cliniques et de l'environnement social. Par ailleurs, son apparition récente dans le DSM III en 1980 (4) explique que les études cliniques et épidémiologiques soient relativement peu nombreuses. Cependant, de récents travaux montrent que le TA est fréquent en psychiatrie. Chez des patients hospitalisés, Andreasen et Wasek (1) retrouvent environ 5 % des patients présentant un trouble de l'adaptation.

Deux études plus récentes ont permis d'évaluer l'incidence du trouble de l'adaptation en psychiatrie ambulatoire. L'étude réalisée en France par Samuélian *et al.* a porté sur 1 568 patients vus en consultation psychiatrique (14). Parmi eux, 27 % présentaient un trouble de l'adap-

(1) Clinique de l'Anxiété, CHU de Lille, 57, boulevard de Metz, 59037 Lille cedex.

(2) Médecin Statisticien, 8, rue Jean-Baptiste-de-la-Salle, 75006 Paris.

Travail reçu le 10 octobre 1998 et accepté le 18 novembre 1998.

Tirés à part : D. Servant (à l'adresse ci-dessus).

tation isolé ou associé à un trouble de personnalité. Lors d'une étude réalisée en Suisse par Despland *et al.*, une prévalence voisine (23 %) a été mise en évidence (7).

Selon les symptômes prédominants, on distingue six différents sous-types de trouble de l'adaptation : avec humeur dépressive, avec anxiété, avec à la fois anxiété et humeur dépressive, avec perturbation des conduites, avec perturbation à la fois des émotions et des conduites, non spécifié.

Le trouble de l'adaptation avec anxiété (TAA) désigne la forme où l'anxiété est prédominante, généralement sous forme d'une inquiétude, d'une agitation ou d'une nervosité.

Il s'agit d'une des formes les plus fréquentes du trouble de l'adaptation [29 % pour Samuélian *et al.* (14) ; 17 % pour Despland *et al.* (8)].

La fréquence du TAA, ainsi que la gêne fonctionnelle et sociale qu'il engendre, justifient l'évaluation de traitements anxiolytiques dans cette indication, selon une méthodologie rigoureuse.

Les traitements du TAA ont été jusqu'à présent peu validés. Parmi les traitements pharmacologiques, les anxiolytiques peuvent être utilisés dans cette indication (9). Pourtant, peu d'études ont été réalisées à ce jour en utilisant des critères diagnostiques stricts.

La buspirone est un antagoniste des récepteurs 5HT_{1A} indiqué dans le traitement de l'« anxiété réactionnelle, notamment le trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse » (9). Elle a donc été choisie comme molécule de référence pour évaluer l'efficacité de l'étifoxine dans une étude contrôlée en double aveugle.

L'étifoxine est une molécule anxiolytique, non benzodiazépinique, appartenant à la famille des benzoxazines. Elle possède une forte affinité pour le canal chlore, qui favorise la transmission gabaergique. En pharmacologie, l'étifoxine exerce une activité protectrice vis-à-vis de stress expérimentaux tels que l'hyperthermie de stress chez la souris, l'ulcère de contrainte induit par l'indométacine ou l'éthanol absolu chez le rat. Cette activité n'est pas modifiée par le flumazénil, antagoniste spécifique des benzodiazépines (13, 18). En clinique, l'efficacité de l'étifoxine a été évaluée dans la prise en charge de l'anxiété réactionnelle aux facteurs de stress et de ses manifestations somatiques chez plus de 400 patients, au cours de cinq essais réalisés en double aveugle contre placebo ou contre produit de référence (clobazam) (10).

L'étude présentée ci-après analyse l'efficacité de l'étifoxine chez des patients souffrant de TAA, en double aveugle *versus* buspirone, selon les critères diagnostiques du DSM IV.

METHODOLOGIE

L'objectif de cette étude était de comparer en double aveugle l'efficacité et la tolérance de l'étifoxine en monothérapie à celles de la buspirone, à leur posologie usuelle

(150-200 mg pour l'étifoxine, 15-20 mg pour la buspirone) pendant un mois, dans le traitement ambulatoire du TAA chez les patients consultant en médecine générale.

Cette étude a reçu un avis favorable du CCPPRB du CHU de Lille. Elle a été réalisée par des médecins généralistes ayant au préalable été formés à l'identification de la pathologie et à la connaissance de ses critères diagnostiques. Au cours des réunions de formation, toutes animées par le coordonnateur, les investigateurs étaient également entraînés à l'utilisation des échelles d'anxiété de Hamilton (11) et de dépression (MADRS) (12) à partir de films vidéo, avec pour objectif l'obtention d'une bonne fidélité interjuges.

L'attribution des traitements a été effectuée selon une table de randomisation. Celle-ci était équilibrée par centre. Les deux produits évalués étaient identiques dans leur présentation et donc non identifiables.

Pour être sélectionnés, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et au plus de 70 ans, consulter pour une anxiété répondant aux critères diagnostiques DSM IV du TAA. Cette anxiété devait exister depuis au moins deux semaines, requérir un traitement anxiolytique et ne pas être traitée de façon continue par anxiolytique depuis trois mois au moins. Le score évalué à l'échelle d'anxiété de Hamilton devait être supérieur ou égal à 18.

N'étaient pas inclus les patients souffrant de troubles anxieux d'autre nature (anxiété généralisée, troubles obsessionnels compulsifs, stress post-traumatique...), présentant un syndrome dépressif majeur ou un score supérieur ou égal à 20 à l'échelle de dépression MADRS, une maladie organique physiologiquement responsable d'anxiété ou menaçant le pronostic vital du sujet, une psychose, une dépendance ou un abus d'alcool ou de drogues. Les femmes enceintes allaitant ou sans contraception efficace, n'étaient pas incluses, ainsi que les sujets prenant des médicaments ayant un effet sur le système nerveux central ou des bêta-bloquants, présentant une contre-indication à l'un des produits évalués (état de choc, insuffisance respiratoire, hépatique et/ou rénale, myasthénie), une allergie à l'un de ces deux produits, les sujets débutant une psychothérapie structurée, ayant pris un traitement antidépresseur ou autre psychotrope de façon continue dans les trois mois précédents.

Le consentement éclairé des patients était obtenu après lecture et explication de la note d'information. Lors de l'inclusion dans l'étude, les scores des échelles de Hamilton et de MADRS étaient évalués, les critères de sélection contrôlés, l'anamnèse, l'examen clinique, ainsi que la sévérité de la maladie (échelle de la CGI – *Clinical Global Impression*) précisés.

Une fois inclus dans l'étude (J0), le patient était évalué aux septième et quatorzième jours de traitement, et au vingt-huitième jour pour la visite de clôture. A ces dates, le score d'anxiété de Hamilton, l'amélioration clinique globale et l'index thérapeutique (rapport de l'effet anxiolytique sur les effets indésirables) étaient évalués.

La durée de l'évaluation en double aveugle était donc de 28 jours, durant lesquels aucun autre traitement sus-

ceptible de modifier les résultats de l'étude ne devait être pris (médicaments ayant un effet sur le système nerveux central, bêta-bloquants, hypnotiques benzodiazépiniques ou apparentés, antidépresseurs ou autres psychotropes).

Durant les deux premières semaines de traitement, la posologie était de 3 gélules par jour (150 mg d'étifoxine ou 15 mg de buspirone). Le clinicien avait la possibilité d'augmenter cette posologie de 1 gélule le soir à partir de J14 (200 mg d'étifoxine ou 20 mg de buspirone par jour) s'il jugeait insuffisante l'activité du produit.

L'acceptabilité du traitement était évaluée par simple recueil des événements indésirables à chaque visite. L'observance était également vérifiée par le comptage des gélules non utilisées lors des visites de suivi.

METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES

L'objectif principal de cette étude était de rechercher l'équivalence d'activité anxiolytique de l'étifoxine et de la buspirone.

Trois cohortes ont été définies pour réaliser les différentes analyses : la cohorte en intention de traiter (ITT), constituée de tous les patients inclus dans l'étude ; la cohorte des patients dont l'analyse était valide en terme d'efficacité (VFE), ne présentant pas de déviation majeure au protocole et ayant au moins une évaluation sous traitement après J0 ; enfin, la cohorte des *completers*, ne présentant pas de déviation majeure au protocole et ayant eu toutes les évaluations prévues (J7, J14 et J28) sous traitement.

La comparabilité des groupes a été étudiée à partir de statistiques descriptives et complétée par des tests dépendant de la nature des variables considérées : test de Student bilatéral pour les variables quantitatives, test du χ^2 pour les variables binaires ou non paramétrique pour les variables qualitatives ordonnées.

L'équivalence a été recherchée par un test de Westlake (17, 19) en considérant que celle-ci était observée si la différence entre les traitements sur les scores d'anxiété de Hamilton était au maximum de 10 %. En cas de non-équivalence, il était prévu de rechercher une différence d'activité entre ces deux traitements.

L'analyse principale d'équivalence a été réalisée sur la cohorte des *completers*, puis sur les cohortes ITT et VFE. La recherche de différence effectuée dans un deuxième temps concernait les cohortes ITT et VFE. Cette différence était recherchée par les tests classiques : analyse de la variance avec ajustement sur la valeur initiale (PROC GLM-SAS V6.12).

En complément de ces analyses, la probabilité que l'étifoxine soit moins efficace que la buspirone a été calculée.

La comparaison des résultats de l'amélioration clinique globale a été ajustée sur le niveau initial par un test de Cochran-Mantel-Haenszel (PROC FREQ option CMH-SAS V6.12).

RESULTATS

Cent soixante-dix patients ont été inclus dans l'étude par 39 médecins généralistes investigateurs. Quarante-vingt-sept de ces patients ont reçu de la buspirone et 83 de l'étifoxine. Douze au total ont interrompu l'étude de façon prématurée (6 dans chaque groupe) et deux ont été perdus de vue dans le groupe buspirone.

La cohorte en intention de traitement incluait 170 patients, la cohorte VFE en comportait 150 et la cohorte des *completers* comprenait 145 patients.

La liste des déviations au protocole a été soumise au coordonnateur avant la levée d'aveugle. Celui-ci a décidé au cas par cas de leur classification en déviation majeure (disqualifiant l'observation en termes d'efficacité pour l'analyse en respect du protocole) ou mineure (retenue dans ce type d'analyse).

Treize observations présentaient une déviation majeure susceptible de fausser l'interprétation des résultats (non respect d'un critère d'inclusion, posologie incorrecte, prise d'un traitement associé interdit). La proportion de dossiers disqualifiés était comparable dans les deux groupes.

Description de la population

La population des *completers*, sur laquelle a été faite l'analyse principale de recherche d'équivalence, était constituée à 73 % de femmes. L'âge moyen des patients était de 44 ans (*tableau I*). Les domaines les plus souvent signalés comme étant à l'origine du TAA étaient la famille et le travail.

TABLEAU I. — Description de la population des *completers*.

	Buspirone	Etifoxine	χ^2 ou t de Student	Signification
Sexe				
– masculin	20 (26,67 %)	19 (27,14 %)	1	NS
– féminin	55 (73,33 %)	51 (72,86 %)		
N	75	70		
Age (années)	44,7 ± 12,1	43,5 ± 13,6	0,60	NS
N	75	69		
Valeur manquante	0	1		
Score Hamilton à J0	26,95 ± 4,91	25,47 ± 4,79	p = 0,07	NS
N	75	70		

Les groupes étaient comparables pour les différents paramètres. La fréquence des traitements associés lors de l'inclusion était comparable dans les deux groupes (47,1 % dans le groupe étifoxine et 46 % dans le groupe buspirone).

Dans les autres cohortes (VFE et ITT), la comparabilité des groupes était également observée, à l'exception du score initial à l'échelle de Hamilton sur la cohorte ITT (en moyenne $27,17 \pm 5,29$ dans le groupe buspirone et $25,27 \pm 4,73$ dans le groupe étifoxine, $p = 0,01$).

De la même façon, le score d'impression clinique globale était initialement en faveur du groupe étifoxine.

Ces différences initiales ont motivé les ajustements sur la valeur initiale de ces différents paramètres.

Résultats d'efficacité

Les moyennes ajustées, pour l'analyse principale d'équivalence portant sur la cohorte des *completers*, étaient de 11,13 dans le groupe buspirone et de 9,45 dans le groupe étifoxine. Le pourcentage de variation autour du standard de référence (buspirone) étant de 24,5 %, l'équivalence n'était donc pas observée.

Cette non-équivalence était également observée dans les cohortes VFE et ITT. Les moyennes ajustées semblant en faveur de l'étifoxine, la différence entre les deux traitements a été recherchée dans un second temps.

En intention de traitement, l'analyse temps par temps ajustée sur la valeur initiale, montre que la différence entre les traitements s'accroît dans le temps, pour rejoindre le seuil de significativité en faveur de l'étifoxine à la consultation de J28 (*tableau II*).

L'équivalence n'étant pas montrée et la supériorité de l'étifoxine se manifestant dans le temps, la probabilité que l'activité anxiolytique de l'étifoxine soit inférieure à celle de la buspirone a été calculée. Cette probabilité est inférieure à $5,9 \times 10^{-5}$ sur la cohorte ITT.

Ces résultats ont été complétés par la recherche d'une différence sur l'évolution des scores d'amélioration clinique globale et l'index thérapeutique.

L'amélioration clinique globale est significativement en faveur de l'étifoxine dès le septième jour de traitement (analyse temps par temps après ajustement sur la valeur initiale dans la cohorte VFE : $p < 0,001$ à J7 ; $p = 0,02$ à J14 et J28).

Enfin, l'index thérapeutique, indice global décrivant le rapport bénéfice-risque du traitement (efficacité anxiolytique/innocuité) est en faveur de l'étifoxine (*tableau III*).

TABLEAU II. — Valeurs du score d'anxiété (HAM A) ajustées sur J0 aux différents temps.

		Etifoxine	Buspirone	p
ITT	J7	$19,03 \pm 0,65$ n = 80	$20,09 \pm 0,64$ n = 83	0,25
	J14	$14,43 \pm 0,68$ n = 77	$15,64 \pm 0,65$ n = 83	0,20
	J28	$9,48 \pm 0,61$ n = 77	$11,18 \pm 0,60$ n = 81	0,05

TABLEAU III. — Analyse de l'index thérapeutique (VFE).

	Etifoxine	Buspirone	Test non paramétrique de Kruskal-Wallis	Signification
IT à J7	$2,10 \pm 0,98$	$1,83 \pm 0,80$	0,10	NS
N	73	77		
Valeur manquante	0	0		
IT à J14	$2,75 \pm 0,89$	$2,35 \pm 0,87$	0,01	S
N	70	77		
Valeur manquante	3	0		
IT à J28	$3,20 \pm 0,91$	$2,91 \pm 0,92$	0,05	S
N	70	74		
Valeur manquante	3	3		

Le délai moyen de perception d'un effet par le patient était de $5,91 \pm 3,89$ jours dans le groupe étifoxine, et de $7,00 \pm 4,74$ jours dans le groupe buspirone ($p = 0,12$).

Evaluation de la tolérance

Le seul événement indésirable grave enregistré durant l'étude n'était pas imputable au traitement reçu (fibrome hémorragique dans le groupe étifoxine).

Des événements indésirables ont été signalés chez 23 patients du groupe étifoxine et 26 du groupe buspirone. Dans chaque groupe, trois sorties prématurées étaient éventuellement imputables au traitement. Les événements indésirables observés avec la buspirone concernaient essentiellement le « système nerveux central » (sommolence, céphalées) ; dans le groupe étifoxine, ils intéressaient essentiellement la sphère digestive (nausées) (*tableau IV*).

TABLEAU IV. — Principaux événements indésirables notifiés (n = 170).

	Etifoxine (n = 83)	Buspirone (n = 87)
Etat général (fatigue, sensation de malaise...)	3	2
Système nerveux central (sommolence, vertiges, céphalées)	11	17
Troubles digestifs (nausées, gastralgies, diarrhée)	9	8
Autres	4	2

DISCUSSION

L'étude rapportée ici est la première à évaluer l'action de deux traitements pharmacologiques, chez des patients présentant de façon spécifique un TAA diagnostiqué selon les critères du DSM IV. Elle montre l'intérêt de l'étifoxine et de la buspirone dans la prise en charge du TAA.

Il n'a pas été mis en évidence d'équivalence entre l'étifoxine et la buspirone pour l'ensemble des cohortes analysées. La recherche d'une différence, effectuée par analyse de la variance ajustée sur la valeur initiale, révèle dans la cohorte ITT une différence entre les deux traitements qui s'accroît dans le temps, pour rejoindre le seuil de significativité en faveur de l'étifoxine à J28.

Le score d'amélioration clinique globale, significativement en faveur de l'étifoxine dès le septième jour de traitement pour la cohorte VFE, suggère un délai d'action plus court de l'étifoxine. L'index thérapeutique, indice global évaluant le rapport bénéfice/risque du traitement, est en faveur de l'étifoxine à partir de J14 pour cette même population. Ces deux indices, exprimant la sensation d'amélioration ressentie par le patient ou l'acceptabilité du produit prescrit, sont en faveur d'une meilleure observance du traitement.

La tolérance des deux traitements est satisfaisante, les effets indésirables concernant plutôt la sphère digestive pour l'étifoxine, et le système nerveux central pour la buspirone.

Le traitement du TAA n'est pas encore bien codifié. Ce traitement est justifié par le fait que le TAA s'accompagne d'une souffrance marquée, pouvant conduire à un handicap social, familial ou professionnel important. Par ailleurs, son évolution peut être compliquée.

Il a été largement démontré que l'anxiété peut survenir à la suite d'un événement stressant de la vie. Une étude effectuée en population générale montre que les sujets ayant vécu un événement négatif inattendu et important développent trois fois plus souvent que les autres un trouble anxieux généralisé (6). Les stress de l'environnement interagissent avec différents facteurs de vulnérabilité psycho-biologiques conduisant à une pathologie anxieuse (16). Ainsi, certains auteurs considèrent que l'inadaptation à une expérience traumatique pourrait augmenter la vulnérabilité du sujet à un stress futur, même modéré (20).

C'est pourquoi le TA possède un potentiel évolutif important. Dans un travail de suivi sur 5 ans, Andreasen et Hoenk (2) montrent que le trouble de l'adaptation est susceptible d'évoluer vers des troubles chroniques tels que la dépression, les troubles de la personnalité, l'alcoolisme... et ceci d'autant plus que le sujet est jeune.

A ce jour, peu d'essais cliniques contrôlés concernant le TAA sont répertoriés. Le principal travail est celui de Anseau *et al.* (3). Dans cette étude contrôlée en double aveugle, 152 patients répondant aux critères DSM III-R de TA avec anxiété et humeur dépressive ont été traités par tianeptine, miansérine ou alprazolam. La symptomato-

logie était évaluée par la MADRS et l'échelle d'anxiété d'Hamilton. Les résultats montrent une amélioration de la symptomatologie anxieuse et dépressive, identique dans les trois groupes. Dans les formes anxieuses pures, l'intérêt des antidépresseurs n'a pas été évalué et les anxiolytiques restent le traitement de référence.

Certaines recommandations sont proposées par Schatzberg (15). Ainsi, d'après cet auteur, la stabilisation du patient et l'amélioration de ses capacités d'adaptation surviennent généralement 2 à 4 semaines après le début du traitement. La prescription peut alors être arrêtée progressivement, afin d'éviter l'installation d'une pharmacodépendance, ce trouble étant fréquent et réversible lorsque sa prise en charge est suffisamment précoce.

CONCLUSION

Cette étude confirme l'intérêt de l'étifoxine et de la buspirone dans la prise en charge du TAA. Toutefois l'équivalence entre les deux traitements n'est pas démontrée, et de nombreux paramètres sont en faveur de l'étifoxine. L'amélioration clinique globale et l'index thérapeutique suggèrent notamment une bonne acceptabilité du traitement par le patient.

La buspirone a été choisie en raison de son efficacité anxiolytique démontrée, de ses mentions légales dans l'anxiété réactionnelle, notamment le TAA, et de sa nature non benzodiazépinique. Le terme de comparateur est sans doute plus approprié que celui de produit de référence, car il n'a pas été publié d'étude évaluant ce médicament dans le TAA selon la critériologie du DSM III ou celle du DSM IV.

L'aspect réactionnel du TAA n'implique en rien sa bénignité. Les patients doivent être traités rapidement, afin de prévenir le handicap lié à cette pathologie et d'en améliorer le pronostic.

Dans cette indication, la prescription d'étifoxine à posologie usuelle pendant un mois peut représenter une possibilité thérapeutique intéressante. Ces résultats mériteraient d'être confirmés par des études ultérieures.

Remerciements. Les auteurs remercient les Docteurs M.E. Le Guern, K. Bloch et C. Alquier pour l'aide apportée à la réalisation de l'étude et la rédaction de cet article.

Références

1. ANDREASEN NC, WASEK P. Adjustment disorders in adolescents and adults. *Arch Gen Psychiatry* 1980 ; 37 : 1166-70.
2. ANDREASEN NC, HOENK PR. The predictive value of adjustment disorders : a follow-up study. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139 : 584-90.
3. ANSEAU M, BATAILLE M, DE NAYER A *et al.* Controlled comparison of Tianeptine, Alprazolam and Mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Hum Psychopharmacol* 1996 ; 11 : 293-8.

4. ASSOCIATION AMERICAINE DE PSYCHIATRIE. DSM III. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC : American Psychiatric Association, 1980.
5. ASSOCIATION AMERICAINE DE PSYCHIATRIE. DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC : American Psychiatric Press, 1994.
6. BLAZER D, HUGUES D, GEORGE LK. Stressful life events and the onset of a generalized anxiety syndrome. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 1178-83.
7. DESPLAND JN, MONOD L, FERRERO F. Clinical relevance of adjustment disorder in DSM III-R AND DSM IV. *Compr Psychiatry* 1995 ; 36 : 454-60.
8. DESPLAND JN, MONOD L, FERRERO F. Etude clinique du trouble de l'adaptation selon le DSM III-R. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1996 ; 147 : 171-7.
9. DICTIONNAIRE VIDAL. Editions Vidal, 1998.
10. DOSSIER AMM ETIFOXINE. Laboratoires Biocodex.
11. HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959 ; 32 : 50-5.
12. MONTGOMERY SA, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979 ; 134 : 382-9.
13. NAJIM RA, KARIM KH. Protection against ethanol – induced gastric damage by drugs acting at the GABA – benzodiazepine receptor complex. *Psychopharmacology* 1991 ; 103 : 110-4.
14. SAMUELIAN JC, CHARLOT V, DERYNCK F *et al.* Troubles de l'adaptation : à propos d'une enquête épidémiologique. *Encephale* 1994 ; XX : 755-65.
15. SCHATZBERG AF. Anxiety and adjustment disorder : A treatment approach. *J Clin Psychiatry* 1990 ; 51 : 20-4.
16. SERVANT D. Quel rôle joue l'environnement psychosocial dans l'anxiété ? *Encephale* 1998 ; XXIV : 235-41.
17. SPRIET A, BEILER D. Table to facilitate determination of symmetrical confidence intervals in bioavailability trials with Westlake's method. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1978 ; 2 : 129-32.
18. USHIJIMA I, MIZUKI Y, HARA T *et al.* The role of adenosinergic, Gabaergic and benzodiazepine systems in hyperemotionality and ulcer formation in stressed rats. *Psychopharmacology* 1986 ; 89 : 472-6.
19. WESTLAKE WJ. Symmetrical Confidence Intervals for Bioequivalence Trials. *Biometrics* 1976 ; 32 : 741-4.
20. WOOLSTON JL. Theoretical considerations of the adjustment disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988 ; 27 : 280-7.