

UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année : 2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte : une revue narrative des
connaissances actuelles**

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2025 à 16 heures
au *Pôle Formation*
par **Emilie RUELLE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François MEDJKANE

Assesseur :

Madame le Docteur Aurélie GREBERT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Emmanuel CHEVALIER

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

3'UTR	3' Untranslated Region (Région non traduite 3')
APT	Affect Phobia Therapy (Thérapie des phobies affectives)
ASA-27	Adult Separation Anxiety Questionnaire (Questionnaire sur l'Anxiété de Séparation chez l'Adulte – 27 items)
ASA-CL	Adult Separation Anxiety Checklist (Liste de Contrôle de l'Anxiété de Séparation chez l'Adulte)
ASA-SI	Adult Separation Anxiety Semi-Structured Interview (Entretien Semi-Structuré pour l'Anxiété de Séparation chez l'Adulte)
ASR	Arythmie Sinusale Respiratoire
Av. J.C.	Avant Jésus-Christ
BEP	Brief Empathic Psychotherapy (Psychothérapie empathique brève)
CIM	Classification Internationale des Maladies
CMP	Centre Médico-Psychologique
DSM	Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders, (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)
F2RSMPsy	Fédération Régionale de Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale Hauts-de-France
HRV	Heart Rate Variability (Variabilité de la Fréquence Cardiaque)
IC	Intervalle de Confiance
IF	Impact Factor (Facteur d'impact)
IPT	InterPersonal Psychotherapy (Psychothérapie interpersonnelle)
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
NCS-R	National Comorbidity Survey Replication (Enquête Nationale sur la Comorbidité)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio (Rapport de cotes)
OXTR	OXyTocin Receptor (Récepteur de l'ocytocine)
PBR	Peripheral-type Benzodiazepine Receptor (Récepteur périphérique des benzodiazépines)
PFPP-XR	Panic-Focused Psychodynamic Psychotherapy-eXtended Range (Psychothérapie psychodynamique centrée sur la panique – version étendue)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Normes de réalisation de revue systématique de la littérature)
RC	Réponse conditionnelle
RI	Réponse inconditionnelle
ROC	Receiver Operating Characteristic
SADSSI	Separation Anxiety Disorder Symptom Severity Inventory (Inventaire de la Sévérité des Symptômes du Trouble d'Anxiété de Séparation)

SASI	Separation Anxiety Symptom Inventory (Inventaire des Symptômes d'Anxiété de Séparation)
SC	Stimulus conditionnel
SCI-SAS	Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms (Entretien clinique structuré pour les symptômes d'anxiété de séparation)
SCI-SAS-A	Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms – Adult form (Entretien Clinique Structuré pour les Symptômes d'Anxiété de Séparation - Version Adulte)
SCI-SAS-C	Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms - Child form (Entretien Clinique Structuré pour les Symptômes d'Anxiété de Séparation - Version Enfant)
SI	Stimulus inconditionnel
SNP	Single-Nucleotide Polymorphism, (Polymorphisme nucléotidique simple)
TAG	Trouble Anxieux Généralisé
TAS	Trouble d'Anxiété de Séparation
TCA	Troubles des Conduites Alimentaires
TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TDAH	Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité
TOC	Trouble Obsessionnel-Compulsif
TSPO	Translocator Protein (Protéine translocatrice)
TSPT	Trouble de Stress Post-Traumatique

RESUME

Titre : Trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte : une revue narrative des connaissances actuelles

Contexte : Depuis le DSM-V, le trouble d'anxiété de séparation (TAS) est classé parmi les troubles anxieux, sans critère d'apparition dans l'enfance. Un tiers des cas infantiles persiste à l'âge adulte. Le TAS peut également apparaître de novo à l'âge adulte. Peu étudié et méconnu des professionnels, il reste en pratique sous-diagnostiqué. Pourtant, ses manifestations peuvent altérer significativement le fonctionnement quotidien des patients. Cette thèse vise à faire un état des lieux des connaissances actuelles afin d'améliorer la reconnaissance et la prise en charge de ces patients.

Méthode : Une revue narrative de la littérature a été réalisée à partir des bases de données PubMed, PsycARTICLES, PsycINFO, LiSSa, Cochrane, CAIRN et SUDOC. Les critères d'inclusion retenus concernaient les articles traitant du TAS, en population adulte (≥ 18 ans), en langue française ou anglaise, disposant d'un résumé, accessibles en texte intégral, sans restriction de date de publication. Les articles sélectionnés ont été analysés et classés selon plusieurs thématiques.

Résultats : Sur les 726 références initialement identifiées, 96 articles ont été inclus dans cette revue. Les études sélectionnées sont présentées sous forme de tableaux, puis analysées selon plusieurs axes thématiques, détaillés dans la synthèse narrative. Le TAS à l'âge adulte semble fréquent, entre 5 et 6 % de la population générale, et hautement comorbide. Il présente des caractéristiques spécifiques, avec une symptomatologie dominée par l'anxiété anticipatoire, l'évitement et une détresse marquée en cas de séparation. Les données neurobiologiques suggèrent des

altérations des circuits de la peur, du système oxytocinergique et de la production de neurostéroïdes. Sur le plan thérapeutique, le nombre d'études reste limité.

Conclusion : Le TAS chez l'adulte constitue une entité clinique à part entière dont l'identification et la prise en charge spécifique restent encore insuffisamment développées. Ce travail souligne le manque de reconnaissance du TAS chez l'adulte et met en évidence la nécessité d'études complémentaires pour affiner sa compréhension et améliorer les stratégies de traitement. Il débouche sur un projet de recherche visant à évaluer sa prévalence chez les adultes, au sein d'un échantillon représentatif de la population clinique quotidienne, à l'aide d'une étude observationnelle quantitative transversale en ambulatoire.

TABLE DES MATIERES

AVERTISSEMENT.....	1
LISTE DES ABREVIATIONS	3
RESUME.....	5
I. Introduction	10
a. L'anxiété, du normal au pathologique.....	11
i. Les émotions.....	11
ii. La peur et l'anxiété.....	13
iii. Les troubles anxieux	15
b. L'anxiété de séparation	16
i. La théorie de l'attachement.....	16
ii. L'anxiété de séparation développementale	18
iii. Le trouble de l'anxiété de séparation	19
iv. Le trouble de l'anxiété de séparation chez l'adulte	21
c. Objectifs	22
II. Méthodologie.....	23
III. Résultats.....	26
a. Sélection des articles	26
b. Caractéristiques des articles inclus.....	39
i. Types d'études	39
ii. Répartition temporelle des publications	40
iii. Facteurs d'impact des revues	41
iv. Répartition géographique des publications	42
IV. Synthèse narrative	45
a. Evolution du concept d'anxiété de séparation chez le sujet adulte.....	45
i. Approches théoriques fondamentales de l'angoisse de séparation	46
ii. Hypothèse de l'anxiété de séparation-trouble panique	46
iii. Hypothèse de la vulnérabilité aux troubles anxieux	47
iv. Hypothèse de la continuité	47
v. Hypothèse d'une apparition de novo chez l'adulte du trouble d'anxiété de séparation	49
b. Reconnaissance nosographique du TAS.....	50
c. Epidémiologie du TAS chez l'adulte.....	52
i. Prévalence	52
1. En population générale.....	52
2. Dans des échantillons cliniques	52
3. Cas particulier de la grossesse	53

ii.	Age de début des troubles	55
iii.	Sex-ratio	57
iv.	Facteurs de risque	58
d.	Eléments physiopathologiques sous-jacents	64
i.	Eléments de neuroimagerie	64
ii.	Corrélat neurobiologiques et biomarqueurs	65
1.	Récepteur périphérique des benzodiazépines.....	65
2.	Arythmie sinusale respiratoire	67
3.	Hypersensibilité au dioxyde de carbone inhalé.....	67
4.	Système oxytocinergique	67
a.	Niveaux circulants d'ocytocine.....	67
b.	Polymorphisme du récepteur de l'ocytocine.....	68
e.	Manifestations cliniques	70
i.	Ajustements sémiologiques du trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte	70
ii.	Les formes cliniques du TAS selon l'âge d'apparition	72
iii.	Les variantes symptomatiques du TAS à l'âge adulte.....	73
f.	Traits de personnalité associés.....	75
g.	Diagnostics différentiels à considérer	76
h.	Comorbidités associées	80
i.	Troubles anxieux.....	81
1.	Cas du trouble panique	82
ii.	Troubles de l'humeur	84
1.	Cas du trouble bipolaire.....	84
2.	Cas de l'épisode dépressif caractérisé	85
iii.	Trouble de deuil persistant.....	86
iv.	Troubles liés à des traumatismes ou facteurs de stress.....	88
1.	Trouble de l'adaptation	88
2.	Trouble de stress post-traumatique.....	88
v.	Trouble obsessionnel-compulsif	90
vi.	Troubles de la personnalité	90
vii.	Troubles des conduites alimentaires	91
viii.	Troubles addictifs.....	92
ix.	Trouble déficit de l'attention/hyperactivité.....	93
x.	Autres comorbidités.....	93
1.	La nomophobie	93
2.	Le vaginisme.....	94
i.	Retentissement sur la vie quotidienne	94

i.	Impact fonctionnel.....	94
ii.	Vulnérabilité sociétale	96
j.	Outils de mesure	99
i.	Le Separation Anxiety Symptom Inventory ou SASI.....	99
ii.	L'Adult Separation Anxiety Semi-Structured Interview ou ASA-SI	99
iii.	L'Adult Separation Anxiety Checklist ou ASA-CL.....	100
iv.	Le Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms ou SCI-SAS	100
v.	L'Adult Separation Anxiety Questionnaire ou ASA-27	101
vi.	Le Separation Anxiety Disorder Symptom Severity Inventory ou SADSSI	102
k.	Prise en charge thérapeutique	103
i.	Sous-identification du TAS	103
ii.	Un trouble qui compromet le traitement des comorbidités	104
iii.	Approches thérapeutiques.....	105
1.	Les psychothérapies cognitives et comportementales	105
2.	Les psychothérapies psychodynamiques	107
3.	La psychothérapie interpersonnelle	108
4.	Les thérapeutiques médicamenteuses	109
5.	Autres perspectives	110
l.	Sous-estimation du TAS en pratique clinique	110
V.	Discussion	112
a.	Principaux résultats de la synthèse narrative	112
b.	Forces et limites de cette étude.....	113
c.	Ouverture sur le protocole de recherche	116
VI.	Conclusion.....	124
	BIBLIOGRAPHIE.....	126
	ANNEXES	134
	Annexe 1 – Recommandations pour revue narrative	134
	Annexe 2 – Accord d'utilisation de l'ASA-27.....	135
	Annexe 3 – Echelle ASA-27 en anglais.....	136
	Annexe 4 – Echelle ASA-27 traduite en français	139
	Annexe 5 – Lettre d'information.....	142
	Annexe 6 – Table des illustrations	144

I. Introduction

Le trouble d'anxiété de séparation, longtemps perçu comme une problématique propre à l'enfance, soulève de plus en plus d'interrogations chez l'adulte et peut avoir un impact majeur sur le fonctionnement global du patient. Mon intérêt pour ce phénomène est né de mes expériences cliniques et personnelles. C'est lors de mon stage en pédopsychiatrie que j'ai découvert ce trouble chez l'enfant, qui m'était jusqu'à là inconnu. Peu après, deux de mes animaux de compagnie ont reçu un diagnostic similaire par leur vétérinaire. Ces expériences m'ont amenée à me poser une question : *si ce trouble peut concerner les enfants, les adolescents, et même les animaux, pourrait-il aussi affecter les adultes ?* Une brève recherche bibliographique m'a permis de répondre positivement à cette question. En approfondissant mes recherches dans la littérature, j'ai réalisé à posteriori que certains patients rencontrés lors de mes stages pouvaient correspondre à la description de ce trouble, pourtant non repéré et non traité de manière spécifique. En questionnant mes collègues et connaissances travaillant en psychiatrie, leur représentation de ce diagnostic semble assez floue, se confondant souvent aux notions de dépendance affective, de trouble de la personnalité, d'abandonnisme. En tant que clinicienne, les retours de mes collègues m'ont confortée dans l'envie d'approfondir le sujet. Cette thèse vise à offrir un état des lieux des connaissances actuelles sur le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte, afin de mieux comprendre ses mécanismes et ses implications thérapeutiques.

a. L'anxiété, du normal au pathologique

i. Les émotions

Définir précisément ce qu'est une émotion reste une tâche complexe. A titre d'illustration, Kleinginna et Kleinginna ont répertorié en 1980 près d'une centaine de définitions différentes (1).

Les émotions ont longtemps été connotées négativement, les passions étant considérées comme des éléments perturbateurs. Dans l'Antiquité, pour Platon (427-358 av. J.C.) elles constituaient un frein à la raison, et pour Aristote (384-324 av. J.C.) dans sa *Rhétorique* ce sont des « *sentiments qui changent l'homme de façon à affecter son jugement* » (2).

Au fil du temps, de nombreuses théories ont été débattues pour tenter d'expliquer les émotions. A titre d'exemple, la théorie périphérique de James-Lange (1880) suggérait que les modifications physiologiques (de la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, de la température, etc.) induites par un stimulus externe précédaient le vécu psychique subjectif émotionnel. À l'inverse, la théorie centraliste de Cannon-Bard (1927) postulait que l'émotion surviendrait en premier et serait à l'origine de la survenue des modifications corporelles (2).

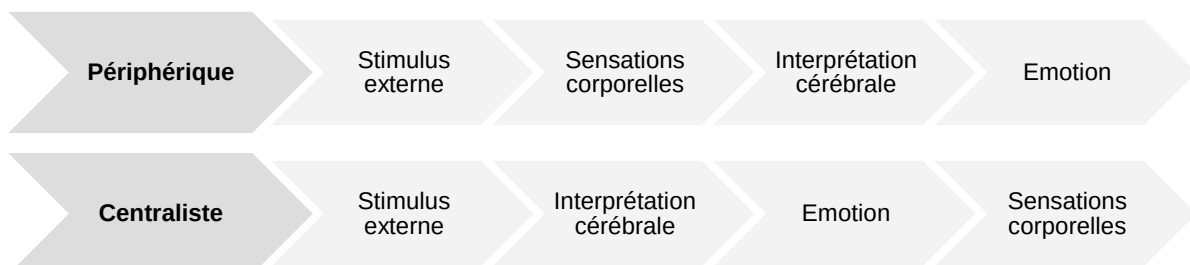


Figure 1 Modélisation de la théorie périphérique et de la théorie centraliste

En 1872, Darwin a explicité l'avantage sélectif conféré par l'expression émotionnelle et sa fonction de communication. Ainsi, les émotions seraient un comportement adaptatif universel. Elles découleraient d'un processus évolutif et seraient garantes de la survie de l'espèce. Darwin décrivait les expressions faciales émotionnelles comme étant innées et universelles (2).

Un siècle plus tard, dans les années 1970, Ekman a repris les travaux de Darwin. Il a distingué six émotions dites primaires (joie, colère, tristesse, dégoût, peur, surprise). Celles-ci sont en lien avec l'activation des muscles faciaux selon un pattern bien précis et se retrouvent dans toutes les cultures. Elles se différencient des émotions dites secondaires ou complexes, plus dépendantes des normes sociales (par exemple culpabilité, honte, jalousie) (3).



Figure 2 Photos utilisées dans des recherches interculturelles (4)

A : joie ; B : surprise ; C : peur ; D : colère ; E : dégoût ; F : tristesse.

En 2014, Scherer a défini les émotions comme « *un ensemble de variations épisodiques dans plusieurs composantes de l'organisme en réponse à des évènements évalués comme importants pour celui-ci* ». Il a mis en lumière le terme « d'épisode émotionnel », sous-tendant le fait que « *l'émotion est un processus dynamique d'une durée relativement brève* » (2).

Pour synthétiser, l'émotion est un processus dynamique, bref, d'intensité et de valence variables (positive/agréable, négative/désagréable). Elle survient en réaction à un stimulus externe. Elle engendre des modifications physiologiques (adrénaline, fréquence cardiaque etc.), cognitives (focalisation attentionnelle) et comportementales qui préparent le corps à agir. Les émotions ont toutes une utilité. Elles jouent un rôle dans la motivation à atteindre un but (schématiquement obtenir une récompense ou éviter une punition), la constitution des liens sociaux, la communication, l'encodage mnésique et la récupération des souvenirs (5). Elles sont un atout, tant qu'elles ne surviennent pas de manière excessive ou inappropriée.

ii. La peur et l'anxiété

La peur est une émotion primaire qui a pour but de se prémunir d'un danger. Par le biais de l'activation du système nerveux autonome, la peur engendre des modifications physiologiques permettant de se préparer à combattre ou à échapper rapidement à une situation dangereuse. Selon Darwin, c'est un système d'alarme qui est utile pour la survie de l'espèce (2).

La théorie du conditionnement pavlovien a été largement utilisée pour étudier les circuits de la peur. Un stimulus inconditionnel aversif (par exemple un choc électrique), provoquant une réponse inconditionnelle de peur, est associé à un stimulus conditionnel neutre (par exemple un bruit). A force de répéter cette association entre le stimulus neutre et aversif, le stimulus neutre parvient à susciter une réponse de peur conditionnelle. Les études chez le rongeur et l'imagerie cérébrale fonctionnelle chez l'Homme ont mis en évidence l'implication de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex préfrontal (cingulaire antérieur) dans le conditionnement de la peur apprise (6–8).

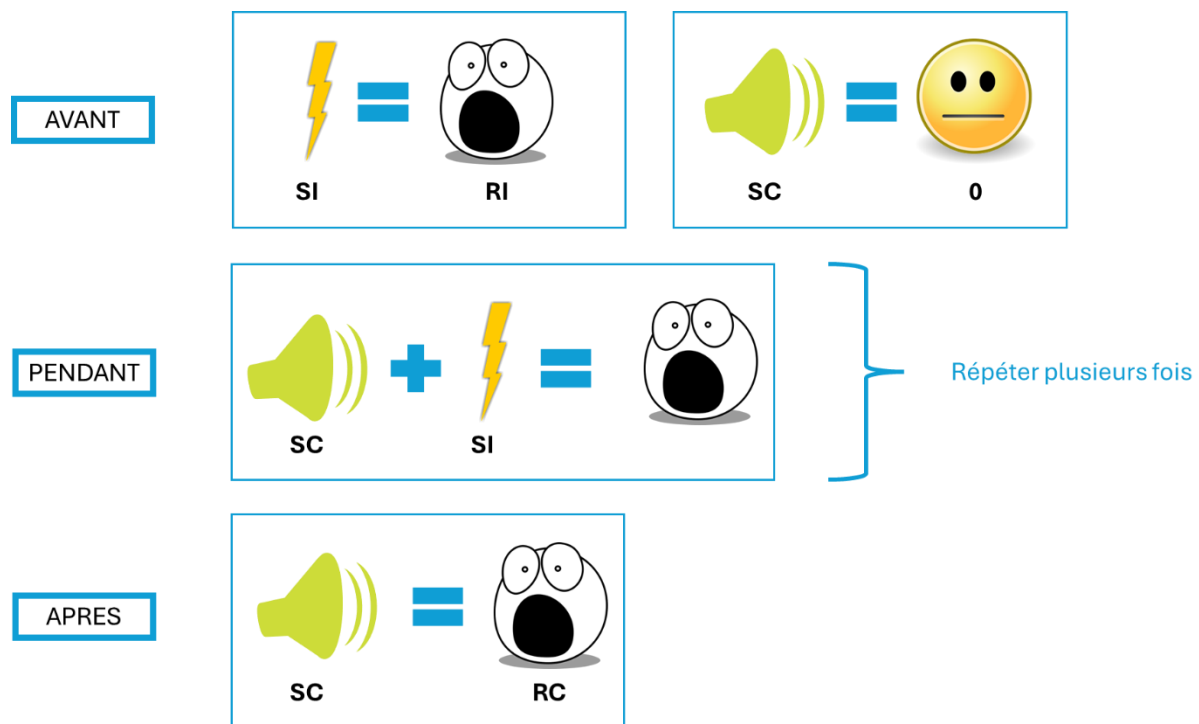


Figure 3 Modélisation du conditionnement pavlovien. SI : stimulus inconditionnel, RI : réponse inconditionnelle, SC : stimulus conditionnel, RC : réponse conditionnelle

Dans le DSM-V, la différence entre peur et anxiété réside dans la nature de la menace : « La peur est la réponse émotionnelle à une menace imminente réelle ou perçue, alors que l'anxiété est l'anticipation d'une menace future. ». L'anxiété renvoie à des menaces potentielles et anticipées, moins imminente, avec cliniquement un état

de tension musculaire et de vigilance accrue permettant de se préparer à éviter d'éventuels dangers (9). A l'inverse de la peur, qui est un système d'alarme biologique, l'anxiété pourrait être pensée comme une « fausse alarme » : elle déclenche le signal de peur pour des situations sans danger immédiat ou imminent (10). Elle peut survenir en dehors de tout contexte de pathologie mentale.

iii. Les troubles anxieux

Selon le Référentiel de Psychiatrie 4^{ème} édition, l'anxiété devient pathologique lorsque son intensité devient inadaptée et échappe au contrôle de l'individu, ou lorsqu'elle entraîne un retentissement sur la vie quotidienne de celui-ci. L'anxiété correspond soit à un symptôme aspécifique, intégré dans un trouble psychiatrique quel qu'il soit, soit constitue un trouble spécifique distinct, désigné alors sous le terme de troubles anxieux (11).

D'après les estimations de l'OMS, la catégorie des troubles anxieux concerne environ 4 % de la population mondiale. En 2019, 301 millions de personnes dans le monde seraient atteintes de troubles anxieux. Bien qu'il s'agisse des pathologies psychiatriques les plus fréquentes, seules un quart de ces personnes bénéficient d'un traitement adapté. Les raisons avancées seraient notamment la pénurie de soignants, la stigmatisation sociale et le manque d'informations à ce sujet. Ces chiffres mettent en exergue l'importance de la problématique anxieuse à l'échelle de la Santé Publique (12,13).

Le DSM-V rappelle lui aussi que les troubles anxieux diffèrent de la peur normale par son aspect disproportionné (au regard des facteurs culturels) retentissant sur le quotidien et persistant souvent au-delà de 6 mois chez l'adulte. Les troubles anxieux sont souvent comorbides entre eux et plus fréquents chez la femme (9). Le

DSM les catégorise selon le type d'objet ou de situation induisant la peur, et la présence d'autres symptômes associés :

- L'anxiété de séparation : peur concernant la séparation avec ses figures d'attachement principales.
- Le mutisme sélectif : peur de parler dans certaines situations sociales, par exemple à l'école.
- La phobie spécifique : peur d'un objet ou d'une situation phobogène bien spécifique, par exemple le sang, les animaux etc.
- L'anxiété sociale : peur ou évitement des interactions sociales ou des situations impliquant la possibilité d'être observé, par exemple manger en public.
- Le trouble panique : attaques de paniques spontanées associées à la peur de subir la récurrence des attaques de panique ou à un évitement des situations pouvant les provoquer.
- L'agoraphobie : peur de situations dont il est difficile d'être secouru, comme prendre les transports en communs, être dans des lieux clos ou dans une file d'attente.
- L'anxiété généralisée : inquiétudes excessives dans des domaines variés (par exemple famille, santé, finances, travail etc.) associées à la présence de symptômes physiques (insomnie, irritabilité, agitation excessive etc.).

b. L'anxiété de séparation

i. La théorie de l'attachement

Le trouble d'anxiété de séparation a communément été défini comme un trouble mental propre à l'enfant et conceptuellement rattaché à la théorie de l'attachement. L'anxiété de séparation s'appuie sur le concept de figure d'attachement, élément central dans la théorie de l'attachement développée par le psychiatre et psychanalyste

John Bowlby dans les années 1970. Il désigne l'adulte qui représente la base de sécurité et de réconfort vers laquelle l'enfant se dirige activement en situation de stress. On distingue les figures d'attachements primaires, souvent les parents, des figures secondaires jouant un rôle de soutien (grands-parents, amis proches etc.). Ce lien émotionnel avec une figure d'attachement se développe tout au long de la vie (14).

La détresse lors de la séparation d'avec la figure d'attachement serait un mécanisme adaptatif évolutif. En effet, cela permettrait à l'enfant de maintenir à proximité de lui son care-giver qui a pour rôle de le protéger et de répondre à ses besoins (14,15).

Bowlby décrit trois étapes face à la séparation avec la mère : la protestation (agitation, cris) puis le désespoir (calme, apathie) et enfin le détachement en cas de séparation prolongée. Cette dernière phase de détachement était notamment observée par Spitz dans ses travaux sur l'hospitalisme et la dépression anaclitique après la Seconde Guerre Mondiale (16).

Mary Ainsworth a approfondi les travaux de Bowlby avec la Situation étrange qui évalue la qualité de l'attachement en observant les comportements de l'enfant face à des séparations et des retrouvailles avec sa figure d'attachement (17). Ceci aboutit à la description de trois types d'attachement. La prédictibilité des réactions et agissements du parent est à la base de l'attachement sécure de l'enfant. A l'inverse, lorsque les réactions du parent sont imprévisibles, l'enfant développera un attachement insécure. Les différents types d'attachement sont :

- L'attachement sécurisé : l'enfant explore en présence de sa mère. Il est perturbé par la séparation mais se laisse réconforter au retour de la mère puis reprend rapidement son exploration.

- L'attachement insécure-évitant : l'enfant explore, mais semble indifférent à l'absence de la mère. Il exprime peu de détresse lors des séparations, et évite la mère au retour.
- L'attachement insécure-anxieux : l'enfant explore peu et reste collé à sa mère. Il est très perturbé par la séparation et difficilement consolable au retour, et exprimant du rejet et de la colère.

ii. L'anxiété de séparation développementale

L'anxiété de séparation constitue une peur fondamentale chez l'être humain, elle est normale au cours du développement psychomoteur de l'enfant. La plupart des enfants vivent une période transitoire et non pathologique d'angoisse de séparation et de peur envers les étrangers, qui commence souvent vers l'âge de neuf mois et diminue avec l'âge (18). Celle-ci se manifeste par une réaction de détresse du bébé lorsqu'il est séparé de sa figure d'attachement.

Pour Freud, l'angoisse de l'enfant d'être séparé de sa mère naît de l'insatisfaction de ses besoins en l'absence de cette mère, censée apaiser son état de tension par le biais des soins prodigués. D'autres auteurs psychanalytiques partagent cette idée comme Mahler ou encore Winnicott. Ils associent cette angoisse à l'effondrement de l'illusion et la prise de conscience progressive par le bébé que sa mère n'est pas une présence omnipotente, perpétuellement disponible et en parfaite symbiose avec lui. Au-delà du besoin nourricier, l'expérience des petits singes de l'éthologue Harlow a montré le besoin de chaleur, de contact, dans la création du lien d'attachement, permettant une exploration sereine de son environnement (16).

Comme décrit par Spitz en 1965, l'apparition de cette peur développementale correspond à l'émergence de la capacité du bébé à distinguer les personnes

familiales, ses figures d'attachement qui prennent soin de lui, des personnes étrangères. L'enfant a établi une relation privilégiée avec une figure stable (19,20). Au lieu des sourires réponses adressés à tout un chacun, il manifeste désormais son inconfort face à un inconnu.

C'est également à cette période du développement que l'enfant perçoit l'autre comme différent de lui, un être indépendant qu'il craint donc de perdre (21). C'est le processus de séparation-individuation.

Cette angoisse de séparation développementale diminue avec l'âge. En effet, la répétition des situations de séparation-retrouvailles avec son parent rassure l'enfant. De plus, l'acquisition de la permanence de l'objet octroie à l'enfant la capacité à se représenter mentalement son parent lorsqu'il est hors de sa vue.

iii. Le trouble de l'anxiété de séparation

Au-delà de cette angoisse développementale normale, une anxiété de séparation marquée peut persister, même jusqu'à l'âge scolaire. Lorsque celle-ci est trop prolongée, trop intense et entrave le développement de l'enfant, on entre dans le champ de la pathologie psychiatrique et du trouble d'anxiété de séparation.

Décrit dès 1956, le trouble de l'angoisse de séparation devra attendre les années 1980 et la publication du DSM-III pour être reconnue comme une entité clinique distincte de la phobie scolaire.

Selon les critères du DSM-V (9,22), ce trouble se définit par une anxiété inappropriée au stade du développement et excessive concernant la séparation, réelle ou imaginaire, d'avec les figures d'attachement principales (enfant, conjoint etc.). Le trouble entraîne une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement scolaire ou socio-professionnel, pour une durée d'au moins quatre

semaines chez les enfants et les adolescents et pendant six mois ou plus chez les adultes. Il évolue avec des phases d'exacerbation et de rémission. Comme pour tous les diagnostics psychiatriques, le trouble ne doit pas être mieux expliqué par un autre trouble mental, tel que :

- Le refus de quitter la maison du fait d'une résistance excessive au changement dans le trouble du spectre de l'autisme.
- Les idées délirantes ou les hallucinations concernant la séparation dans les troubles psychotiques.
- Le refus de sortir sans une personne de confiance dans l'agoraphobie.
- Les soucis à propos de problèmes de santé ou autres malheurs pouvant arriver à des personnes proches dans l'anxiété généralisée ou les préoccupations d'avoir une maladie dans la crainte excessive d'avoir une maladie.

Huit critères diagnostiques sont énumérés. Trois de ces manifestations cliniques suivantes sont requises pour poser le diagnostic :

- 1)** Une détresse excessive et récurrente lors de l'anticipation ou de la séparation d'avec les figures d'attachement ou le domicile, lieu considéré comme sécurisant.
- 2)** Des soucis persistants et excessifs concernant la perte des figures d'attachement majeures ou qu'un malheur leur arrive (maladie, accident, catastrophe, décès).
- 3)** Des soucis persistants et excessifs qu'un événement malheureux ne vienne séparer le sujet de ses principales figures d'attachement (être perdu, kidnappé, avoir un accident, tomber malade).

- 4) En réponse à la peur de la séparation, réticence persistante ou refus de quitter le domicile pour aller à l'école ou au travail ou ailleurs.
- 5) Une appréhension ou réticence d'être seul ou sans l'une des figures d'attachement majeures à domicile ou dans d'autres environnements.
- 6) Une réticence ou un refus de dormir hors de chez soi ou d'aller se coucher sans être à proximité de l'une des principales figures d'attachement.
- 7) Des cauchemars répétés impliquant le thème de la séparation.
- 8) Des plaintes somatiques répétées lors de la séparation ou en anticipation de celle-ci (céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements).

Le trouble d'anxiété de séparation (TAS) est l'un des troubles anxieux les plus fréquents chez les enfants. Chez l'enfant et l'adolescent, on retrouve une prévalence d'environ 4 % dans la population générale (22) avec un pic autour de 5 à 7 ans. La surprotection parentale serait l'un des facteurs de risque. Le TAS serait retrouvé jusqu'à 80 % des enfants présentant un refus scolaire (23,24).

iv. Le trouble de l'anxiété de séparation chez l'adulte

La notion d'attachement ne disparaît pas avec la fin de l'enfance : à l'âge adulte, les figures d'attachement évoluent et peuvent inclure les partenaires amoureux, les amis proches ou les figures parentales. Contrairement aux autres sous-types d'anxiété pouvant survenir à tout âge de la vie, le trouble d'anxiété de séparation a été cantonné à la sphère pédiatrique jusqu'à la publication du DSM-V en 2013 (22). Bien que ce trouble soit principalement connu et diagnostiqué par les psychiatres pendant l'enfance, son impact en population adulte ne serait pas à négliger. En effet, à partir des données de l'OMS portant sur 38 993 adultes dans 18 pays, Silove et al. (25),

estiment la prévalence vie entière du trouble d'anxiété de séparation à 4,8 % en population générale, avec une première manifestation après l'âge de 18 ans dans 43,1 % des cas. Ces considérations nosographiques et épidémiologiques seront approfondies dans notre revue narrative.

c. Objectifs

Cette revue de littérature vise à faire un état des lieux du TAS en population adulte, et plus particulièrement approfondir ces questions : *Que sait-on réellement de l'épidémiologie de ce trouble en population adulte ? Qu'en est-il de la présentation clinique chez l'adulte ? Quelles sont les comorbidités associées devant nous orienter vers l'anxiété de séparation ? Y-a-t-il des possibilités de traitement ? Quels facteurs pourraient expliquer l'absence de ce diagnostic en pratique clinique ?* L'objectif principal de ce travail de thèse est de dresser un état des lieux des connaissances actuelles concernant le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte. L'objectif secondaire est de proposer un protocole d'étude observationnelle quantitative transversale en ambulatoire, fondé sur les données de la littérature et les outils diagnostiques existants mis en évidence dans notre revue narrative.

Après cette introduction, la méthodologie employée sera décrite puis les résultats seront explicités de façon narrative. Enfin, un protocole d'étude observationnelle quantitative transversale exploratoire en population clinique sera proposé avant de conclure.

II. Méthodologie

Ce travail consiste en une revue non systématique et narrative de la littérature. A la différence d'une revue systématique de la littérature qui vise à répondre spécifiquement et rigoureusement à une problématique clairement définie, la revue narrative de la littérature a pour objectif de synthétiser les données précédemment publiées à propos d'un sujet plus global et permet d'aborder plusieurs questions de recherche. Souhaitant interroger l'ensemble des connaissances actuelles portant sur le Trouble d'Anxiété de Séparation à l'âge adulte, il nous a donc semblé plus pertinent d'opter pour une revue narrative.

Contrairement aux revues systématiques, qui bénéficient des recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (26), à notre connaissance, aucune méthodologie standardisée n'a été définie pour les revues narratives. La description précise de la méthode de sélection des articles n'est pas indispensable. Cependant, dans une volonté d'améliorer la qualité et la reproductibilité de ce travail, nous nous sommes appuyés sur des recommandations de bonnes pratiques de 2015 (27). Celles-ci proposent une méthodologie de sélection des références inspirée des revues systématiques, dans le but de minimiser le biais de sélection des références bibliographiques, la subjectivité étant l'une des limites d'une revue narrative.

Les bases de données interrogées pour la recherche des articles étaient PubMed, PsycARTICLES, PsycINFO, LiSSa, Cochrane, CAIRN, SUDOC. Cette recherche a été effectuée jusqu'au 4 janvier 2025.

Les mots-clés étaient recherchés dans le titre ou le résumé. L'équation de recherche comportait les mots clés suivants :

- **PubMed** (*acronyme pour Public et MEDLINE. PubMed permet le libre accès à la base de données internationale en sciences de la vie et de la santé MEDLINE*) : ("Separation anxiety disorder") AND ("Adult")
- **PsycARTICLES** et **PsycINFO** (*littérature peer-reviewed en Sciences du Comportement et en Santé Mentale*) : ("Separation anxiety disorder") AND ("Adult")
- **LiSSa** (*Littérature Scientifique en Santé est une base de données pour les revues médicales en français, un comité scientifique vérifie la qualité des revues indexées*) : ((anxiété de séparation.tl) OU (anxiété de séparation.mc)) ET ((adulte.tl) OU (adulte.mc))
- **Cochrane** (*ensemble de bases de données recensant des revues systématiques, des méta-analyses, et des essais cliniques*) : "separation anxiety disorder" in Title Abstract Keyword AND adult in Title Abstract
- **Cairn** (*plateforme de revues francophones en sciences humaines et sociales*) : (Résumé) anxiété de séparation OU (Résumé) angoisse de séparation ET (Résumé) adulte
- **SUDOC** (*Système Universitaire de DOcumentation*) : « anxiété de séparation » / « angoisse de séparation »

Les critères d'inclusion retenus étaient les suivants :

- Article traitant d'une population humaine
- Article traitant d'une population adulte (à partir de 18 ans)
- Aucune restriction de date de publication
- Article en langue française et anglaise
- Article disposant d'un résumé
- Article disponible en intégralité

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Article traitant d'une population pédiatrique (moins de 18 ans) ou gériatrique (plus de 65 ans)
- Article ne traitant pas du trouble d'anxiété de séparation
- Article intégral non disponible

Les références bibliographiques ont été regroupées à l'aide du logiciel Zotero, qui nous a permis d'exclure facilement les doublons.

Dans un premier temps, nous avons effectué une sélection des références sur lecture du titre. Une seconde phase de tri a ensuite été effectuée sur la base de la lecture du résumé. Enfin, la dernière phase de tri a reposé sur la lecture intégrale des articles restants. A chaque étape, les critères d'inclusion ont été appliqués afin de décider de conserver ou non les articles.

Des articles supplémentaires ont été secondairement identifiés par une recherche manuelle parmi les références bibliographiques déjà citées. Certaines références (articles, thèses, livres) ont été obtenues en contactant directement les auteurs, ou via le service de Prêt Entre Bibliothèques de la bibliothèque universitaire de Santé de Lille.

III. Résultats

a. Sélection des articles

Au total, 726 références ont été identifiées par recherche dans les différentes bases de données interrogées. Après suppression des doublons, 667 références ont été retenues. A la lecture des titres, 449 références ont été exclues, laissant 218 articles potentiels. Puis, l'examen des résumés a conduit à l'exclusion de 90 références, dont 9 en raison de l'absence de résumé disponible, et les autres en raison de leur non-pertinence par rapport au sujet ou du non-respect des critères d'inclusion, aboutissant à 128 références à évaluer en texte intégral pour leur éligibilité. Trois références supplémentaires, issues de la bibliographie des études sélectionnées précédemment ont été ajoutées, portant le total à 131 références. Parmi celles-ci, 35 ont été exclues pour les raisons suivantes : 12 n'ont pas pu être récupérées en texte intégral, 8 concernaient une population pédiatrique ou gériatrique et enfin 15 ne traitaient pas du trouble d'anxiété de séparation.

Au total, 96 études ont été jugées éligibles et incluses dans cette revue. Après avoir présenté le diagramme de flux de la sélection des articles ainsi qu'un tableau récapitulatif des études retenues, nous procéderons à une synthèse narrative des connaissances issues de ces publications. Les recommandations méthodologiques pour les revues narratives ne définissent pas de consensus pour la structuration standardisée des résultats. Toutefois, il est conseillé d'organiser les données en sections thématiques, chacune composée de concepts qui sont discutés (27). Conformément à cette approche, nous avons regroupé et synthétisé les informations des articles inclus en différentes sous-parties thématiques.

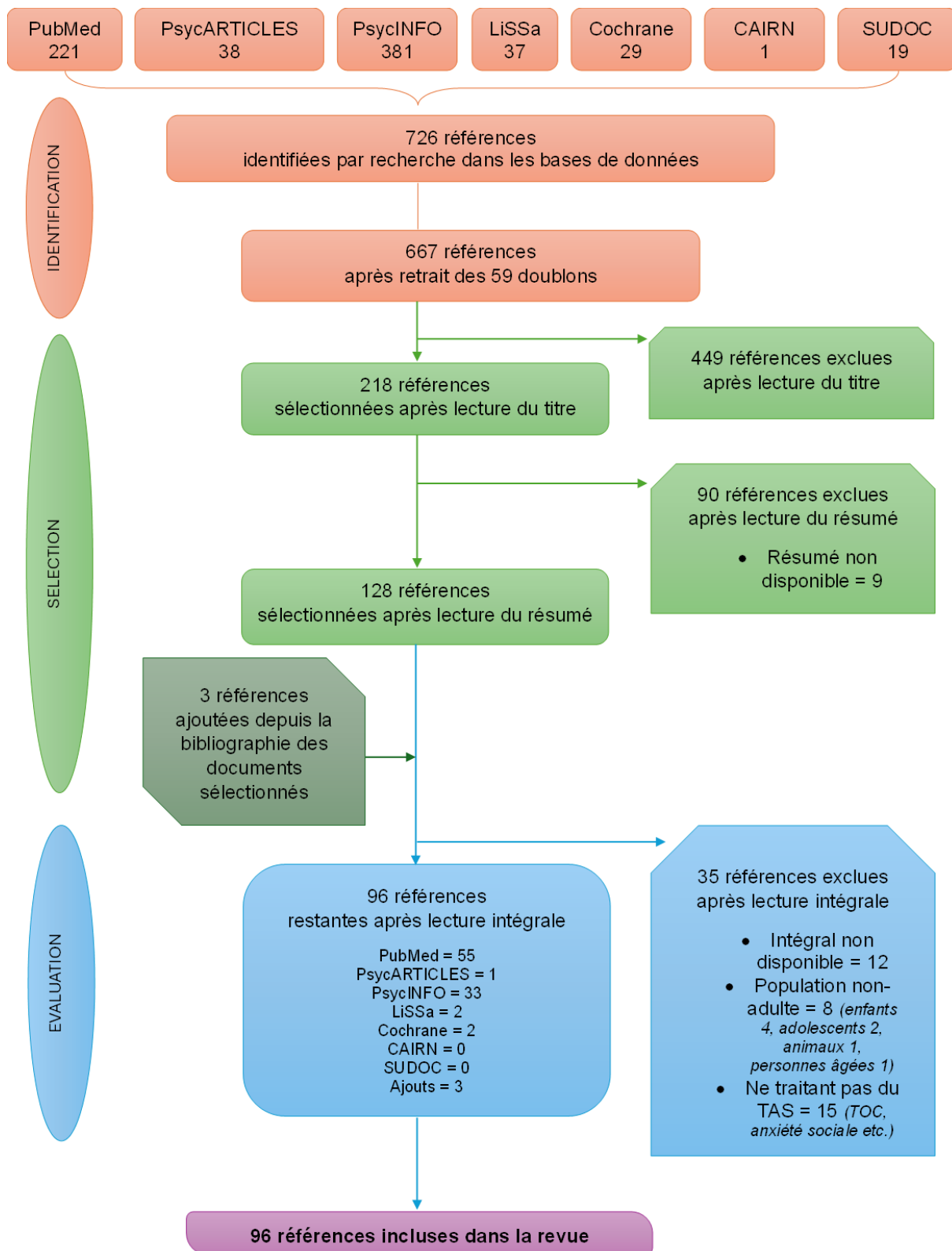


Figure 4 Diagramme de flux

	REFERENCE	AUTEUR	PAYS	ANNEE	BASE	TYPE D'ETUDE	PUBLICATION
1	Relationship between separation anxiety and panic and agoraphobic disorders	Gittelman et Klein	États-Unis (New York)	1984	PubMed	Revue non systématique de la littérature	Psychopathology IF = 1.9
2	L'angoisse de séparation au fil des théories	Blandin et Bailly	France	1989	PsycINFO	Thèse	Thèse Lille
3	History of separation anxiety in patients with panic disorder and depression and normal controls	Yeragani et al.	États-Unis (Michigan)	1989	PubMed	Etude cas-témoins	Acta Psychiatrica Scandinavica IF = 5.3
4	The development of the Separation Anxiety Symptom Inventory (SASI)	Silove et al.	Australie	1993	PsycINFO	Etude psychométrique	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry IF = 4.0
5	Childhood separation anxiety disorder in patients with adult anxiety disorders	Lipsitz et al.	États-Unis (New York)	1994	PubMed	Etude observationnelle rétrospective	American Journal of Psychiatry IF = 15.1
6	Genetic factors in early separation anxiety: Implications for the genesis of adult anxiety disorders	Silove et al.	Australie	1995	PsycINFO	Etude cas-témoins	Acta Psychiatrica Scandinavica IF = 5.3
7	Is Early Separation Anxiety a Risk Factor for Adult Panic Disorder?: A Critical Review	Silove et al.	Australie	1996	Ajout	Revue non systématique de la littérature	Comprehensive Psychiatry IF = 4.3
8	Is there an adult form of separation anxiety disorder? A brief clinical report	Manicavasagar et Silove	Australie	1997	PubMed	Rapport de cas	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry IF = 4.0
9	Separation Anxiety in Adulthood: A Phenomenological Investigation	Manicavasagar et al.	Australie	1997	PubMed	Etude observationnelle transversale	Comprehensive Psychiatry IF = 4.3
10	Angoisse de séparation et troubles du comportement alimentaire.	Bailly-Lambin et Bailly	France	1999	LiSSa	Etude épidémiologique rétrospective	L'Encéphale IF = 1.2
11	Parental representations associated with adult separation anxiety and panic disorder-agoraphobia	Manicavasagar et al.	Australie	1999	PsycINFO	Étude observationnelle comparative	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry IF = 4.0

12	Continuities of Separation Anxiety From Early Life Into Adulthood	Manicavasagar et al.	Australie	2000	PubMed	Etude observationnelle rétrospective	Journal of Anxiety Disorders IF = 4.8
13	Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance	Godart et al.	France	2000	PubMed	Etude observationnelle analytique	European Psychiatry IF = 7.2
14	Parent-child concordance for separation anxiety: a clinical study	Manicavasagar et al.	Australie	2001	PubMed	Etude observationnelle transversale	Journal of Affective Disorders IF = 4.9
15	Comorbidity of Dependent Personality Disorder and Separation Anxiety Disorder in Addictive Disorders and in Healthy Subjects	Loas et al.	France	2002	PubMed	Étude observationnelle comparative	Psychopathology IF = 1.9
16	Adult separation anxiety: psychometric properties of a new structured clinical interview	Cyranowski et al.	États-Unis (Pennsylvanie)	2002	PsycINFO	Etude psychométrique	Journal of Psychiatric Research IF = 3.7
17	Associations Between Juvenile and Adult Forms of Separation Anxiety Disorder: A Study of Adult Volunteers with Histories of School Refusal	Silove et al.	Australie	2002	PubMed	Etude observationnelle transversale	Journal of Nervous and Mental Disease IF = 1.6
18	A Self-Report Questionnaire for Measuring Separation Anxiety in Adulthood	Manicavasagar et al.	Australie	2003	PsycINFO	Etude psychométrique	Comprehensive Psychiatry IF = 4.3
19	Is Childhood Separation Anxiety Disorder a Predictor of Adult Panic Disorder and Agoraphobia? A Seven-Year Longitudinal Study	Aschenbrand et al.	États-Unis (Pennsylvanie)	2003	PsycINFO	Etude de cohorte longitudinale	Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry IF = 9.2
20	L'angoisse de séparation infantile est-elle le précurseur de l'agoraphobie et de l'attaque de panique ?	Petot	France	2004	LiSSa	Rapport de cas rétrospectif	Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence IF = 0.42

21	Clinical correlates and significance of separation anxiety in patients with bipolar disorder	Pini et al.	Italie	2005	PubMed	Etude observationnelle transversale	Bipolar Disorders IF = 5.0
22	Peripheral-type benzodiazepine receptor binding sites in platelets of patients with panic disorder associated to separation anxiety symptoms	Pini et al.	Italie	2005	PubMed	Etude observationnelle transversale	Psychopharmacology IF = 3.5
23	Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication	Shear et al.	États-Unis	2006	PubMed	Etude observationnelle transversale	American Journal of Psychiatry IF = 15.1
24	Impact of separation anxiety on psychotherapy outcomes for adults with anxiety disorders	Kirsten et al.	Australie	2008	PsycINFO	Etude de cohorte prospective	Counselling and Psychotherapy Research IF = 1.2
25	Platelet 18 kDa Translocator Protein density is reduced in depressed patients with adult separation anxiety	Chelli et al.	Italie	2008	PubMed	Etude observationnelle transversale	European Neuropsychopharmacology IF = 6.1
26	Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness	Lewinsohn et al.	États-Unis (Oregon)	2008	PsycINFO	Étude de cohorte prospective	Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry IF = 9.2
27	Ala147Thr substitution in translocator protein is associated with adult separation anxiety in patients with depression	Costa et al.	Italie	2009	PsycINFO	Etude cas-témoins	Psychiatric Genetics IF = 1.5
28	Mutation analysis of oxytocin gene in individuals with adult separation anxiety	Costa et al.	Italie	2009	PsycINFO	Etude cas-témoins	Psychiatry Research IF = 4.2
29	Reductions in Platelet 18-kDa Translocator Protein Density Are Associated with Adult	Abelli et al.	Italie	2010	PubMed	Etude observationnelle transversale	Neuropsychobiology IF = 2.3

	Separation Anxiety in Patients with Bipolar Disorder						
30	Adult separation anxiety disorder among war-affected Bosnian refugees: Comorbidity with PTSD and associations with dimensions of trauma	Silove et al.	Australie	2010	PubMed	Etude observationnelle transversale	Journal of Traumatic Stress IF = 2.4
31	The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic	Silove et al.	Australie	2010	PubMed	Etude observationnelle transversale	BMC Psychiatry IF = 3.4
32	Frequency and clinical correlates of adult separation anxiety in a sample of 508 outpatients with mood and anxiety disorders	Pini et al.	Italie	2010	PubMed	Etude observationnelle transversale	Acta Psychiatrica Scandinavica IF = 5.3
33	Adult Separation Anxiety Disorder: A Disorder Comes of Age	Manicavasagar et al.	Australie	2010	PubMed	Revue non systématique de la littérature	Current Psychiatry Reports IF = 5.5
34	Brief report--associations of personality disorder with early separation anxiety in patients with adult separation anxiety disorder	Silove et al.	Australie	2011	PubMed	Étude observationnelle transversale	Journal of Personality Disorders IF = 2.1
35	Separation anxiety disorder in OCD	Mroczkowski et al.	États-Unis	2011	PubMed	Etude observationnelle transversale	Depression and Anxiety IF = 4.7
36	Adult separation anxiety in patients with complicated grief versus healthy control subjects: relationships with lifetime depressive and hypomanic symptoms	Dell'Osso et al.	Italie	2011	PsycINFO	Etude cas témoins	Annals of General Psychiatry IF = 4.0
37	The validity and reliability of Turkish version of separation anxiety symptom inventory and adult separation anxiety questionnaire	Diriöz et al.	Turquie	2012	PubMed	Etude psychométrique	Turkish Journal of Psychiatry IF = 0.72

38	Predictors of response among patients with panic disorder treated with medications in a naturalistic follow-up: The role of adult separation anxiety	Miniati et al.	Italie	2012	PsycINFO	Etude de cohorte prospective	Journal of Affective Disorders IF = 4.9
39	Childhood separation anxiety disorder and adult onset panic attacks share a common genetic diathesis	Robertson-Nay et al.	États-Unis (Virginie)	2012	PsycINFO	Etude de cohorte prospective	Depression and Anxiety IF = 4.7
40	Role of translocator protein (18 kDa) in adult separation anxiety and attachment style in patients with depression	Costa et al.	Italie	2012	PubMed	Etude observationnelle transversale	Current Molecular Medicine IF = 2.2
41	Temperament and character dimensions of patients with adult separation anxiety disorder	Mertol et al.	Turquie	2012	PubMed	Etude observationnelle transversale	Journal of Affective Disorders IF = 4.9
42	Lifetime mood symptoms and adult separation anxiety in patients with complicated grief and/or post-traumatic stress disorder: a preliminary report	Dell'Osso et al.	Italie	2012	PsycINFO	Etude observationnelle transversale	Psychiatry Research IF = 4.2
43	Hypersensitivity to 35% carbon dioxide in patients with adult separation anxiety disorder	Atlı et al.	Turquie	2012	PubMed	Etude interventionnelle	Journal of Affective Disorders IF = 4.9
44	The relationship between adult separation anxiety disorder and complicated grief in a cohort of 454 outpatients with mood and anxiety disorders	Pini et al.	Italie	2012	PubMed	Etude observationnelle transversale	Journal of Affective Disorders IF = 4.9
45	DSM-5 allows separation anxiety disorder to grow up	Marnane et Silove	Australie	2013	PsycINFO	Opinion d'experts	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry IF = 4.0
46	Overlap of symptom domains of separation anxiety disorder	Silove et Marnane	Australie	2013	PubMed	Etude observationnelle transversale	Journal of Anxiety Disorders IF = 4.8

	in adulthood with panic disorder–agoraphobia						
47	Symptoms of prolonged grief, depression, and adult separation anxiety: Distinctiveness and correlates	Boelen	Pays-Bas	2013	PubMed	Etude observationnelle transversale	Psychiatry Research IF = 4.2
48	Adult separation anxiety disorder in DSM-5	Bögels et al.	Pays-Bas	2013	PubMed	Revue non systématique de la littérature	Clinical Psychology Review IF = 13.7
49	The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: a meta-analysis	Kossowsky et al.	Suisse	2013	PsycINFO	Méta-analyse	American Journal of Psychiatry IF = 15.1
50	Let's not abandon separation anxiety disorder in adulthood	Manicavasagar et Silove	Australie	2013	PsycINFO	Réponse à un article	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry IF = 4.0
51	Intolerance of uncertainty and adult separation anxiety	Boelen et al.	Pays-Bas	2014	PubMed	Etude observationnelle transversale	Cognitive Behaviour Therapy IF = 4.3
52	Adult Separation Anxiety and TCI-R Personality Dimensions in Patients with Anxiety, Alcohol Use, and Gambling: A Preliminary Report	Pozzi et al.	Italie	2014	PubMed	Etude observationnelle transversale	BioMed Research International IF = 2.6
53	Childhood Separation Anxiety and the Pathogenesis and Treatment of Adult Anxiety	Milrod et al.	États-Unis (New York)	2014	PubMed	Revue non systématique de la littérature	American Journal of Psychiatry IF = 15.1
54	Separation anxiety disorder across the lifespan: DSM-5 lifts age restriction on diagnosis	Silove et Rees	Australie	2014	PubMed	Opinion d'experts	Asian Journal of Psychiatry IF = 3.8
55	The relationships among separation anxiety disorder, adult attachment style and agoraphobia in patients with panic disorder.	Pini et al.	Italie	2014	PubMed	Etude observationnelle transversale	Journal of Anxiety Disorders IF = 4.8

56	Separation anxiety disorder in adult patients with obsessive-compulsive disorder: Prevalence and clinical correlates.	Franz et al.	Brésil	2015	PubMed	Etude observationnelle transversale	European Psychiatry IF = 7.2
57	Adult separation anxiety disorder: accepted but little understood.	Rochester et Baldwin	Angleterre	2015	PubMed	Editorial	Human Psychopharmacology IF = 1.8
58	Are you gonna leave me? Separation anxiety is associated with increased amygdala responsiveness and volume.	Redlich et al.	Allemagne	2015	PsycINFO	Etude observationnelle transversale	Social Cognitive and Affective Neuroscience IF = 3.9
59	Adult separation anxiety differentiates patients with complicated grief and/or major depression and is related to lifetime mood spectrum symptoms.	Carmassi et al.	États-Unis (New York)	2015	PsycINFO	Etude observationnelle transversale	Comprehensive Psychiatry IF = 4.3
60	The right amygdalar tumor presenting with symptoms of separation anxiety disorder (SAD): a case report.	Chen et al.	Taiwan	2015	PubMed	Rapport de cas clinique	Neurocase (Taylor & Francis Ltd) IF = 0.6
61	Pediatric-Onset and Adult-Onset Separation Anxiety Disorder Across Countries in the World Mental Health Survey	Silove et al.	Australie	2015	PubMed	Etude observationnelle transversale	American Journal of Psychiatry IF = 15.1
62	Adult separation anxiety and unsettled infant behavior: Associations with adverse parenting during childhood and insecure adult attachment.	Kohlhoff et al.	Australie	2015	PubMed	Etude observationnelle transversale	Comprehensive Psychiatry IF = 4.3
63	Psychodynamic Treatment for Separation Anxiety in a Treatment Nonresponder.	Busch et Milrod	États-Unis (New York)	2015	Ajout	Etude d'un cas clinique	Journal of the American Psychoanalytic Association IF = 1.4

64	Separation anxiety disorder in the DSM-5 era.	Carmassi et al.	États-Unis (New York)	2015	PsycINFO	Revue non systématique de la littérature	Journal of Psychopathology IF = 0.4
65	Assessment of co-morbidity of adult separation anxiety in patients with bipolar disorder.	Tasdemir et al.	Turquie	2016	PubMed	Etude observationnelle transversale	Nordic Journal of Psychiatry IF = 1.5
66	Associations of adult separation anxiety disorder with conflict-related trauma, ongoing adversity, and the psychosocial disruptions of mass conflict among West Papuan refugees	Tay et al.	Papouasie-Nouvelle-Guinée	2016	PubMed	Etude observationnelle transversale Etude observationnelle transversale	American Journal of Orthopsychiatry IF = 2.3
67	Separation anxiety disorder from the perspective of DSM-5: clinical investigation among subjects with panic disorder and associations with mood disorders spectrum.	Gesi et al.	Italie	2016	PubMed	Etude observationnelle transversale	CNS spectrums IF = 3.4
68	Adult separation anxiety in treatment nonresponders with anxiety disorders: delineation of the syndrome and exploration of attachment-based psychotherapy and biomarkers.	Milrod et al.	États-Unis (New York)	2016	PsycINFO	Etude exploratoire, observationnelle transversale puis interventionnelle	Comprehensive Psychiatry IF = 4.3
69	The separation of adult separation anxiety disorder.	Baldwin et al.	Angleterre	2016	PubMed	Revue non systématique de la littérature	CNS spectrums IF = 3.4
70	Why are we still missing adult separation anxiety disorder in clinical practice?	Manicavasagar et Silove	Australie	2016	PubMed	Opinion d'experts	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry IF = 4.0
71	Perceived parental styles and adult separation anxiety: The mediating role of interpersonal cognitive distortions	Başbuğ et al.	Turquie	2017	PsycINFO	Etude observationnelle transversale	Türk Psikiyatri Dergisi IF = 0.9

72	Adult separation anxiety disorder in complicated grief: an exploratory study on frequency and correlates	Gesi et al.	États-Unis (Pennsylvanie)	2017	PubMed	Etude observationnelle transversale	Comprehensive Psychiatry IF = 4.3
73	Adult Separation Anxiety Disorder Symptomology and Susceptibility to Marketing Persuasion	Posavac et Posavac	États-Unis (Tennessee)	2017	PsycINFO	Etude expérimentale	Journal of Social and Clinical Psychology IF = 1.0
74	Oxytocin receptor and G-protein polymorphisms in patients with depression and separation anxiety	Costa et al.	Italie	2017	PsycINFO	Etude cas témoins	Journal of Affective Disorders IF = 4.9
75	A randomized controlled pilot trial of vilazodone for adult separation anxiety disorder	Schneier et al.	États-Unis (New York)	2017	PubMed	Essai contrôlé randomisé	Depression and Anxiety IF = 4.7
76	Individuation for a DSM-5 disorder: Adult separation anxiety	Strawn et Dobson	États-Unis (Ohio)	2017	PsycINFO	Editorial	Depression and Anxiety IF = 4.7
77	The effectiveness of empathic dynamic psychotherapy and anxiety-regulating psychodynamic therapy in treating adult separation anxiety disorder	Mowlaie et al.	Iran	2018	PsycINFO	Essai contrôlé randomisé	Journal of Practice in Clinical Psychology IF = 0.5
78	Difficulties in emotion regulation, separation anxiety, and impulsivity as predictors of women's intimate partner violence experiences	Kayha et Taskale	Turquie	2019	PsycINFO	Etude observationnelle transversale	Dusunen Adam Journal of Psychiatry and Neurological Sciences IF = 0.7
79	Anxiety disorders anticipate the diagnosis of bipolar disorder in comorbid patients: Findings from an Italian tertiary clinic	Caricasole et al.	Italie	2019	PubMed	Etude observationnelle rétrospective	Journal of Affective Disorders IF = 4.9
80	The validity and reliability of DSM-5 separation anxiety disorder severity scale-adult form	Coldur et al.	Turquie	2020	Ajout	Etude psychométrique	Dusunen Adam Journal of Psychiatry and Neurological Sciences IF = 0.7

81	Separation anxiety in PTSD: A pilot study of mechanisms in patients undergoing IPT	Milrod et al.	États-Unis (New York)	2020	PubMed	Etude épidémiologique interventionnelle pilote	Depression and Anxiety IF = 4.7
82	Adult Separation Anxiety Disorder Symptomology as a Risk Factor for Thin-Ideal Internalization: The Role of Self-Concept Clarity	Posavac et Posavac	États-Unis (Tennessee)	2020	PubMed	Etude observationnelle transversale	Psychological Reports IF = 1.7
83	The relationship between separation anxiety and intolerance of uncertainty in pregnant women	Sevil Degirmenci et al.	Turquie	2020	PubMed	Etude observationnelle transversale	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine IF = 1.7
84	Separation Anxiety Disorder in Panic Disorder Patients with and without Comorbid Agoraphobia	Dogan et al.	Turquie	2021	PubMed	Etude cas témoins	Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes IF = 2.7
85	Separation anxiety disorder among outpatients with major depressive disorder: Prevalence and clinical correlates	Elbay et al.	Turquie	2021	PubMed	Etude observationnelle transversale	Comprehensive Psychiatry IF = 4.3
86	Portuguese validation of the Adult Separation Anxiety—Questionnaire (ASA-27)	Ruiz-García et al.	Portugal	2021	PubMed	Etude psychométrique	PLOS ONE IF = 2.9
87	Adult separation anxiety: Personality characteristics of a neglected clinical syndrome.	Finsaas et Klein	États-Unis (New York)	2021	PsycARTICLES	Etude de cohorte longitudinale	Journal of Abnormal Psychology IF = 3.1
88	Relationship Between Adult Separation Anxiety and Attachment Styles and Vaginismus	Unlubilgin et al.	Turquie	2021	PubMed	Etude cas témoins	Journal of Sexual Medicine IF = 3.3
89	Clinical Variants and Types of Course of Separation Anxiety Disorder in Adults	Arkusha et al.	Russie	2022	PsycINFO	Etude observationnelle transversale	Neuroscience and Behavioral Physiology IF = 0.37
90	A clinical controlled trial of the effectiveness of a	Manicavasagar et al.	Australie	2022	Cochrane	Essai clinique contrôlé randomisé	Déclaré en 2014 mais non réalisé

	psychological treatment program for separation anxiety disorder in adults						
91	The relationship of separation anxiety with the age of onset of panic disorder	Pini et al.	Italie	2023	PsycINFO	Etude observationnelle transversale	Early Intervention in Psychiatry IF = 2.1
92	Is adult separation anxiety associated with offspring risk for internalizing psychiatric problems?	Finsaas et al.	États-Unis (New York)	2023	PsycINFO	Etude observationnelle longitudinale	Psychological Medicine IF = 5.9
93	To Leave is to Die a Little: Assessing the Symptom Structure of Separation Anxiety Disorder in Left-Behind Emerging Adults	Mordeno et al.	Philippines	2023	PubMed	Etude psychométrique	The Psychiatric Quarterly IF = 2.7
94	Adult separation anxiety and childhood traumas: The mediating role of cognitive distortions	Colak et al.	Turquie	2023	PsycINFO	Etude observationnelle transversale	Journal of Child & Adolescent Trauma IF = 1.7
95	The impacts of adult separation anxiety disorder on nomophobia	Kazğan Kılıçaslan et al.	Turquie	2024	PsycINFO	Etude cas témoins	Klinik Psikiyatri Dergisi- Turkish Journal of Clinical Psychiatry IF = 0.3
96	The Effectiveness of Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment on people with Separation Anxiety Disorder	Saeideh Sobhani et al.	Irak	2024	Cochrane	Étude d'intervention contrôlée randomisée	Etude en cours

b. Caractéristiques des articles inclus

i. Types d'études

La majorité (48 %) des études disponibles dans la littérature sont observationnelles et transversales. Parmi les 96 articles inclus, nous retrouvons 46 études observationnelles transversales, 10 études cas-témoins, 7 études observationnelles longitudinales de cohorte, 7 études psychométriques, 7 revues non systématiques de la littérature, 4 études expérimentales, 4 rapports de cas cliniques, 3 essais randomisés, 3 opinions d'experts, 2 éditoriaux, 1 méta-analyse, et 1 thèse.

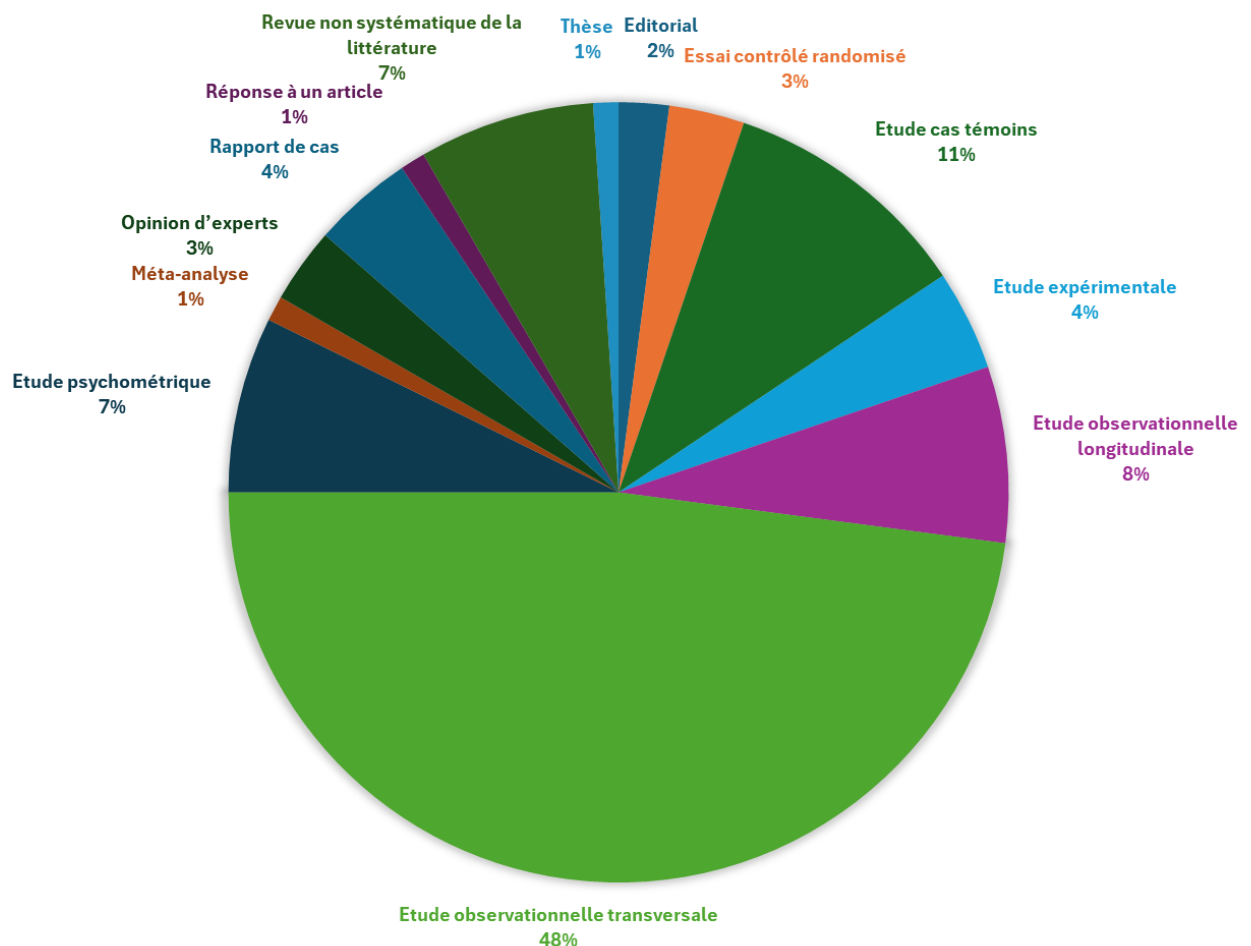


Figure 5 Types d'études

ii. Répartition temporelle des publications

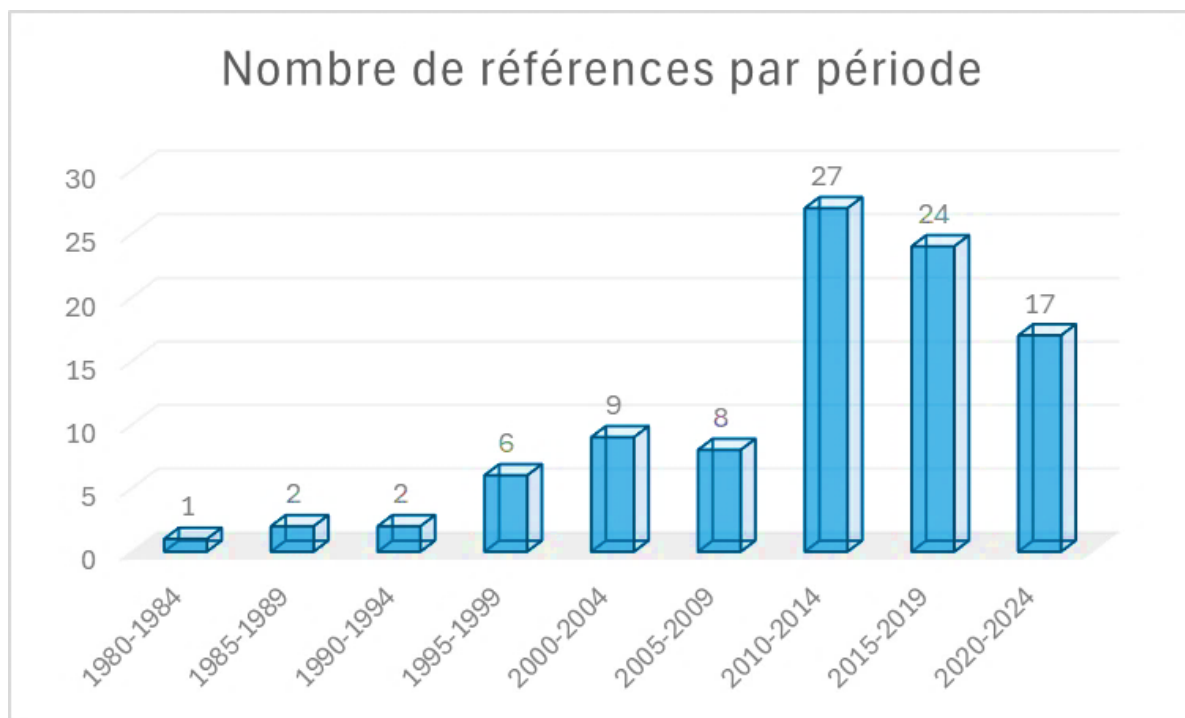


Figure 6 Répartition temporelle

L'analyse chronologique des publications met en évidence une évolution de l'intérêt scientifique pour le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte. Avant les années 1980, le sujet était quasiment absent de la littérature, comme en témoigne le nombre minimal de publications entre 1980 et 1984. Cette rareté ne reflète pas nécessairement un désintérêt global pour le trouble d'anxiété de séparation, mais plutôt une focalisation des recherches sur l'enfance, période où il a été historiquement reconnu. Il est probable qu'un plus grand nombre de publications existaient alors sur le sujet, mais qu'elles concernaient exclusivement l'enfant, ce qui explique leur exclusion de la présente revue.

Une première période de croissance s'observe entre 1995 et 2009, correspondant à l'émergence des premières descriptions cliniques du TAS chez l'adulte, suggérant la possibilité d'une primo-apparition à l'âge adulte, et au développement des premiers outils de dépistage. L'augmentation devient plus

significative à partir de 2010, atteignant un pic entre 2010 et 2014. Cette dynamique coïncide avec les débats autour de la reconnaissance du trouble d'anxiété de séparation dans les classifications internationales, notamment son inclusion dans le DSM-V.

Depuis 2020, bien que le nombre de publications reste nettement plus élevé qu'avant les années 2000, une légère tendance à la baisse est observable. Cette évolution pourrait témoigner d'une stabilisation progressive de l'intérêt scientifique pour ce trouble après son intégration officielle dans les classifications diagnostiques.

iii. Facteurs d'impact des revues

Les revues scientifiques ayant publié les articles inclus dans cette revue ont des facteurs d'impact variant de 0,3 à 15,1. La boxplot (ou boîte à moustaches) suivante permet de visualiser la distribution de ces valeurs :

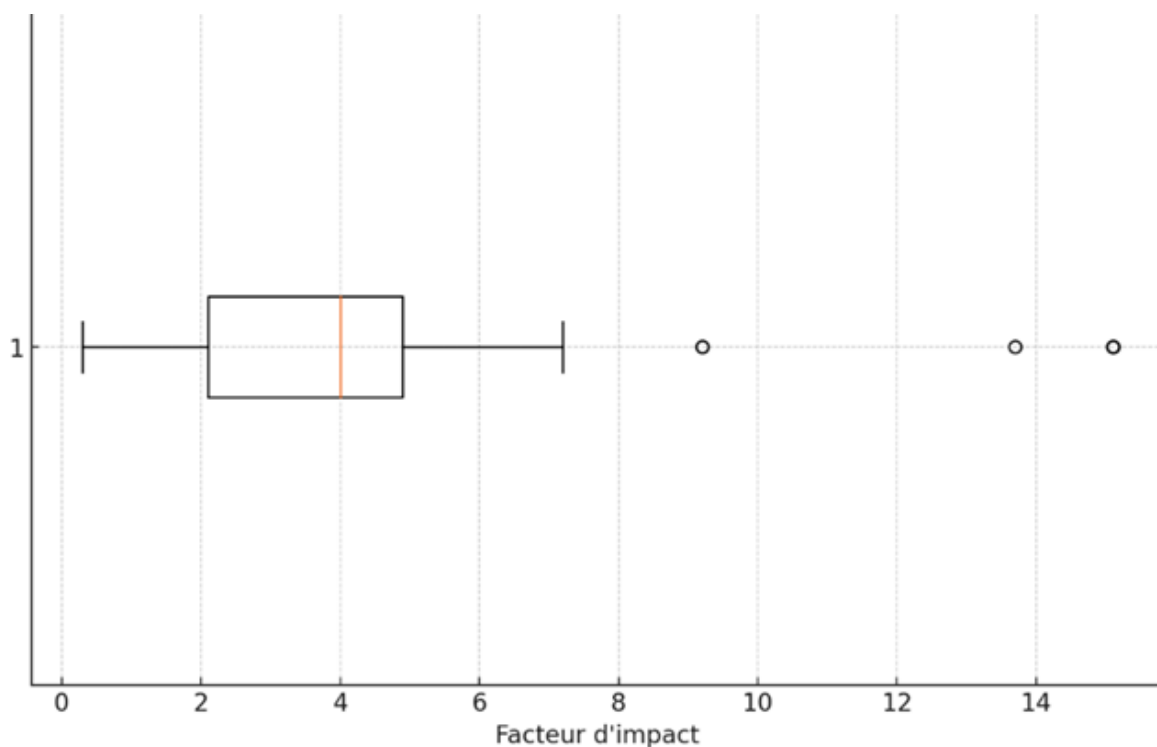


Figure 7 Boxplot des facteurs d'impact

- La boîte centrale montre que la majorité des revues ont un facteur d'impact compris entre 2,0 et 5,0, avec une moyenne autour de 4,2.
- La ligne à l'intérieur de la boîte indique un facteur d'impact médian à 4.0 : la moitié des revues ont un facteur d'impact inférieur à 4.0 et l'autre moitié supérieur à 4.0.
- Les moustaches indiquent que les valeurs extrêmes sont celles situées au-delà de 7.2, représentées par des points. Quelques références peu nombreuses ont été publiées dans des revues plus influentes : 2 articles dans *European Psychiatry* (IF = 7.2), 1 article dans *Clinical Psychology Review* (IF = 13.7) et 5 articles dans *American Journal of Psychiatry* (IF = 15.1).

iv. Répartition géographique des publications

Les pays les plus représentés dans cette revue narrative sont l'Australie et les Etats-Unis.

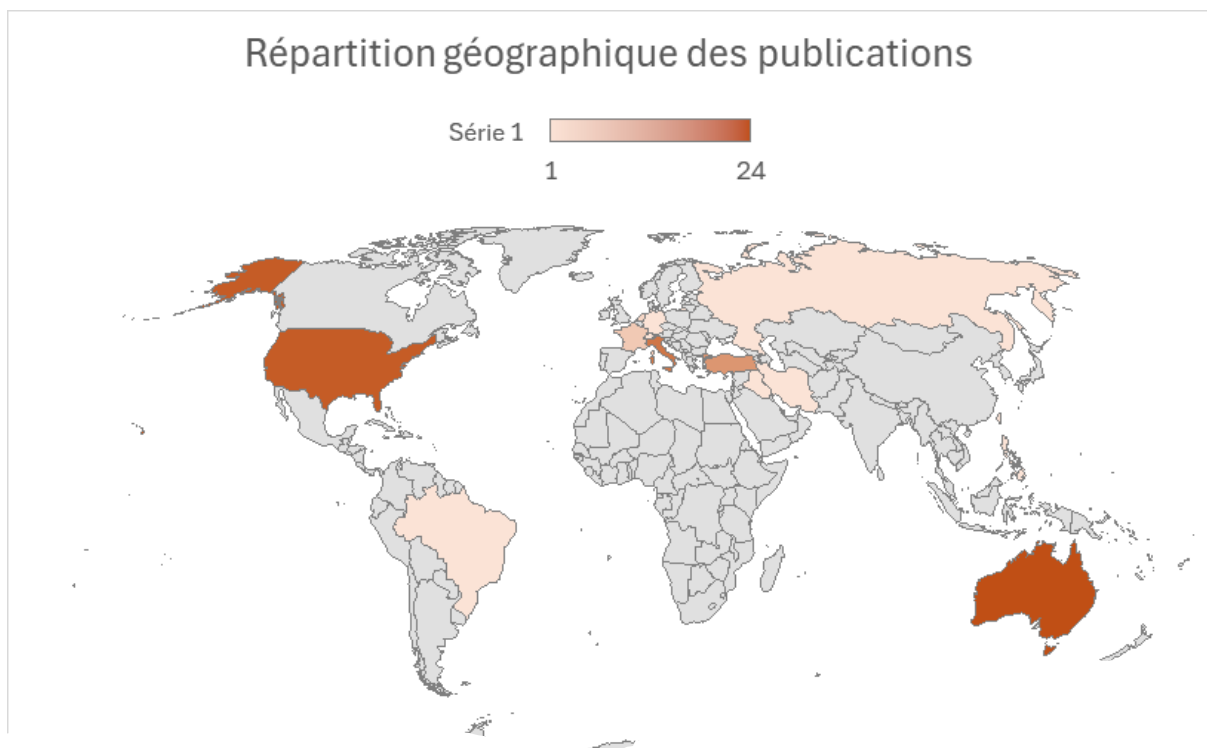


Figure 8 Répartition géographique des articles

Ces deux pays comptabilisent quatre des cinq articles publiés dans les revues les plus influentes, le cinquième étant une étude suisse.

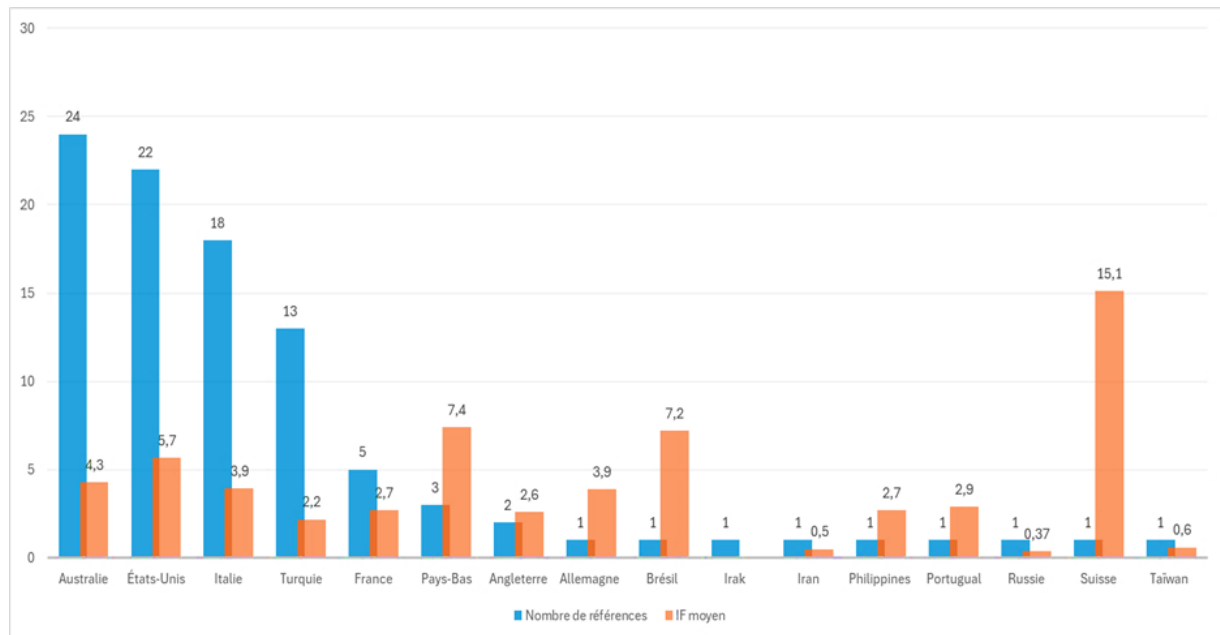


Figure 9 Nombre d'articles et IF moyen par pays

Il s'agit des références ci-dessous :

- *Childhood Separation Anxiety Disorder in Patients with Adult Anxiety Disorders* (Lipsitz et al., 1994, USA) : une étude épidémiologique observationnelle transversale rétrospective américaine.
- *Prevalence and Correlates of Estimated DSM-IV Child and Adult Separation Anxiety Disorder in the National Comorbidity Survey Replication* (Shear et al., 2006, USA) : une étude épidémiologique observationnelle transversale américaine de grande envergure.
- *The Separation Anxiety Hypothesis of Panic Disorder Revisited: A Meta-Analysis* (Kossowsky et al., 2013, Suisse) : une méta-analyse conduite par une équipe suisse.
- *Childhood Separation Anxiety and the Pathogenesis and Treatment of Adult Anxiety* (Milrod et al., 2014, USA) : une revue non systématique de la littérature menée par une équipe américaine.

- *Pediatric-Onset and Adult-Onset Separation Anxiety Disorder Across Countries in the World Mental Health Survey* (Silove et al., 2015, Australie): une étude épidémiologique observationnelle transversale australienne.

Concernant les références françaises, les facteurs d'impact sont globalement faibles, à l'exception d'une publication dans une revue atteignant 7.2.

IV. Synthèse narrative

L'analyse des articles inclus dans cette revue a permis de dégager plusieurs grands axes thématiques permettant d'éclairer le trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte sous ses multiples facettes. Après avoir retracé son évolution conceptuelle et sa reconnaissance progressive en tant qu'entité nosographique distincte, nous examinerons sa prévalence et ses caractéristiques épidémiologiques. Puis, nous aborderons les pistes physiopathologiques actuelles, les caractéristiques cliniques, ainsi que les comorbidités qui lui sont fréquemment associées. Nous nous intéresserons ensuite à son retentissement fonctionnel, aux outils permettant de l'évaluer et aux enjeux liés à sa prise en charge thérapeutique. Enfin, nous terminerons avec les éléments expliquant la sous-identification persistante de ce trouble en pratique clinique.

a. Evolution du concept d'anxiété de séparation chez le sujet adulte

À travers la littérature, plusieurs hypothèses ont été formulées au fil du temps pour tenter de comprendre la genèse de l'anxiété de séparation à l'âge adulte. Parmi celles-ci figurent l'hypothèse d'un lien avec le trouble panique, l'hypothèse d'une vulnérabilité plus large aux troubles anxieux, l'hypothèse de la continuité entre l'anxiété de séparation infantile et adulte et enfin, l'hypothèse d'une entité clinique distincte pouvant apparaître à l'âge adulte. L'anxiété de séparation a, quant à elle, été interprétée sous différents angles théoriques : psychanalytique, évolutionniste et cognitivo-comportemental, chacune offrant une perspective unique sur ce trouble.

i. Approches théoriques fondamentales de l'angoisse de séparation

Schématiquement, l'angoisse de séparation peut être envisagée sous différents angles. D'un point de vue psychanalytique, elle naît d'une lutte intérieure entre le besoin d'indépendance et la peur d'être abandonné. La théorie évolutionniste de l'attachement de Bowlby met en avant l'angoisse de séparation lors de la séparation avec la mère comme un mécanisme adaptatif de survie pour l'enfant : elle fait partie du développement psychomoteur normal. Dans l'approche cognitivo-comportementale, la séparation est interprétée de façon erronée comme une menace majeure, à l'origine de comportements d'évitement (16).

ii. Hypothèse de l'anxiété de séparation-trouble panique

Cette première hypothèse tentant d'expliquer l'anxiété de séparation a été décrite dans les années 1980. La littérature mettait en lumière l'idée d'une association entre l'anxiété de séparation infantile et le développement ultérieur d'un trouble panique avec agoraphobie chez l'adulte. L'hypothèse de l'anxiété de séparation-trouble panique suggérait que le trouble d'anxiété de séparation infantile pourrait constituer un facteur de risque spécifique du trouble panique chez l'adulte. Par exemple, Gittelman et Klein (1984) ont observé une association significative entre l'anxiété de séparation et l'agoraphobie chez les femmes. Les patients souffrant de trouble panique ou d'agoraphobie avaient des antécédents d'anxiété de séparation durant l'enfance plus fréquents (26 %) que les témoins (4 %) et un début plus précoce des symptômes. Cela suggérait que l'anxiété de séparation pourrait être un précurseur développemental du trouble panique (28).

Selon cette approche, l'agoraphobie était perçue comme une manifestation atténuée de l'anxiété de séparation, traduisant une stratégie plus élaborée des adultes pour gérer leurs angoisses liées à leur figure d'attachement (29). Ceci a été soutenu par des études sur les jumeaux (suggérant une vulnérabilité génétique commune au trouble d'anxiété de séparation durant l'enfance et aux attaques de panique à l'âge adulte (30)), et des recherches neurophysiologiques (montrant une réponse analogue à l'inhalation de CO₂ chez les adultes présentant un trouble panique avec agoraphobie et les enfants souffrant d'anxiété de séparation (31)). Ainsi, le diagnostic d'un trouble d'anxiété de séparation distinct chez l'adulte a longtemps suscité des réserves parmi les cliniciens.

iii. Hypothèse de la vulnérabilité aux troubles anxieux

Cependant, parallèlement à la première hypothèse, d'autres auteurs ont démontré, que l'anxiété de séparation précoce n'est présente que chez 40 à 50 % des patients adultes avec trouble panique-agoraphobie (32). Ainsi, certains chercheurs ont suggéré que l'anxiété de séparation infantile ne serait pas exclusivement liée au trouble panique-agoraphobie et ont émis l'hypothèse que le trouble d'anxiété de séparation durant l'enfance puisse constituer un facteur de vulnérabilité plus global pour d'autres troubles anxieux sévères de l'adulte (33–35). Il s'agirait d'un continuum développemental entre l'anxiété de séparation juvénile et les troubles dépressifs et anxieux de l'adulte.

iv. Hypothèse de la continuité

À la fin des années 1990, une troisième hypothèse a émergé. Selon Manicavasagar et Silove, le trouble d'anxiété de séparation juvénile pourrait persister sous une forme adulte du trouble. À travers la description de cas cliniques, ils ont

montré que les symptômes seraient similaires, bien que légèrement modifiés par la maturation liée à l'avancée en âge (36). Par exemple, tandis que les enfants refusent d'aller à l'école, les adultes craignent de quitter leur domicile pour aller travailler et les figures d'attachement ne se limiteraient plus aux parents.

Dans une première étude quantitative menée auprès de 36 répondants, ils ont montré que la majorité des personnes présentant une anxiété de séparation à l'âge adulte rapportaient des niveaux élevés d'anxiété de séparation infantile, ce qui suggère une continuité développementale de cette forme d'anxiété. Les personnes avaient fréquemment reçu des diagnostics de trouble panique, d'agoraphobie ou de dépression majeure, mais aucun d'entre eux n'avait été diagnostiqué avec un trouble d'anxiété de séparation. Tous mentionnaient que les traitements n'avaient pas été efficaces (37).

En 2000, une autre étude, en clinique d'anxiété, a appuyé cette trajectoire développementale : le niveau d'anxiété de séparation dans l'enfance était plus élevé chez les patients adultes ayant un trouble d'anxiété de séparation que chez les autres patients anxieux (38).

Un autre article datant de 2002 sur 72 répondants a révélé que les sujets ayant un antécédent de TAS juvénile avaient presque huit fois plus de risque de développer un TAS à l'âge adulte (OR 7,8 ; IC [2,8-21,4]) (39).

À cette époque, le trouble d'anxiété de séparation n'était pas encore perçu comme pouvant émerger de manière primaire à l'âge adulte. Toutefois, ces premières études suggérant une continuité entre le trouble de l'enfance et celui de l'adulte ont ouvert la voie à une révision progressive des conceptions. Ces recherches ont

contribué à l'acceptation de l'idée selon laquelle ce trouble pouvait, à la fois, concerner les adultes et se manifester pour la première fois chez eux.

v. Hypothèse d'une apparition de novo chez l'adulte du trouble d'anxiété de séparation

Il a fallu attendre encore quelques années pour que l'idée d'une première apparition du trouble à l'âge adulte, sans antécédent pédiatrique, émerge dans la littérature. L'un des tournants majeurs fut la grande étude de prévalence conduite par Shear et al. en 2006, qui a rapporté une primo-apparition du trouble à l'âge adulte dans 77,5 % des cas touchant les adultes (40).

L'hypothèse d'une disparition soudaine des symptômes du trouble d'anxiété de séparation infantile lors du passage à l'âge adulte paraît artificielle. Manicavasagar et Silove ont illustré cette idée en évoquant un effet « *Cendrillon* », soulignant l'absurdité d'un scénario où, comme dans un conte de fées, « *au douzième coup de minuit, le jour du 18^e anniversaire d'un jeune, les symptômes du TAS devraient soudainement disparaître ou se transformer en un autre trouble* » (Manicavasagar & Silove, [2013]) (41).

Finalement, à ce jour, les hypothèses les plus largement admises concernant l'anxiété de séparation à l'âge adulte sont celles de la continuité, où le trouble persiste depuis l'enfance, et de l'apparition de novo, avec une manifestation du trouble pour la première fois à l'âge adulte. Bien que l'opposition entre l'anxiété de séparation en tant que facteur de risque spécifique du trouble panique et en tant que facteur de vulnérabilité plus large aux troubles psychiatriques puisse encore parfois subsister dans la littérature, la majorité des auteurs s'accordent plutôt sur un modèle de vulnérabilité globale.

b. Reconnaissance nosographique du TAS

Le Trouble d'Anxiété de Séparation a été considéré comme un trouble anxieux spécifique à l'enfant et à l'adolescent jusqu'en 2013. Jusqu'à récemment, le diagnostic chez l'adulte n'existait pas dans les systèmes de classification internationaux que sont le DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association) et la CIM (Classification internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé).

Dans les premières versions du DSM (1952 et 1968), les troubles anxieux étaient abordés sans distinction franche entre l'adulte et l'enfant. Décrit dès 1956, le trouble de l'angoisse de séparation n'a pourtant été reconnu comme une entité clinique distincte de la phobie scolaire qu'à la publication du DSM-III en 1980, exclusivement chez l'enfant. Dans le prolongement de celui-ci, le DSM-IV en 1994 a continué de classer le trouble d'anxiété de séparation parmi les troubles de l'enfance.

Dans le DSM-IV-TR, publié en 2000, le trouble d'anxiété de séparation était toujours catégorisé parmi les troubles anxieux de l'enfant. Il ne pouvait être diagnostiqué chez l'adulte que de façon rétrospective, sous réserve qu'une apparition avant l'âge de 18 ans soit démontrée (42). Il était le seul trouble anxieux à être classé sous l'étiquette « troubles généralement diagnostiqués dans l'enfance, l'enfance ou l'adolescence ». De plus, il y était précisé qu'une apparition tardive à l'adolescence était rare, renforçant ainsi l'aspect pédiatrique du trouble. Les classifications nosographiques de l'époque excluaient la possibilité d'une première apparition à l'âge adulte. Cette version reconnaissait donc la possibilité d'une persistance à l'âge adulte, mais de façon anecdotique.

C'est avec la publication du DSM-V en 2013 que le trouble d'anxiété de séparation a été reconnu comme pouvant pleinement affecter les adultes, avec des critères mieux adaptés aux manifestations du trouble à l'âge adulte. Le DSM-V marque un tournant majeur en formalisant la reconnaissance du trouble chez l'adulte. En supprimant ce critère d'âge d'apparition, le DSM-V a inclus le TAS dans la section des troubles anxieux aux côtés du trouble d'anxiété généralisée, de la phobie sociale ou encore du trouble panique. Il nécessite une durée d'évolution de plus de six mois chez l'adulte (22). Les chiffres de prévalence particulièrement élevés ont conduit à l'intégration du TAS parmi les troubles anxieux, dans l'espoir de favoriser le développement de nouvelles recherches.

A l'instar du DSM-V, la dernière mise à jour de la CIM-11, publiée en 2022 inclut pour la première fois le trouble d'anxiété de séparation parmi les troubles anxieux, sous le code 6B05. Dans la version précédente, la CIM-10 de 1992, le TAS faisait partie des troubles ne survenant que durant l'enfance (43). Ces révisions des principales classifications diagnostiques illustrent l'évolution de la nosographie du trouble d'anxiété de séparation, tendant vers une reconnaissance de ce dernier comme pouvant se manifester à tout âge de la vie.

Le TAS est longtemps resté cloisonné à la sphère pédopsychiatrique, mais une équipe australienne de l'Université de New South Wales a particulièrement œuvré à la reconnaissance du trouble chez l'adulte à partir des années 1990, ce qui a contribué à son intégration dans le DSM-V.

c. Epidémiologie du TAS chez l'adulte

i. Prévalence

La littérature montre que la prévalence du trouble d'anxiété de séparation est élevée (44).

1. *En population générale*

En 2006, l'enquête NCS-R menée auprès de la population générale américaine a estimé la prévalence à vie du trouble d'anxiété de séparation chez les adultes à 6,6 %, tandis que sa prévalence sur une période de douze mois atteignait 1,9 % (40). Puis, en 2015, une étude internationale analysant les données de l'OMS a montré une prévalence en population générale de 4,8 %, dans un échantillon de presque 39 000 personnes issues de dix-huit pays (25). Cette fréquence serait plus élevée dans les pays à faible revenu (5,5 %) qu'à revenu élevé (4,7 %). Le TAS était plus fréquent chez les femmes (5,6 %) comparativement aux hommes (4 %). Dans cette même étude, on retrouvait une prévalence de 3,5 % en France, faisant du TAS un trouble d'allure courante et un facteur de risque de nombreux autres troubles mentaux.

2. *Dans des échantillons cliniques*

En population clinique, des taux notablement plus élevés ont été constatés. La fréquence estimée varie entre 20 % et 70 % dans différentes populations de patients adultes souffrant de troubles psychiatriques. Ce trouble pourrait également être particulièrement répandu en période périnatale. Voici quelques exemples :

- 40 % des 70 patients souffrant de trouble panique ou d'anxiété généralisée (38).
- 24 % des patients ayant un TSPT en lien avec la guerre (45).
- 23 % des 520 patients d'une clinique d'anxiété (46).
- 42,4 % des 508 patients adultes souffrant de troubles de l'humeur et anxieux (47).

- 43 % des 454 patients présentant des troubles anxieux et de l'humeur (48).
- 49,5 % des 141 patients ambulatoires atteints de trouble panique (49).
- 27,2 % des 955 patients atteints de trouble obsessionnel-compulsif (50).
- 53,2 % des 235 sujets atteints de trouble panique (51).
- 68,9 % chez des 151 patients souffrant de deuil compliqué (52).
- 53,3 % des patients atteints de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et 41 % des patients ayant un épisode dépressif caractérisé (53).
- 24,5 % des femmes consultant en clinique prénatale (44,54).

Ces chiffres en population clinique rendent compte d'une grande comorbidité entre le TAS et les autres troubles psychiatriques. La relation entre le TAS et les comorbidités sera détaillée dans une section dédiée (g. Comorbidités).

3. Cas particulier de la grossesse

La grossesse est un processus physiologique à l'origine de nombreux changements psychosociaux et physiologiques. Il est établi que la grossesse représente une période à risque pour l'apparition ou l'intensification des troubles anxieux préexistants. Ainsi, la grossesse pourrait constituer une période à risque pour l'émergence du trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte, en raison du stress significatif qu'elle engendre. Sevil Degirmenci et al. ont mené une étude sur 310 femmes enceintes turques pour évaluer la fréquence du TAS chez les femmes enceintes et sa relation avec l'intolérance à l'incertitude. Dans cet échantillon la prévalence du TAS chez les femmes enceintes était de 56,2 % (55).

Ce taux est plus élevé que ce qui a été précédemment constaté dans la littérature, notamment australienne. L'anxiété de séparation chez l'adulte concernait en 2012 24,5 % des femmes enceintes consultant en clinique prénatale pendant la période périnatale et 26 % en période postnatale, à trois mois post-partum. Aussi, en

2015, parmi 83 femmes primipares ayant un nourrisson agité, 19,3 % d'entre elles souffraient de trouble d'anxiété de séparation et présentaient une fréquence accrue de dépression et de trouble anxieux concomitant. Le TAS était associé à un comportement agité du nourrisson, soulignant l'importance de repérer ces difficultés dès les premières étapes de la parentalité (54). Quoi qu'il en soit, le TAS semble concerner un nombre conséquent de femmes enceintes.

Dans notre étude turque (55), Sevil Degirmenci et al. ont montré un score moyen sur l'échelle d'anxiété de séparation au troisième trimestre significativement plus élevé qu'au deuxième trimestre ($p < 0,05$). L'âge moyen des femmes enceintes souffrant d'anxiété de séparation à l'âge adulte était plus jeune que celui des femmes enceintes sans anxiété de séparation ($p < 0,01$). Aucune différence significative n'a été détectée pour les autres variables sociodémographiques. Cela montre l'importance d'être d'autant plus vigilant lors du suivi de femmes enceintes jeunes ou en fin de grossesse.

Par ailleurs, aucune association n'a été mise en évidence entre le nombre de grossesses et la prévalence du trouble d'anxiété de séparation. Ce résultat est cohérent avec les constatations de Silove et al. (25). Cependant, une étude antérieure avait mis en évidence que la première grossesse pourrait constituer un facteur prédictif du trouble d'anxiété de séparation. Les mères enceintes pour la première fois avaient 2,16 fois plus de chances d'être dépistées comme présentant de l'anxiété de séparation par rapport à celles enceintes de leur deuxième enfant ou plus (56).

Enfin, les femmes enceintes souffrant de trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte ont montré des scores significativement plus élevés sur l'IUS-12, l'échelle mesurant l'intolérance à l'incertitude, et ses deux sous-échelles d'anxiété prospective (inquiétudes face aux événements futurs incertains) et d'anxiété inhibitrice (tendance

à éviter ou être paralysé par l'incertitude). L'intolérance à l'incertitude est définie dans cette étude comme une tendance à interpréter négativement les événements incertains. Il s'agit d'une difficulté à supporter l'imprévisibilité des événements. Autrement dit, plus une femme enceinte présente une anxiété de séparation marquée, plus elle a tendance à mal tolérer l'incertitude et à développer des inquiétudes face à l'avenir. Les traitements cognitivo-comportementaux pourraient peut-être envisager d'inclure l'intolérance à l'incertitude dans le traitement du TAS.

ii. Age de début des troubles

De nombreux auteurs ont enrichi la littérature scientifique permettant d'affirmer aujourd'hui que le trouble d'anxiété de séparation de l'adulte peut soit apparaître pour la première fois à l'âge adulte (38,57), soit s'inscrire dans la continuité du trouble vécu dans l'enfance (38,42).

Concernant la persistance du trouble depuis sa forme juvénile, un aspect crucial à souligner est que, dans environ un tiers des cas, le trouble d'anxiété de séparation infantile persiste à l'âge adulte, entraînant une souffrance significative et des répercussions sur la vie sociale et professionnelle (40). Cela met en lumière l'importance de l'identification précoce et de la prise en charge du trouble dès l'enfance.

Concernant le développement après 18 ans, plusieurs études épidémiologiques montrent des résultats variés :

- Dans l'étude américaine NCS-R, 77,5 % des cas de trouble d'anxiété de séparation adulte ont connu leur premier épisode à l'âge adulte (40).
- Dans une autre étude épidémiologique de grande envergure, impliquant dix-huit pays, le début après l'âge de 18 ans concernait 43,1 % des cas. Autrement dit,

dans cette étude, entre un tiers et la moitié des cas adultes concernent une primo-manifestation après 18 ans (25).

- Dans un essai randomisé de 2017 sur 24 patients TAS, 62 % déclarait un début des troubles à l'âge adulte avec le conjoint comme figure d'attachement centrale dans 42 % des cas (58).
- Dans l'étude de Elbay et al. en 2021, les trois-quarts des 41 patients TAS adultes avaient développé les symptômes à l'âge adulte (53).
- Dans l'échantillon de 83 femmes primipares ayant un nourrisson agité, 37,5 % ont rapporté un début à l'âge adulte (54).

Même si les chiffres varient, force est de constater que les symptômes surgissent couramment pour la première fois à l'âge adulte. Ce phénomène met en évidence la nécessité d'un changement de paradigme, largement soutenu par les études citées précédemment, afin que les cliniciens soient davantage sensibilisés à l'identification et au traitement de ce trouble, au-delà de la seule sphère pédopsychiatrique.

L'étude de grande ampleur de Silove et al. en 2015 a confirmé que le trouble d'anxiété de séparation pouvait apparaître à tout âge, y compris jusqu'à un âge avancé. En effet, environ 10 % des patients développaient un TAS après l'âge de 40 ans (25). D'autres travaux évoquent même un taux de 6 % chez des sujets âgés de 60 ans ou plus avec des symptômes similaires à ceux observés chez les jeunes adultes (44). L'apparition tardive du TAS chez l'adulte pourrait ainsi refléter l'expression clinique différée d'une vulnérabilité sous-jacente, activée par des événements de vie marquants (42).

Bien que l'apparition du trouble puisse se produire à tout âge, la majorité des cas débute précocement dans la vingtaine (40,47). Cet âge d'apparition pourrait

s'expliquer culturellement par les exigences à quitter le domicile parental pour les études, l'entrée dans le monde du travail, ou encore le mariage par exemple (8). De plus, cette apparition précocement dans la vie d'adulte, pourrait faire le lit d'autres formes d'anxiété pathologique, expliquant la haute comorbidité avec les troubles anxieux (41).

iii. Sex-ratio

Une distinction selon le genre semble être observée dans le trouble d'anxiété de séparation. La majorité des études indiquent une prévalence plus élevée chez les femmes (8,25,46,49), avec des taux significativement supérieurs dans de nombreux pays, comme en témoigne une prévalence de 5,6 % chez les femmes contre 4,0 % chez les hommes (25).

Des données de 1995 sur les jumeaux ont suggéré une hérédité plus forte chez les femmes. Chez les hommes, en revanche, la génétique semble ne jouer quasiment aucun rôle, et le trouble est davantage dépendant des facteurs environnementaux tels que la surprotection maternelle, l'absence du père, ou encore le divorce parental. Selon les auteurs, une explication évolutionniste pourrait être avancée pour ces différences : dans les sociétés anciennes, l'anxiété de séparation aurait aidé les femmes à protéger leurs enfants et à garantir la cohésion sociale, tandis que les hommes, ayant des rôles sociaux différents, auraient dû se détacher plus facilement du groupe pour chasser et guerroyer (59).

Durant l'enfance, le trouble d'anxiété de séparation est plus fréquent chez les filles, avec un taux presque deux fois plus élevé que chez les garçons. Toutefois, cette prédominance féminine semble moins marquée à l'âge adulte, bien que les femmes

semblent être plus symptomatiques que les hommes (25,40). La littérature propose plusieurs grilles de lecture pour ces résultats :

- D'une part, les symptômes du TAS infantile pourraient persister davantage chez les filles, tandis que les hommes seraient plus enclins à développer un TAS à début tardif (40,42). En effet, certains travaux suggèrent que les hommes sont plus susceptibles de déclarer un début du trouble à l'âge adulte, ce qui pourrait expliquer le sex-ratio plus équilibré à l'âge adulte (OR : 1,4) (40). Une étude sur les symptômes précoces du TAS chez l'adulte a d'ailleurs montré des scores élevés uniquement chez les femmes (46).
- D'autre part, en raison d'un biais de rappel, les femmes adultes pourraient être plus susceptibles que les hommes de se souvenir des symptômes de TAS éprouvés durant l'enfance et de les relater à des professionnels de santé (57).

iv. Facteurs de risque

Plusieurs articles se sont intéressés aux facteurs pouvant favoriser l'apparition du trouble d'anxiété de séparation (8,25,42). Les facteurs psychosociaux influent sur le risque d'apparition d'un trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte. Selon l'étude internationale menée par Silove et al., ces facteurs de risque sont relativement similaires, quel que soit l'âge de début du trouble - enfance, adolescence ou âge adulte - et ne variaient pas significativement selon le niveau de revenu des pays étudiés (25).

Ces facteurs de risque sont :

1) Le sexe féminin

Le sexe féminin est reconnu de façon assez consensuelle dans la littérature comme un facteur de risque majeur de TAS (25,40,55).

2) Les évènements traumatiques

L'exposition à des événements traumatiques au cours de la vie pourrait avoir comme conséquence l'émergence d'une anxiété de séparation (25,60).

3) Les facteurs de stress actuels

Les adversités actuelles et les expériences de vie stressantes semblent jouer un rôle de déclencheur (8). Des facteurs tels que :

- La perte d'un proche (42).
- L'éloignement géographique de la famille (8).
- Une première naissance (8).
- La première relation amoureuse (8).
- Le divorce (8,37,40) : dans une étude, le statut marital divorcé était associé à une augmentation du risque de TAS de 1,6 chez l'adulte (25).
- Le décès d'un proche (8,37,42) : la crainte de séparations ultérieures pourrait être amplifiée chez certains individus endeuillés, la perte d'un être cher agissant comme un déclencheur de l'anxiété de séparation (61).
- Le faible statut socio-économique (40).

4) Les éléments d'adversité dans l'enfance

Les adversités précoces durant l'enfance peuvent être à l'origine du développement de distorsions cognitives favorisant l'émergence du TAS chez l'adulte.

Des difficultés précoces telles que :

- La séparation du couple parental ou des difficultés conjugales (37,42).
- Les changements itératifs d'établissement scolaire (37).
- Un faible niveau d'éducation, inférieur à 12 ans (25,40,42,55) a été trouvé pour augmenter les risques de survenue d'un TAS adulte de 1,9 à 2,3 fois (40).

- Les expériences traumatiques infantiles et un environnement familial dysfonctionnel sont considérés comme des facteurs clés dans le développement des distorsions cognitives, favorisant à leur tour l'émergence d'une anxiété de séparation chez l'adulte (62). Nous avons pris le soin de détailler ces deux points ci-dessous :

Expériences traumatiques infantiles

Une étude transversale menée sur 366 étudiants turques en 2023 a mis en évidence une relation positive et significative entre le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte et les abus sexuels infantiles. Ces traumatismes sexuels infantiles favoriseraient l'émergence de pensées automatiques dysfonctionnelles, telles que le sentiment d'impuissance et la vision dangereuse de la vie. Ces dernières permettant de comprendre que la séparation avec les proches soit perçue comme une situation dangereuse, source d'insécurité. L'individu se croyant menacé et en incapacité de gérer la potentielle séparation d'avec sa figure d'attachement développerait une anxiété de séparation (63).

Influence des styles parentaux

Certains styles parentaux inadaptés ne satisfont pas les besoins de l'enfant pendant ses premières années, ce qui peut favoriser l'émergence de croyances négatives erronées sur soi et les autres qui entravent la formation de relations saines à l'âge adulte. Les résultats d'une étude réalisée en Turquie sur 444 étudiants universitaires d'une moyenne d'âge de 21 ans suggèrent que certains styles parentaux pourraient influencer à la hausse le niveau d'anxiété de séparation à l'âge adulte (62):

- Un style paternel surprotecteur/anxieux. Ceci est cohérent avec les résultats antérieurs de la littérature. Une étude de 1995 avait déjà montré un lien entre la

surprotection maternelle et l'anxiété de séparation dans l'enfance (59). Puis Manicavasagar et al. avaient suggéré en 1999 un lien entre le style maternel surprotecteur et l'anxiété de séparation à l'âge adulte (64). Ici l'étude montre que la perception d'un père surprotecteur peut être un facteur de risque pour l'anxiété de séparation à l'âge adulte.

- Un style paternel exploitant/abusif.
- Un style maternel trop permissif. L'absence de limites engendre des effets négatifs comparables à ceux observés avec les styles parentaux trop stricts.

En revanche, la perception d'un père contrôlant/modelant était liée à une réduction de l'anxiété de séparation adulte. Deux explications contradictoires étaient discutées dans l'article. Dans une société collectiviste comme la Turquie, ce style paternel peut être interprété comme une forme d'attention envers l'enfant. Toutefois, une autre vision possible serait qu'un père oppressant engendre des conflits avec l'enfant, ce qui faciliterait la séparation d'une certaine façon.

Les distorsions cognitives interpersonnelles, notamment les attentes irréalistes en matière de relations, expliquaient en grande partie ce lien entre styles parentaux et TAS. La perception de certains styles parentaux pourrait rendre les individus plus enclins à adopter certaines distorsions cognitives, exacerbant ainsi leur anxiété dans leurs relations interpersonnelles adultes, les amenant à se sentir incapables de fonctionner seuls en l'absence d'une personne de référence.

Kohlhoff et al. ont fait un constat similaire sur 83 primipares faisant face à un nourrisson agité. La gravité des symptômes d'anxiété de séparation à l'âge adulte était fortement influencée par des expériences parentales aversives subies dans l'enfance (54). En résumé, les styles parentaux et les distorsions cognitives interpersonnelles seraient des prédicteurs de l'anxiété de séparation chez les adultes.

5) Le style d'attachement

Selon la théorie de l'attachement de Bowlby, les enfants présentant un attachement insécuré seraient plus vulnérables au développement d'une anxiété de séparation, tandis que ceux avec un attachement sécurisé seraient moins susceptibles de manifester des comportements anxieux envers leurs figures d'attachement (44).

En cherchant dans la littérature, on trouve des données concordantes avec cette théorie de l'attachement. Par exemple parmi 83 mères primipares ayant un nourrisson agité, celles atteintes de TAS étaient plus souvent caractérisées par un style d'attachement adulte insécuré (54). Certains auteurs avancent que le type d'attachement anxieux est souvent associé au TAS de l'adulte (65). Pini et al. trouvent également une association entre le TAS et le style d'attachement anxieux. Toutefois cette relation n'est pas forte et surtout, le trouble de l'anxiété de séparation survient également dans un contexte d'attachement sécurisé : tous les sujets TAS ne souffrent pas d'attachement insécuré (49). Ainsi, le style d'attachement insécuré constitue un facteur de risque du TAS, mais, à lui seul il ne suffit pas à provoquer le trouble, et son absence n'exclut pas pour autant la possibilité qu'il se développe ultérieurement.

6) Les antécédents parentaux de TAS

Comment l'anxiété de séparation se manifeste au sein des familles ? La première, et l'une des seules études sur l'anxiété de séparation au sein des familles menée en 2001 suggère que l'association entre l'anxiété de séparation des adultes et l'anxiété de séparation des enfants est forte et hautement spécifique. Parmi les enfants diagnostiqués avec un trouble d'anxiété de séparation juvénile, 63 % avaient au moins un parent présentant la forme adulte de ce trouble (OR = 11,1 ; $p < 0,001$). Autrement dit, les enfants diagnostiqués avec un trouble d'anxiété de séparation infantile avaient 11 fois plus de risques d'avoir un parent souffrant de la variante adulte. Aucun autre

trouble anxieux ou dépressif parental n'était associé au trouble d'anxiété de séparation juvénile chez les enfants, suggérant une forte spécificité. Ainsi, il existerait une agrégation familiale de l'anxiété de séparation. Cependant, on note que cette étude utilisait un petit échantillon de 54 dyades parent-enfant (66).

Une étude longitudinale plus récente en 2023 dans un grand échantillon communautaire américain de 515 enfants et leurs parents a exploré les liens entre l'anxiété de séparation chez les parents et les troubles internalisés chez les enfants (67). Les enfants ont été évalués à 9 et 12 ans. Les résultats montrent que l'anxiété de séparation parentale est associée aux troubles de leurs enfants, notamment l'anxiété de séparation infantile mais aussi d'autres troubles anxieux ou dépressifs. L'anxiété de séparation des parents apparaît donc comme un facteur de risque, non spécifique, pour la psychopathologie des enfants. La transmission de ce risque pourrait être tant génétique qu'environnementale. La relation entre l'anxiété de séparation parentale et les troubles infantiles pourrait s'expliquer en partie par le fait que les parents modélisent les séparations comme des situations menaçantes ou dangereuses, ce qui est cohérent avec ce que nous avons vu précédemment avec les distorsions cognitives.

En somme, des antécédents parentaux d'anxiété de séparation, une attitude parentale surprotectrice ou trop permissive, un attachement insécurisé, des adversités précoces, des événements de vie stressants, l'exposition à des événements traumatiques et le sexe féminin seraient autant de facteurs de risque qui prédisposent à l'émergence du trouble d'anxiété de séparation.

d. Eléments physiopathologiques sous-jacents

Jusqu'à présent, les données sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'anxiété de séparation chez l'adulte demeurent lacunaires et parcellaires (68). Les dysfonctionnements des systèmes de l'ocytocine ou des circuits de la peur semblent être des pistes à explorer.

i. Eléments de neuroimagerie

A l'aide de méthodes de neuroimagerie, Redlich et al. (2015) ont cherché à identifier des marqueurs d'anxiété de séparation. Ils ont montré sur plus de 300 participants que les individus ayant un niveau élevé d'anxiété de séparation présentaient (68) :

- Des anomalies structurelles notamment avec une augmentation du volume de matière grise de l'amygdale.
- Des anomalies fonctionnelles avec une hyper-réactivité de l'amygdale droite aux visages négatifs et une connectivité significativement accrue entre l'amygdale et certaines régions cérébrales (régions préfrontales somatosensorielles et occipitales visuelles) à l'origine d'une attention exacerbée aux signaux de danger.

L'hypothèse explicative avancée par les auteurs serait que les personnes souffrant d'anxiété de séparation sont très sensibles à ces expressions faciales négatives qui pourraient représenter une menace de séparation à venir (68).

Chen et al. vont dans le même sens. Ils rapportent le cas clinique d'une patiente ayant développé un trouble d'anxiété de séparation dans un contexte d'astrocytome de l'amygdale droite. Cette tumeur a entraîné une hyperactivité anormale de l'amygdale, à l'origine d'une anxiété anticipatoire marquée notamment lors des

séparations. La symptomatologie était réversible après la résection chirurgicale de la tumeur. Ce cas clinique suggère lui aussi l'implication de l'amygdale comme substrat neurobiologique sous-jacent dans la genèse des symptômes d'anxiété de séparation. Par ailleurs, il rappelle l'importance d'une approche clinique globale du patient, incluant une exploration neurologique en cas de TAS d'apparition tardive ou ayant une présentation clinique atypique (69).

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution et réitérés, mais soulèvent la piste de différences dans les circuits neuronaux associés à la peur (amygdale notamment) comme facteur de risque de développement du TAS.

ii. Corrélats neurobiologiques et biomarqueurs

Peu d'études ont cherché à identifier une éventuelle base biologique des symptômes d'anxiété de séparation chez l'adulte.

1. Récepteur périphérique des benzodiazépines

La TSPO, ou récepteur périphérique des benzodiazépines (PBR), est une protéine membranaire de 18 kDa permettant le transport du cholestérol à l'intérieur des mitochondries pour qu'il soit transformé en prégnénolone. Dans les cellules gliales, il s'agit de la première étape pour la production des neurostéroïdes, impliqués dans les mécanismes de l'anxiété par une modulation du système GABAergique.

Grâce à des radio ligands, Pini et al. en 2005 ont montré une densité significativement plus faible du récepteur périphérique des benzodiazépines dans les plaquettes (plus accessibles que les cellules gliales) de patients atteints d'anxiété de séparation (70). Il y avait une corrélation négative : plus la densité des récepteurs PBR était faible, plus les symptômes de l'anxiété de séparation étaient graves. Cette baisse de densité de TSPO plaquettaire a été mise en évidence à plusieurs reprises chez des

patients souffrant de trouble panique (70), de dépression (71) ou de trouble bipolaire (72). A chaque fois, elle était spécifiquement liée à la présence et la sévérité de l'anxiété de séparation, indépendamment du diagnostic principal. Cela suggère que l'expression de ces récepteurs pourrait être un marqueur biologique potentiellement utile au diagnostic ou au suivi des patients TAS.

Puis, Costa et al. en 2009 (73) ont trouvé une variation génétique dans le gène codant la TSPO qui pourrait influencer la biosynthèse des neurostéroïdes : le polymorphisme nucléotidique SNP 439G > A. Les résultats suggèrent que les patients avec anxiété de séparation sont plus susceptibles de posséder cette variante génétique en comparaison avec les témoins. En position 439 de la séquence ADN du gène TSPO, une guanine est remplacée par une adénine ce qui est à l'origine du remplacement dans la protéine de l'alanine à la position 147 par une thréonine, modifiant son domaine de fixation du cholestérol. Ceci peut impacter son fonctionnement et gêner la synthèse des neurostéroïdes, contribuant potentiellement au développement du trouble d'anxiété de séparation.

Une étude plus récente (65) a validé le résultat précédent selon lequel le variant thréonine en position 147 est surreprésenté chez les patients TAS. Cependant deux cas de figures ont été identifiés chez les patients ayant un trouble d'anxiété de séparation :

- Ceux avec la substitution, ayant une thréonine en position 147, présentent une TSPO en densité normale mais altérée dans son domaine de fixation avec une réduction de production de prégnénolone (premier métabolite des neurostéroïdes). C'est le cas le plus fréquent.
- Ceux sans la substitution, ayant une alanine en position 147, expriment de faibles niveaux de TSPO ce qui compromet la production de prégnénolone.

Ceci pourrait avoir des implications cliniques avec des thérapeutiques ciblant le TSPO afin d'augmenter la production de prégénolone et bénéficier d'effets anxiolytiques.

2. Arythmie sinusale respiratoire

L'arythmie sinusale respiratoire est proposée par certains auteurs comme un potentiel biomarqueur à explorer. Elle correspond à une variation naturelle du rythme cardiaque en fonction de la respiration, commandée par le système nerveux parasympathique. Des niveaux plus faibles d'ASR au repos montrent une réponse moins efficace au stress et se retrouvent dans la dépression et les troubles anxieux (74). Cependant à ce jour aucune étude n'a exploré cette hypothèse.

3. Hypersensibilité au dioxyde de carbone inhalé

Des pistes comme l'hypersensibilité au dioxyde de carbone inhalé ou l'influence potentielle de l'ocytocine, ouvrent de nouvelles perspectives et encouragent à poursuivre les investigations (44). Les patients souffrant d'anxiété de séparation présentent une hypersensibilité au dioxyde de carbone inhalé, similaire au trouble panique, nourrissant l'idée d'une physiopathologie commune (31) (cf. la section Hypothèse de l'anxiété de séparation-trouble panique).

4. Système oxytocinergique

Une autre piste concerne le rôle potentiel du système de l'ocytocine (75). Certains articles énoncent les niveaux périphériques d'ocytocine et le polymorphisme du récepteur de l'ocytocine rs53576 comme des biomarqueurs potentiels (74).

a. Niveaux circulants d'ocytocine

Cette neurohormone hypothalamique est impliquée dans l'attachement, la constitution de liens sociaux et amoureux, l'établissement d'un lien de confiance

(notamment dans l'interaction mère-bébé lors de l'allaitement), la diminution du stress et la régulation émotionnelle (75,76). Les niveaux périphériques circulant d'ocytocine pourraient intervenir dans l'anxiété de séparation. Des patients ont participé à un essai de psychothérapie psychodynamique et ont montré une amélioration significative de leur anxiété de séparation à l'issue du traitement et une diminution marquée (de 67 %) des niveaux d'ocytocine salivaire à l'issue du traitement. La réduction des niveaux d'ocytocine n'était pas statistiquement significative ($p = 0,12$) dans cet échantillon de taille limitée (5 sujets). Ces résultats peuvent paraître paradoxaux de prime abord, l'ocytocine étant généralement associée à une réduction de l'anxiété. On pourrait donc s'attendre à ce que les niveaux d'ocytocine augmentent lorsque l'anxiété diminue, et non l'inverse. L'élévation de l'ocytocine chez les patients anxieux pourrait être une réponse compensatoire. Autrement dit, un niveau plus élevé d'ocytocine avant traitement pourrait refléter une tentative biologique de compenser une anxiété de séparation intense. Après traitement, cette compensation ne serait plus nécessaire, entraînant une diminution des niveaux d'ocytocine, elle-même corrélée à une augmentation du tonus vagal (ou la HRV variabilité de la fréquence cardiaque haute). Les patients auraient une meilleure régulation émotionnelle après le traitement et auraient moins besoin de niveaux élevés d'ocytocine pour gérer leur anxiété. Tout ceci suggère la nécessité de poursuivre les investigations. L'ocytocine pourrait représenter un biomarqueur de l'anxiété de séparation (77).

b. Polymorphisme du récepteur de l'ocytocine

Dans une première étude pilote en 2009 sur un petit nombre de sujets, des variants moléculaires dans le gène du récepteur de l'ocytocine avaient été détectés dans des régions non codantes (rs17339677 en région 3'UTR et rs34097556 en intron 2) mais les résultats n'étaient pas significatifs (76).

Par ailleurs, une autre étude a été conduite la même année par la même équipe italienne sur un plus grand échantillon. Sur une cohorte de 185 patients souffrant de troubles de l'humeur et 192 témoins sains, chez les patients souffrant de dépression majeure, des niveaux élevés d'anxiété de séparation sont associés à un polymorphisme nucléotidique simple (SNP ; rs53576) du gène du récepteur de l'ocytocine (75).

Costa et al. en 2017 ont exploré, à travers une étude cas-témoin sur 225 témoins et 188 patients dépressifs, les variations du gène codant le récepteur de l'ocytocine OXTR (SNP rs53576) et du gène codant la sous unité G β 3 des protéines G (SNP rs5443) indispensables à l'activation du récepteur de l'ocytocine (78). Le génotype combiné OXTR rs53576/G β 3 rs5443 (+/+) était significativement associé aux symptômes d'anxiété de séparation dans l'enfance (OR = 2,85 ; IC 90 % : 1,08-7,50 ; p = 0,034) et a montré une association accrue mais non significative avec l'anxiété de séparation chez l'adulte (OR = 2,20 ; IC 90 % : 0,85-5,67 ; p = 0,103). Autrement dit, les variations des gènes OXTR et G β 3 sont associées à la présence et à la sévérité de l'anxiété de séparation tant dans l'enfance qu'à l'âge adulte.

Ces résultats suggèrent que l'anxiété de séparation pourrait être influencée par des facteurs génétiques, notamment des mutations dans le système oxytocinergique.

e. Manifestations cliniques

i. Ajustements sémiologiques du trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte

Le trouble d'anxiété de séparation a été détaillé chez l'adulte pour la première fois dans les années 1990 par l'équipe du Dr Manicavasagar. Les symptômes cardinaux du TAS adulte sont, somme toute, semblables à ceux du TAS juvénile (29,36–38) :

- Une détresse importante lors de la séparation avec les figures d'attachement.
- La crainte excessive qu'un malheur n'affecte ces figures.
- L'inquiétude liée à l'anticipation de séparations futures potentielles avec les figures d'attachement et / ou le lieu sûr (domicile).
- Un évitement des situations de séparation avec les figures d'attachement, à l'origine de difficultés à quitter le domicile.
- Des symptômes proches de l'attaque de panique causés par l'anxiété de séparation.
- Des troubles du sommeil à type de cauchemars sur le thème de la séparation et des difficultés d'endormissement hors du domicile.

Cependant, avant le DSM-V, tant dans le DSM-IV que la CIM-10, la description des critères diagnostiques soulignait l'aspect juvénile du trouble d'anxiété de séparation du fait du vocabulaire utilisé et des exemples mentionnés (refus scolaire, peur du kidnapping). Cela pouvait dissuader les médecins de poser un tel diagnostic au-delà de l'enfance (36,38,57). La description sémiologique a dû être ajustée et reformulée (36,38) afin de rendre compte des modifications des symptômes liées à l'âge. Ces ajustements ont commencé à être proposés autour du début des années

2000 dans la littérature, et ont été officialisés lors de la publication du DSM-V en 2013 où les critères ont été révisés. Notamment en ce qui concerne les points suivants :

- Des possibilités plus vastes en termes de figures d'attachement, au-delà des parents : le partenaire, les enfants, les amis, les animaux de compagnie (38,42,47,49).
- Des difficultés à s'adapter aux changements tels qu'un déménagement (22).
- Des stratégies d'évitement différentes, autres que les pleurs et l'agrippement de l'enfant : éviter le travail afin de ne pas quitter le domicile, maintenir un contact rapproché avec sa figure d'attachement (par exemple en parlant de manière excessive pour allonger la durée des conversations ou en utilisant le téléphone portable pour téléphoner plusieurs fois par jour ou vérifier les déplacements des figures d'attachement). Les technologies actuelles permettent une grande accommodation vis-à-vis de ces stratégies d'évitement et de surveillance (37,38,49).
- Chez les enfants, les symptômes somatiques sont prédominants, car leur développement cognitif et émotionnel ne leur permet pas toujours d'exprimer ces symptômes de manière verbale. À l'inverse, chez l'adulte, un meilleur accès aux processus cognitifs et émotionnels entraîne une diminution des plaintes somatiques, ces derniers étant davantage en mesure d'identifier et de verbaliser leur détresse intérieure (36).
- Enfin, pour poser le diagnostic, la peur ou l'évitement liés à la séparation doivent être présents pendant au moins 6 mois chez l'adulte, contrairement aux 4 semaines requises chez l'enfant (44).

ii. Les formes cliniques du TAS selon l'âge d'apparition

Deux formes cliniques de trouble d'anxiété de séparation s'observent chez l'adulte en fonction de l'âge d'apparition du trouble (42,44,79) :

1) **Le TAS à début infantile persistant chez l'adulte**

Cette variante fait référence aux personnes ayant présenté des symptômes dès l'enfance, qui se sont maintenus à l'âge adulte. Cette forme est moins favorable avec des niveaux d'anxiété de séparation à l'échelle ASA-27 significativement plus élevés. Ce variant est caractérisé par une altération plus marquée du fonctionnement social. Une majorité de ces cas ont plusieurs figures d'attachement, inchangées au cours du temps. Le pic d'émergence de cette forme se situe aux alentours de 9 ans (47).

2) **Le TAS débutant à l'âge adulte**

Il désigne les personnes ayant développé les symptômes pour la première fois à l'âge adulte, sans antécédent de trouble d'anxiété de séparation durant l'enfance. Cette typologie est marquée par une tendance au perfectionnisme et la présence d'une seule figure d'attachement dans la majorité des cas (66,7 %). La possibilité que des amis puissent être identifiés comme des figures d'attachement était observée dans ce groupe, alors que cela n'était pas le cas dans celui du TAS à début infantile. Ce sous-type est associé à une plus large gamme de comorbidités, en plus de troubles anxieux et des troubles de l'humeur, notamment le trouble de l'adaptation et le trouble anxieux lié à la maladie. Cette typologie du TAS apparaît le plus souvent vers la vingtaine (47).

iii. Les variantes symptomatiques du TAS à l'âge adulte

Récemment, Arkusha et al. ont mené une étude en Russie sur 50 patients ambulatoires adultes atteints de TAS afin de décrire plus précisément la symptomatologie clinique du TAS. Ils ont distingué deux variantes cliniques du TAS chez l'adulte en termes de clinique, selon la prédominance des composantes affectives ou cognitivo-comportementales (79) :

1) **La variante affective**

Cette forme se caractérise par une anxiété omniprésente et incontrôlable liée à la crainte de perdre un lien émotionnel privilégié avec les figures d'attachement, que les auteurs désignent sous le terme de « *symbiose émotionnelle* ». Cette forme est marquée par une prédominance de symptômes émotionnels. Contrairement à la variante cognitivo-comportementale, l'anxiété est ici dirigée vers plusieurs figures d'attachement, et s'accompagne d'un besoin constant d'approbation et de soutien. Cette variante concerne 58 % des patients de l'étude. Sur le plan symptomatique, ces patients présentent :

- Une anxiété envahissante monothématique centrée sur la séparation des figures d'attachement, pouvant aller jusqu'à des attaques de panique déclenchées par la séparation.
- Une tendance à la somatisation (douleurs, nausées, vomissements).
- Des troubles du sommeil à type de cauchemars.
- Des accès de colère en situation réelle de séparation.

2) La variante cognitivo-comportementale

Cette forme repose sur une anxiété intense liée à la peur de se retrouver seul dans une situation jugée comme ingérable sans le soutien de la figure d'attachement. Cette forme est marquée par une prédominance de symptômes cognitifs et comportementaux avec évitement des situations de séparation. Contrairement à la variante affective, ici l'anxiété est exclusivement centrée sur une seule figure d'attachement dans deux tiers des cas. Cette variante, moins fréquente, concerne 42 % des patients de l'étude. Sur le plan symptomatique, ces patients présentent :

- Une idéalisation de la figure d'attachement, perçue comme un modèle de référence pour évaluer les situations et prendre des décisions.
- Des pensées décrites par l'auteur comme magiques : le patient attribue à cette figure d'attachement la capacité de comprendre, voire deviner ses pensées, besoins et émotions et ainsi résoudre ses problématiques.
- Un évitement marqué des séparations, avec mise en place de stratégies telles que des appels ou textos répétés, des routines rigides, un allongement du temps passé ensemble ou de la durée des conversations.
- Des craintes persistantes de catastrophes pouvant toucher la figure d'attachement (maladie, accident, décès).
- Des idéations obsessionnelles notamment des symptômes hypocondriaques : l'anxiété porte sur la santé de la figure d'attachement, avec la crainte qu'une maladie grave voire létale entraîne une séparation définitive. Cela conduit à des vérifications répétées, des consultations médicales itératives.

f. Traits de personnalité associés

Quelques études ont dégagé une corrélation ou association entre le trouble d'anxiété de séparation et certains traits de personnalités (ou dimensions de tempérament et de caractère) :

- Un fort lien avec le **névrosisme**, observé dans une étude transversale (46) et dans une étude prospective sur trois ans (80). Ce trait se caractérise par une propension accrue à éprouver des émotions négatives, et à répondre de manière amplifiée au stress, se traduisant par exemple par une tendance à s'inquiéter. Selon Silove et al., une anxiété de séparation précoce pourrait laisser une empreinte durable sur le développement de la personnalité, avec pour effet une tendance renforcée à l'inquiétude et à l'insécurité (46).
- Des liens moins significatifs avec l'**absorption** (l'inclination à être absorbé par ses propres pensées) et l'**agressivité** (la tendance à la compétitivité et l'hostilité). Les auteurs posent l'hypothèse que l'agressivité pourrait être un moyen utilisé pour astreindre la figure d'attachement à une proximité lorsque d'autres stratégies ont échoué : ils parlent d'une « colère née de la peur » (80).
- Un haut niveau d'**évitement du danger** correspondant à une tendance à éviter les situations anxiogènes notamment celles qui sont nouvelles, inconnues ou inconfortables. Les auteurs parlent de « *fear of the unknown* », que l'on pourrait traduire comme la peur des situations imprévisibles (81,82).
- Un faible niveau d'**auto-direction** correspondant à une faible autonomie et à une incapacité à prendre des décisions de manière indépendante (81,82).
- Un lien avec l'**intolérance à l'incertitude**. L'étude de Boelen en 2014 montre un lien entre l'intolérance à l'incertitude et l'anxiété de séparation, bien qu'elle suggère que ce lien soit largement expliqué par le névrosisme (83). Si des études futures

confirment que l'intolérance à l'incertitude joue un rôle dans l'anxiété de séparation adulte, cela pourrait indiquer l'importance d'interventions cognitivo-comportementales ciblant spécifiquement cette dimension, telles que des techniques d'exposition graduée à l'incertitude.

g. Diagnostics différentiels à considérer

Avant que le TAS de l'adulte ne soit reconnu comme une entité clinique distincte, de tels symptômes étaient souvent considérés comme le reflet du style d'attachement, de traits de personnalité ou d'un autre trouble psychiatrique plus ordinaire (29,84). Les patients eux-mêmes ont signifié que le diagnostic qui leur était attribué ne rendait pas compte avec justesse de leurs inquiétudes (36,37). En prenant en considération cette catégorie diagnostique, une étude a montré que la symptomatologie de certains participants pouvait être plus adéquatement définie par un TAS (46) : 35 % des troubles paniques, 49 % des troubles paniques avec agoraphobie, 39 % des troubles anxieux généralisés et 32 % des troubles d'anxiété sociale. Par le passé, l'anxiété de séparation chez l'adulte a probablement été interprétée à tort comme un trouble panique, avec ou sans agoraphobie (29).

La différenciation entre le trouble de l'anxiété de séparation et d'autres troubles peut parfois s'avérer délicate. Cependant, certains éléments cliniques peuvent orienter afin de réfléchir aux diagnostics différentiels (79).

- **Trouble panique** : Bien que les manifestations anxieuses du TAS puissent inclure des attaques de panique (85), dans le trouble panique, l'élément central est l'anxiété anticipatoire de la survenue inopinée d'une attaque de panique. En revanche, dans le TAS, l'anticipation anxieuse ne se focalise pas sur la récurrence d'attaques de panique mais sur l'appréhension de situations de séparation (79). De

plus, les patients atteints de trouble panique sont principalement préoccupés par leur propre sécurité, tandis que ceux souffrant de trouble d'anxiété de séparation s'inquiètent avant tout du bien-être de leurs figures d'attachement (44).

- **Agoraphobie** : Contrairement aux sujets agoraphobes, ceux présentant une anxiété de séparation ne craignent pas de se trouver dans des situations d'où il serait difficile de s'extraire. Ils s'inquiètent qu'un malheur atteigne leur figure d'attachement (8,22).
- **Trouble anxieux généralisé** : à l'instar des patients TAS, ceux atteints de trouble anxieux généralisé présentent aussi des plaintes somatiques récurrentes et une anxiété excessive concernant les proches. La distinction réside dans le fait que dans le TAG, l'anxiété de séparation n'est qu'une des thématiques anxieuses présentées par le patient, tandis que dans le TAS l'anxiété est exclusivement centrée sur l'éloignement avec la figure d'attachement (8,44,79).
- **Trouble d'anxiété sociale** : La différence essentielle réside dans la nature de la peur. Dans l'anxiété sociale, la peur n'est pas celle d'être éloigné de sa figure d'attachement mais d'être évalué négativement par autrui (22).
- **Crainte excessive d'avoir une maladie** : la peur centrale est le diagnostic en lui-même et pas la potentielle séparation avec les figures d'attachement qu'engendrerait les conséquences d'une pathologie grave (22).
- **Trouble de stress post-traumatique** : Dans le TSPT, les symptômes cardinaux sont les symptômes intrusifs et l'évitement des indices évocateurs de traumatisme, alors que dans l'anxiété de séparation il s'agit de préoccupations sur la sécurité des êtres aimés et l'évitement des situations de séparation (22). Les cauchemars répétitifs centrés sur la thématique de la séparation peuvent être difficiles à distinguer des cauchemars récurrents post-traumatiques (44). L'un des éléments

cliniques à rechercher pourrait être le caractère revécu typique des cauchemars post-traumatiques. Toutefois, les cauchemars traumatiques se manifestent par la réactivation d'événements réellement vécus, tandis que dans le TAS, les cauchemars traitent de la séparation sans être des réminiscences d'événements réels.

- **Trouble obsessionnel compulsif** : Dans le TAS l'inquiétude envers la sécurité des figures d'attachement peut revêtir une forme presque obsessionnelle. De même il peut exister des inquiétudes excessives pour leurs proches chez certains patients souffrant de TOC, mais celles-ci sont perçues comme irrationnelles (égo-dystoniques) et accompagnées de comportements ritualisés (86).
- **Troubles dépressifs** : La réticence à quitter le domicile dans les troubles dépressifs est souvent liée à l'aboulie plutôt qu'à une crainte d'éloignement avec les figures d'attachement (22).
- **Trouble de la personnalité** : Bien que la peur de l'abandon soit présente à la fois dans le TAS et dans certains troubles de la personnalité, les individus atteints de troubles de la personnalité redoutent avant tout l'abandon, tandis que ceux souffrant de TAS se préoccupent davantage de la sécurité de leurs figures d'attachement (87) :
 - **Personnalité dépendante** : La personnalité dépendante se manifeste par une propension généralisée à s'appuyer sur autrui, notamment pour la prise de décisions. Ceci ne concerne pas que quelques personnes particulières comme pour le TAS. À l'inverse, les adultes souffrant d'anxiété de séparation expriment une inquiétude ciblée sur la proximité des figures d'attachement (22,44). Dans le TAS, la figure d'attachement est perçue comme une personne irremplaçable, alors que dans le trouble de la personnalité

dépendante, l'attachement est davantage fonctionnel : ce qui compte n'est pas l'individu en lui-même, mais le fait qu'il puisse remplir un rôle de soutien (79).

- **Personnalité borderline** : La peur d'être abandonné par les êtres aimés est commune au trouble de la personnalité borderline et au trouble d'anxiété de séparation, pouvant favoriser un chevauchement diagnostique. Cependant, d'autres signes cliniques typiques du trouble de personnalité borderline sont discriminants notamment, l'instabilité identitaire, émotionnelle et des relations interpersonnelles, l'impulsivité et les comportements suicidaires (22,88). En effet, dans le trouble de la personnalité borderline, la peur de l'abandon est souvent accompagnée de relations intenses et instables, ainsi que de comportements impulsifs, tels que des mutilations volontaires ou des conduites suicidaires. En revanche, dans le TAS, l'anxiété liée à la séparation se manifeste généralement dans des relations stables, avec une détresse excessive face à une séparation réelle ou anticipée. Cette détresse semble plutôt provoquée par des événements extérieurs imprévus (tels qu'un accident, un décès ou une blessure) plutôt que par un abandon intentionnel. De plus, contrairement au trouble borderline, le TAS est vécu comme égo-dystonique, perçu comme une souffrance et un problème à résoudre (79).

h. Comorbidités associées

La comorbidité psychiatrique chez les patients atteints de TAS relève plus de la règle que de l'exception. En effet, dans l'étude NCS-R, (40) une comorbidité était retrouvée dans 88,5 % des cas de TAS adulte.

De nombreuses études ont mis en évidence des associations significatives entre le trouble d'anxiété de séparation et le développement ultérieur d'autres pathologies mentales, que ces symptômes apparaissent dès l'enfance ou à l'âge adulte (25,42,89). Par exemple, l'étude de Silove et al. (25) met en évidence des liens significatifs entre le trouble d'anxiété de séparation et divers troubles psychiatriques du DSM-IV. D'une part, un TAS préexistant semble augmenter le risque de développer ultérieurement des troubles internalisés (comme la dépression majeure, le trouble bipolaire, les phobies spécifiques et sociales, le trouble panique ou le trouble d'anxiété généralisée) ainsi que des troubles externalisés (tels que le trouble oppositionnel avec provocation, le trouble des conduites et le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité). D'autre part, la présence initiale de ces troubles pourrait également favoriser l'émergence secondaire d'un TAS. Ces résultats suggèrent que l'anxiété de séparation pourrait tenir un rôle de vulnérabilité, prédisposant ainsi à l'apparition d'autres troubles psychiatriques.

Ces données sont cohérentes avec une méta-analyse de 2013 concluant que le trouble d'anxiété de séparation constitue un facteur de risque générique pour un large éventail de troubles mentaux courants (90). Dans une approche plus récente, Schneier et al. (58) ont mené un essai randomisé évaluant l'efficacité de la vilazodone (un ISRS) sur le TAS. Ils ont retrouvé un trouble psychiatrique comorbide chez 58 % des participants, principalement un épisode dépressif caractérisé et un trouble

d'anxiété sociale, confirmant la forte interconnexion entre le TAS et d'autres troubles anxieux et affectifs.

Le trouble d'anxiété de séparation adulte est fréquemment associé à d'autres troubles psychiatriques, notamment la dépression, l'anxiété généralisée et les troubles de l'adaptation (47). Elle pourrait également précéder et aggraver la sévérité des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et du trouble de stress post-traumatique (74,90). Par ailleurs, des études ont mis en évidence une comorbidité significative avec le deuil compliqué (91).

Afin de détailler davantage ces données, nous recensons ci-dessous les principales comorbidités identifiées dans la littérature.

i. Troubles anxieux

La comorbidité entre le trouble d'anxiété de séparation et les autres troubles anxieux semble fréquente chez l'adulte. Dans un échantillon de 508 patients souffrants de troubles anxieux ou dépressifs, 42.4 % présentaient un TAS à l'âge adulte (47).

Certains travaux considèrent le TAS comme un facteur de risque de nombreux autres troubles mentaux chez l'adulte, en particulier les troubles (35,89). Lipsitz et al. ont mis en évidence une tendance linéaire entre le nombre de troubles anxieux comorbides et la prévalence du TAS, suggérant ainsi que l'anxiété de séparation constitue un facteur de vulnérabilité à une large panoplie de troubles anxieux à l'âge adulte (34). Dans cette perspective, la méta-analyse de Kossowsky (90) montre qu'un trouble d'anxiété de séparation dans l'enfance augmente significativement le risque de développer un autre trouble anxieux à l'âge adulte (OR = 2,19 ; IC 95 % = 1,40–3,42). Ces résultats appuient l'hypothèse d'une trajectoire développementale des troubles anxieux, où une anxiété excessive envers les figures d'attachement (notamment une

réaction excessive d'anxiété face aux étrangers) durant l'enfance pourrait évoluer vers d'autres manifestations anxieuses à l'âge adulte.

1. Cas du trouble panique

La relation entre le trouble d'anxiété de séparation et le trouble panique reste encore débattue. Certains auteurs soutiennent l'hypothèse d'une continuité développementale entre les deux troubles, alors que d'autres argumentent en faveur d'une distinction plus nette.

L'hypothèse d'une continuité développementale

Historiquement, le trouble panique avec agoraphobie et l'anxiété de séparation étaient considérés comme étroitement liés. Klein a proposé que l'anxiété de séparation vécue dans l'enfance réapparaît sous forme d'agoraphobie à l'âge adulte en réponse à des situations de stress (37,85). Cette hypothèse trouve un soutien biologique : l'hypersensibilité au CO₂, à 35 % détectée chez des patients souffrant de TAS infantile et de trouble panique adulte, est également observée chez les patients présentant un TAS à l'âge adulte (31). De nombreux chercheurs ont ainsi envisagé le TAS infantile comme un précurseur du trouble panique de l'adulte (38,47,53,89,90,92). Une méta-analyse de 2013 portant sur 20 études a révélé que les enfants atteints d'un trouble d'anxiété de séparation avaient un risque trois fois plus élevé de développer un trouble panique à l'âge adulte (OR = 3,45 ; IC 95 % = 2,37–5,03) (90).

Plus récemment, en 2023, Pini et al ont étudié 232 patients adultes souffrant de trouble panique (93). Ils ont observé que les patients présentant une forme sévère et un début précoce du trouble obtenaient des scores significativement plus élevés aux mesures d'anxiété de séparation. Ces résultats indiquent une relation significative entre le TAS et le trouble panique, caractérisée par une apparition plus précoce du trouble et un impact fonctionnel plus marqué. Ces données renforcent l'hypothèse

d'une continuité entre le TAS et le trouble panique-agoraphobie, déjà suggérée par d'autres auteurs (28).

Toutefois, cette hypothèse ne fait pas consensus. Certains auteurs estiment que les preuves sont insuffisantes pour établir le TAS infantile comme un facteur de risque spécifique et systématique du trouble panique à l'âge adulte (22,25,32,35). Lipsitz et al. ont suggéré que le TAS pourrait être un marqueur de vulnérabilité pour plusieurs troubles anxieux, plutôt que pour le seul trouble panique-agoraphobie (34).

L'hypothèse de la distinction entre les deux troubles

Le trouble panique présente une forte comorbidité avec le TAS (46). Par exemple, dans une étude menée en 2014 par Pini et al., 49,5 % des 141 patients atteints de trouble panique souffraient également d'un TAS (49). Cette comorbidité pourrait, en partie, s'expliquer par un chevauchement symptomatique entre les deux troubles : la dimension agoraphobe du TAS et la survenue d'attaques de paniques secondaires aux situations de séparation (37,38,42). En effet, dans certains cas, l'évitement des situations par crainte d'être séparé des figures d'attachement peut ressembler à celui observé dans l'agoraphobie, notamment lorsque la personne redoute une détresse intense ou une incapacité à faire face seule.

Cependant, l'étude de Silove et Marnane en 2013 (85) soutient l'idée que le TAS et le trouble panique sont des entités distinctes. Dans leur échantillon, bien que la comorbidité entre les deux troubles soit fréquente (32,7 %), le TAS pouvait survenir indépendamment d'un trouble panique préalable dans 59,3 % des cas. Il existe un véritable schéma de comorbidité entre eux. Cette distinction est renforcée par le fait que l'échelle ASA-27 semble capable de discriminer ces deux troubles.

Quoi qu'il en soit, indépendamment de ce débat, il est essentiel de noter que la présence d'un TAS est associée à une apparition plus précoce de l'agoraphobie (49) et à une symptomatologie plus sévère du trouble panique (51). L'étude la plus récente, menée en 2021 sur 151 patients atteints de trouble panique (94), a montré que la sévérité des symptômes du TAS à l'âge adulte prédisait significativement la gravité du trouble panique chez les patients agoraphobes. Ces résultats soulignent la pertinence de rechercher cette comorbidité afin d'optimiser la prise en charge des patients.

ii. Troubles de l'humeur

Une comorbidité importante semble exister entre le trouble d'anxiété de séparation et les troubles de l'humeur, y compris les troubles cyclothymiques (91). Par exemple, Pini et al. ont montré que 42,4 % des patients ambulatoires suivis pour des troubles anxieux et des troubles de l'humeur présentaient un TAS, et que cette comorbidité était associée à une aggravation des symptômes relatifs à l'humeur (47). De même, une étude menée auprès d'une centaine de personnes endeuillées a révélé qu'un niveau élevé d'anxiété de séparation était corrélé à une sévérité accrue des symptômes des troubles de l'humeur, tant dépressifs que maniaques (91).

La comorbidité entre le trouble d'anxiété de séparation adulte et les troubles de l'humeur est fréquente et associée à une mauvaise réponse aux traitements (75).

1. *Cas du trouble bipolaire*

Le trouble d'anxiété de séparation est fréquemment comorbide avec le trouble bipolaire, en particulier chez les individus dont le trouble débute précocement. En effet, l'anxiété de séparation est significativement associée à un début plus précoce du trouble bipolaire, comparativement aux personnes bipolaires sans TAS (95). Une étude menée par Tasdemir et al. a examiné la comorbidité de l'anxiété de séparation chez

70 patients bipolaires turcs (96). Elle révèle que le TAS est très courant dans cette population, 54 % des patients bipolaires de l'étude ayant reçu ce diagnostic.

À l'instar d'autres troubles mentaux, la présence du TAS est associée à une psychopathologie plus sévère dans le cadre du trouble bipolaire. Cela inclut notamment un nombre significativement plus élevé de tentatives de suicide (96), des symptômes plus graves, en particulier en ce qui concerne la polarité maniaque (51), ainsi qu'un âge d'apparition plus jeune (95).

Le trouble bipolaire est régulièrement précédé de prodromes anxieux. Une étude italienne de 2019 portant sur 246 patients bipolaires ambulatoires (97) a révélé qu'un trouble anxieux était rapporté en moyenne quatre ans avant le diagnostic chez 29 % des patients (le trouble panique étant le plus fréquent : 55,6 % des cas). Parmi eux, la comorbidité avec un trouble d'anxiété de séparation était particulièrement marquée : près d'un patient bipolaire sur quatre (24,4 %) présentait des antécédents de TAS, une proportion s'élevant à 52,8 % chez ceux ayant un trouble anxieux prodromique. Ces résultats suggèrent que le TAS pourrait constituer un prodrome du trouble bipolaire, notamment de type II, et mériterait d'être systématiquement recherché chez ces patients.

2. Cas de l'épisode dépressif caractérisé

Une méta-analyse portant sur 14 études (90) a révélé que le trouble d'anxiété de séparation durant l'enfance n'augmentait pas le risque de développer une dépression ultérieure (OR = 1,06 ; IC 95 % = 0,78–1,45). Cependant, chez les adultes souffrant de dépression, ceux présentant un trouble d'anxiété de séparation adulte ont tendance à développer une symptomatologie dépressive plus sévère (46). Une étude en 2015 a montré que les patients souffrant de troubles de l'humeur obtiennent des scores significativement plus élevés à l'ASA-27, échelle évaluant l'anxiété de

séparation adulte, avec une corrélation positive entre ces scores et la sévérité des symptômes dépressifs ($r = 0,34$) (98). Ces résultats suggèrent que l'anxiété de séparation pourrait être un facteur de vulnérabilité au développement de troubles dépressifs plus sévères.

Cette aggravation des symptômes dépressifs a été confirmée plus récemment en 2021 (53). Elbay et al. ont étudié la prévalence du TAS chez 100 adultes traités pour un épisode dépressif caractérisé. Le TAS était très fréquent dans cet échantillon (41 %). Les patients présentant cette comorbidité ont montré des niveaux d'anxiété plus élevés et une réponse moins efficace aux traitements antidépresseurs habituels. En effet, l'utilisation d'autres antidépresseurs (tels que la vortioxétine, l'agomélatine et la bupropion) ainsi que de médicaments adjuvants (bêta-bloquants et benzodiazépines) était significativement plus fréquente chez les patients atteints de TAS ($p < 0,05$). Cela suggère que les symptômes chez ces patients sont plus marqués et moins sensibles aux traitements médicamenteux. Bien que l'échantillon soit réduit et principalement féminin, ce qui limite la généralisation des résultats, les auteurs suggèrent que la comorbidité entre TAS et dépression, souvent non diagnostiquée, devrait être prise en compte chez les patients dépressifs résistants aux traitements.

iii. Trouble de deuil persistant

Le trouble de deuil complexe persistant, souvent appelé « deuil compliqué » dans la littérature, a fait l'objet de plusieurs études explorant son association avec l'anxiété de séparation chez l'adulte.

Dell'Oso et al. en 2011 ont été les premiers à explorer cette comorbidité. Leur étude comparant 53 individus souffrant de deuil compliqué à 50 sujets endeuillés sains

a montré que les symptômes d'anxiété de séparation étaient significativement plus sévères chez les personnes souffrant de deuil compliqué ($p < 0,001$) (91).

De manière similaire, l'étude de Boelen en 2013 sur 205 personnes endeuillées a révélé que l'anxiété de séparation était significativement plus marquée chez les sujets jeunes, ceux en deuil depuis longtemps, ceux ayant perdu un parent ou un enfant, et enfin ceux confrontés à un décès violent (61). Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte les caractéristiques spécifiques du deuil en pratique clinique (âge du patient, durée du deuil, relation avec le défunt, et circonstances du décès), afin d'identifier un risque accru de développer une anxiété de séparation et d'adapter la prise en charge en conséquence.

Concernant la prévalence, le TAS semble fréquemment comorbide avec le deuil compliqué. Une étude portant sur 454 sujets a montré que 56 % des patients ambulatoires souffrant de deuil compliqué étaient également diagnostiqués avec un TAS adulte (48). Deux théories explorent cette relation : la première postule que la réponse à la perte pourrait être influencée par une anxiété de séparation préexistante de l'enfance ; la seconde, proposée par Manicavasagar et al. (37), suggère que la perte vécue à l'âge adulte pourrait déclencher un trouble d'anxiété de séparation sans antécédent infantile.

Plus récemment, Gesi et al. en 2017 ont observé dans un échantillon de 151 adultes souffrant de deuil compliqué que près de 70 % des patients présentaient des scores à l'ASA-27 compatibles avec un diagnostic de TAS (52). La présence de ce trouble était associée à une plus grande sévérité des symptômes, affectant notamment la qualité de vie, ainsi qu'à un taux plus élevé de trouble panique (29,3 % contre 4,6 % ; $p = 0,01$) et de TSPT (66,3 % contre 47,7 % ; $p = 0,04$).

Ces résultats soulignent l'importance d'évaluer systématiquement l'anxiété de séparation chez les patients endeuillés afin d'adapter les traitements. Les auteurs suggèrent que les manifestations aiguës du deuil, telles que la difficulté à accepter la finalité de la mort, peuvent être perturbées par l'anxiété de séparation qui empêche la désactivation normale du système d'attachement. Cela retarderait l'intégration de la perte et prolongerait ainsi le processus de deuil.

iv. Troubles liés à des traumatismes ou facteurs de stress

1. *Trouble de l'adaptation*

Les données sur l'association entre le trouble d'anxiété de séparation adulte et le trouble de l'adaptation restent limitées. Toutefois, certaines études suggèrent une co-occurrence possible. Pini et al. rapportent que le TAS est fréquemment comorbide avec la dépression, l'anxiété généralisée et les troubles de l'adaptation (47,62).

Par ailleurs, une étude récente indique que les patients présentant un TAS avec un début à l'âge adulte ont un profil clinique particulier, dont un large éventail de comorbidités, incluant non seulement les troubles anxieux et affectifs, mais aussi le trouble hypochondriaque et le trouble de l'adaptation (79).

2. *Trouble de stress post-traumatique*

Comme pour d'autres troubles mentionnés précédemment, le trouble de stress post-traumatique et le trouble d'anxiété de séparation présentent une comorbidité importante. Dans une étude réalisée en 2020 sur 29 vétérans atteints de TSPT, 69 % d'entre eux remplissaient également les critères diagnostiques du TAS (99). Une étude menée auprès de réfugiés bosniens en Australie a également révélé que 86 % des individus souffrant de TAS avaient également un TSPT comorbide (45), soit la quasi-

totalité des individus présentant un TAS. L'insécurité personnelle pourrait être un facteur commun sous-jacent à ces deux troubles.

Le TAS favoriserait le TSPT

Ce taux élevé de comorbidité dans les populations cliniques est cohérent avec les données épidémiologiques issues d'une étude menée par Silove et al. (25), portant sur dix-huit pays. Cette étude montre que l'anxiété de séparation prédispose au risque de développer un TSPT, avec un risque accru entre 1,3 et 1,6 fois ($OR = 1,3-1,6$). Les personnes souffrant de TAS adulte semblent donc être plus vulnérables à l'apparition du TSPT. Certains auteurs suggèrent que les symptômes du TAS chez l'adulte pourraient aggraver les effets des pertes traumatiques et des préoccupations familiales, contribuant ainsi à l'émergence des symptômes du TSPT (42).

Le TSPT favoriserait le TAS

Inversement, le TSPT semble également favoriser le développement du TAS. Une étude transversale réalisée auprès de 230 migrants de Papouasie occidentale a révélé qu'un quart de ces participants souffraient à la fois de symptômes de TAS et de TSPT. Ces patients présentaient des niveaux significativement plus élevés d'exposition aux événements traumatiques et à l'adversité, tels que les difficultés d'accès aux soins ou un logement insécurisé (60). Les auteurs de l'étude proposent un modèle explicatif pour cette comorbidité : une réponse particulièrement intense à un événement traumatique pourrait engendrer des préoccupations tant centrées sur l'individu (symptômes de TSPT) que sur ses proches (symptômes de TAS). Ce mécanisme pourrait être vu comme une stratégie de survie, visant à protéger l'individu et ses figures proches, notamment en cas de menaces répétées, comme celles rencontrées par les migrants et les réfugiés.

v. Trouble obsessionnel-compulsif

Des études observationnelles transversales portant sur des patients atteints de trouble obsessionnel-compulsif (TOC) ont mis en évidence une prévalence du trouble d'anxiété de séparation variant de 17 % (86) à 27,2 % (50). La présence d'un TAS comorbide était associée à un début plus précoce des symptômes obsessionnels, une sévérité accrue du TOC (score moyen de 27,5 contre 25,0 à la Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale ; $p < 0,005$) (86), une moins bonne réponse thérapeutique, ainsi qu'un risque accru d'idées suicidaires et de boulimie (50).

vi. Troubles de la personnalité

La relation entre le trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte et les troubles de la personnalité reste un sujet encore insuffisamment exploré dans la littérature scientifique.

Dans les premiers cas cliniques de TAS décrits dans la littérature, aucun patient ne remplissait les critères pour un trouble de la personnalité dépendante malgré un tableau clinique évocateur de prime abord (36). Les comportements "dépendants" n'étaient pas représentatifs d'un trouble de la personnalité dépendante. Ils n'affectaient pas l'ensemble du fonctionnement psychosocial des patients. Les cas étudiés montraient une anxiété de séparation concentrée sur un nombre restreint de figures d'attachement.

Dans l'étude phénoménologique menée par Manicavasagar et al. (37), le TAS adulte était relativement distinct du trouble de la personnalité dépendante, avec un taux de comorbidité de seulement 17 % avec un trouble de la personnalité dépendante. Leur anxiété excessive concernait un nombre restreint de personnes proches (une ou deux), sans preuve de dépendance généralisée dans d'autres domaines de leur vie.

Au début des années 2000, une étude auprès de 70 patients a rapporté que ceux atteints de TAS présentaient des taux similaires de troubles de la personnalité avec les patients atteints d'autres troubles anxieux (38).

Une étude plus récente de 2010 (87) a montré que les patients ayant un TAS persistant depuis l'enfance présentent une comorbidité plus élevée avec des troubles de la personnalité, en particulier ceux des clusters B (émotionnellement labiles) et C (anxieux/dépendants), par rapport à ceux dont le TAS débute à l'âge adulte. De même, une étude sur un échantillon de patients bipolaires a révélé que la comorbidité avec les troubles de la personnalité était significativement plus élevée dans le groupe de patients présentant un TAS à début infantile (96). Cette tendance a été confirmée récemment par une équipe russe, qui a observé que les patients ayant un TAS persistant depuis l'enfance avaient davantage de troubles de la personnalité comorbides par rapport à ceux chez qui le TAS a débuté à l'âge adulte (79).

Bien que l'association entre l'anxiété de séparation précoce et les troubles de la personnalité soit suggérée par ces études, la nature exacte de cette relation reste floue. Il est possible que ces deux phénomènes partagent des facteurs sous-jacents communs (tels que des prédispositions héréditaires ou des expériences parentales dysfonctionnelles) ou que l'anxiété de séparation précoce puisse jouer un rôle causal dans le développement ultérieur des troubles de la personnalité (87).

vii. Troubles des conduites alimentaires

Une revue de la littérature publiée en 2016 rapporte que les troubles des conduites alimentaires (TCA) sont fréquemment accompagnés par des symptômes d'anxiété de séparation, que ces derniers soient présents depuis l'enfance ou qu'ils

apparaissent à l'âge adulte (44). Cependant, les données chiffrées disponibles sur ce sujet sont limitées et remontent au début des années 2000.

Parmi ces études, deux se concentrent uniquement sur le TAS avec un début infantile. Une enquête épidémiologique rétrospective menée en France auprès de 81 patients souffrant de TCA a révélé que 20 % des anorexiques et 19,4 % des boulimiques avaient présenté un TAS avant l'âge de 15 ans (100). Dans un autre échantillon français de 83 patients atteints de TCA, près de la moitié des anorexiques et une majorité de boulimiques ont souffert d'anxiété de séparation pendant leur enfance (101).

Enfin, une étude transversale menée par Loas et al. sur 708 patients souffrant d'addictions et 784 sujets témoins a montré une prévalence à vie du TAS de 20,88 % chez les anorexiques et de 31,25 % chez les boulimiques (102).

viii. Troubles addictifs

Très peu de données abordent l'anxiété de séparation chez les patients souffrant de troubles addictifs.

L'étude de Loas et al., mentionnée précédemment, rapporte une prévalence à vie du TAS de 15,20 % chez les personnes présentant un trouble de l'usage de l'alcool et de 29,27 % chez les personnes présentant un trouble de l'usage de substances (102). Les patients présentant un trouble de l'usage de l'alcool ont ainsi la prévalence la plus faible de TAS par rapport à ceux présentant un trouble de l'usage de substances et aux patients souffrant de troubles des conduites alimentaires.

Par ailleurs, la co-occurrence du trouble d'anxiété de séparation avec des troubles addictifs est significativement moins fréquente qu'avec les troubles anxieux ou de l'humeur. En effet, une étude menée par Pozzi et al. a révélé une prévalence du

TAS de 11,4 % chez les joueurs pathologiques et de 13,3 % chez les personnes présentant un trouble de l'usage de l'alcool, des taux bien inférieurs à ceux observés dans un groupe témoin de patients anxieux (34,2 %) (82).

ix. Trouble déficit de l'attention/hyperactivité

Le lien entre le TAS et le TDAH apparaît asymétrique dans l'article de Silove et al. (25) : un TAS précoce constitue un facteur de risque plus fort pour le développement ultérieur d'un TDAH (OR = 2,8) que l'inverse (OR = 1,1). Nous ne disposons pas d'autres données sur le TDAH dans notre revue, ce qui pourrait s'expliquer par notre focus sur la population adulte, alors que le TDAH est principalement étudié dans une perspective développementale chez l'enfant et l'adolescent.

x. Autres comorbidités

Deux comorbidités ont été mentionnées dans les articles inclus dans cette revue, bien qu'elles soient peu abordées dans la littérature. Malgré le nombre limité d'études, elles méritent une attention particulière en raison de leur intérêt clinique potentiel.

1. *La nomophobie*

La nomophobie, de l'anglais « no mobile » (sans téléphone mobile) et du grec « phobos » (peur) désigne la peur excessive de se retrouver sans téléphone mobile, et s'accompagne souvent d'un besoin constant de connexion en ligne. Une étude transversale récente menée en Turquie en 2024 sur 50 patients TAS et 50 témoins a exploré une hypothèse intéressante concernant un lien entre le TAS et l'addiction au smartphone (103). Cette étude transversale a révélé que les patients atteints de TAS avaient un comportement nomophobe significativement plus marqué que les témoins sains. Bien que ce phénomène ne soit pas encore reconnu dans le DSM-V, l'étude suggère qu'il pourrait s'agir d'une forme d'évitement similaire à celui observé dans

l'anxiété de séparation, où la personne cherche à maintenir une proximité avec ses figures d'attachement grâce à la technologie.

2. Le vaginisme

Une autre étude turque, menée en 2021 sur 120 femmes, a exploré la possible comorbidité entre le TAS et le vaginisme (104). Ce trouble, défini par la contraction involontaire des muscles du périnée est reconnu par le DSM comme un « Trouble lié à des douleurs génito- pelviennes ou à la pénétration ». Il semble être plus fréquent chez les patientes présentant un TAS. En effet, 58,3 % des patientes atteintes de vaginisme souffraient également de TAS, contre 33,3 % dans le groupe témoin. L'étude suggère que l'anxiété de séparation, en particulier dans un contexte culturel où le mariage représente souvent une séparation d'avec les parents, pourrait jouer un rôle dans l'apparition du vaginisme. Ainsi, outre les facteurs religieux et culturels, l'anxiété de séparation pourrait, elle aussi, jouer un rôle dans ce trouble gynécologique et devrait être explorée lors de sa prise en charge.

i. Retentissement sur la vie quotidienne

i. Impact fonctionnel

Le TAS est une maladie courante et particulièrement invalidante. Il perturbe considérablement le fonctionnement de l'individu, entraînant une altération sévère d'au moins un aspect de la vie quotidienne dans près de 40 % des cas, et ce d'autant plus en cas de comorbidité associée (25,40,47). Ce retentissement fonctionnel s'explique par plusieurs facteurs :

1) Une altération fonctionnelle sévère dans différents domaines de la vie

Le TAS affecte de manière significative les relations sociales et la sphère professionnelle, même après ajustement pour les effets de confusion dus à une

comorbidité anxieuse (8,40,47). Par exemple, dans l'étude phénoménologique de Manicavasagar et al. ces symptômes ont affecté la relation de couple de 69 % des participants, tandis que certains ont décliné des promotions professionnelles (37).

2) Des comorbidités plus sévères ou plus précoces (46)

Le TAS est souvent associé à des comorbidités plus graves et à une apparition plus précoce de certains troubles. Par exemple, Gesi et al ont conclu que le TAS était corrélé à des symptômes plus graves de troubles de l'humeur, notamment en ce qui concerne la polarité maniaque (51). Ces résultats sont cohérents avec ceux de Silove et al qui avaient montré une association entre le TAS et des symptômes dépressifs plus sévères (46). Une apparition plus précoce du trouble bipolaire a aussi été évoquée lorsqu'il est associé au trouble d'anxiété de séparation (95). De plus, d'autres données montrent que le TAS est associé à une symptomatologie plus sévère du trouble panique comorbide (51), avec un âge d'apparition plus précoce des attaques de paniques (49). Il pourrait aussi aggraver la sévérité des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et du trouble de stress post-traumatique (74,90).

3) Une efficacité limitée des traitements psychothérapeutiques et médicamenteux habituels (29)

La prise en charge habituelle du TAS semble moins efficace que pour d'autres troubles anxieux. Ainsi, on observe dans la littérature une moindre efficacité de la TCC (8) et des thérapeutiques médicamenteuses (105) pour le trouble panique chez les sujets ayant un TAS associé, ainsi que de la psychothérapie chez ceux présentant un trouble anxieux comorbide (106). La comorbidité entre le trouble d'anxiété de séparation adulte et les troubles de l'humeur est fréquente et associée à une mauvaise réponse aux traitements (75).

Certains auteurs estiment que le TAS de l'adulte représente une forme d'anxiété particulièrement sévère, notamment en raison de ses associations avec des niveaux plus élevés de dépression, de stress et d'autres troubles anxieux comorbides (85).

4) L'influence des facteurs culturels et économiques

Enfin, le trouble d'anxiété de séparation semble plus sévèrement invalidant dans les pays à revenu élevé que dans ceux à revenu faible ou intermédiaire. Cette différence pourrait être liée aux cultures individualistes des pays riches, qui tolèrent moins l'anxiété de séparation, contrairement aux cultures collectivistes où une certaine anxiété de séparation est perçue comme normale (25).

ii. Vulnérabilité sociétale

Au-delà des aspects très cliniques en lien avec l'anxiété de séparation, certains articles inclus dans cette revue mettent en lumière des enjeux plus sociétaux qui pourraient faire l'objet de mesures de prévention auprès des patients rencontrés.

Le marketing

Posavac et Posavac en 2017 ont montré que les individus ayant une symptomatologie élevée d'anxiété de séparation étaient particulièrement sensibles aux messages publicitaires contenant des récits liés au concept de maison ou de foyer (être ou revenir chez soi) (107). Les cliniciens pourraient avoir un rôle à jouer dans l'avertissement et la prise de conscience des patients de leur fragilité face à certaines thématiques marketing.

Les normes sociétales

Les mêmes auteurs se sont intéressés à l'internalisation de l'idéal sociétal de minceur auprès d'un échantillon non clinique de 208 jeunes femmes âgées de 18 à 23 ans (108). Cet idéal de minceur est une norme de beauté féminine associée à des conséquences non négligeables notamment, l'insatisfaction corporelle et les troubles alimentaires. La question de savoir pourquoi certaines femmes intègrent plus fortement cet idéal que d'autres reste encore peu explorée. L'hypothèse des auteurs est que les individus présentant une forte symptomatologie de TAS seraient plus enclins à internaliser l'idéal minceur. Cette association est rendue possible par le fait que ces femmes auraient tendance à avoir une clarté réduite du concept de soi. N'ayant pas une vision claire et cohérente d'elles-mêmes, ces femmes ont tendance à se baser davantage sur des normes externes, comme l'idéal minceur sociétal, pour se définir et compenser ce manque de certitude interne. L'étude met en évidence le TAS comme un facteur de risque pour l'internalisation de cette norme sociétale d'idéal minceur, exposant ces femmes aux conséquences négatives de cet idéal sur leur santé. Cependant, il est important de noter qu'une symptomatologie élevée d'anxiété de séparation n'est ni suffisante ni nécessaire pour provoquer l'internalisation de cet idéal. Elle constitue un facteur de risque parmi d'autres. Il s'agit du premier article mettant en évidence cette vulnérabilité chez les femmes présentant une symptomatologie d'anxiété de séparation. Selon les auteurs, les professionnels de santé mentale, qui traitent des patientes avec des symptômes élevés de TAS, devraient être vigilants quant à leur tendance à intérioriser les normes de minceur. Il pourrait être bénéfique de rechercher cette vulnérabilité afin d'optimiser la prise en charge.

Les violences conjugales

La violence conjugale est un phénomène bidirectionnel, il ne concerne pas seulement les violences des hommes envers les femmes. Les femmes peuvent à la fois être victime ou auteur de violences conjugales. Dans une étude observationnelle sur 253 femmes mariées turques, les auteurs ont montré un rôle de la dysrégulation émotionnelle et du trouble d'anxiété de séparation dans les phénomènes de violences (109). Plus les scores de dysrégulation et d'anxiété de séparation étaient élevés, plus la probabilité d'appartenir au groupe de violences modérées augmentait : avec une augmentation d'un point à l'ASA-27, la probabilité de vivre une « violence modérée » plutôt qu'une « violence de faible niveau » doublait ($p < 0,01$). L'hypothèse avancée par les auteurs est que les difficultés de régulation de la colère favoriseraient les violences faites par les femmes. D'un autre côté, un niveau élevé d'anxiété de séparation pourrait jouer un rôle dans les difficultés rencontrées par les femmes victimes de violences à mettre fin à leur relation. Cet article rapporte l'existence préalable d'une étude ayant montré que les maris violents envers leurs femmes souffraient davantage d'anxiété de séparation. L'étude présente évidemment des limites notamment des biais de sélection (auto-questionnaires, recrutement en ligne) et les résultats seront à reproduire dans des études de meilleure qualité et de plus haut niveau de preuve. Cependant, il met en avant que l'anxiété de séparation pourrait être une cible des programmes de prévention et d'intervention contre les violences conjugales.

j. Outils de mesure

Plusieurs outils diagnostiques ont été développés pour évaluer le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte. A notre connaissance, il n'existe actuellement aucun outil validé en français permettant d'évaluer ce trouble chez l'adulte.

i. Le Separation Anxiety Symptom Inventory ou SASI

Le SASI est le premier outil développé en 1993. Il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation de 15 items, visant à mesurer rétrospectivement, chez les adultes, leurs souvenirs concernant les symptômes d'anxiété de séparation vécus avant l'âge de 18 ans. Elle comprend 15 items qui mesurent la fréquence des symptômes durant l'enfance, de 0 (« jamais ressenti ») à 3 (« ressenti très souvent »). Malgré un biais de mémorisation, cet instrument est simple et rapide à utiliser. L'évaluation psychométrique a confirmé sa fiabilité et sa validité (110). Le SASI a été validé en turc en 2012 (111).

ii. L'Adult Separation Anxiety Semi-Structured Interview ou ASA-SI

L'ASA-SI est un entretien semi-structuré qui évalue l'anxiété de séparation chez l'adulte sur une période de trois mois. Développé en 1997, cet outil a été créé après une étude qualitative préalable auprès de patients suspectés de présenter un TAS, dans le but d'identifier des thèmes récurrents. Deux études (37,38) ont montré que l'ASA-SI présente une excellente fiabilité inter-juges, ce qui renforce la fiabilité de cet outil.

L'ASA-SI contient 27 items dérivés des critères diagnostiques du DSM-IV pour la forme juvénile du trouble, adaptés à l'âge adulte (39). Chaque item est coté de 1

(absent) à 3 (seuil clinique atteint), les réponses de 1 et 2 sont considérées comme cliniquement non significatives.

iii. L'Adult Separation Anxiety Checklist ou ASA-CL

L'ASA-CL a été développé en 1997 avec des items identiques à ceux de l'entretien ASA-SI. Il s'agit d'une auto-évaluation des symptômes d'anxiété de séparation chez l'adulte, composée de 16 items cotés de 0 (« cela ne s'est jamais produit ») à 3 (« cela se produit très souvent ») (37). Un score supérieur ou égal à 17 a été retenu comme seuil diagnostique, avec une sensibilité de 81 % et une spécificité de 80 % (38). D'après les analyses psychométriques, l'ASA-CL constitue un outil de mesure fiable pour identifier l'anxiété de séparation à l'âge adulte.

Ces trois premiers outils ont tous été développés par la même équipe de Sydney.

iv. Le Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms ou SCI-SAS

Le SCI-SAS est un entretien clinique structuré développé en 2002 par une équipe américaine, à partir des critères du DSM-IV (57). Il comporte deux sections de 8 items chacune, l'une évalue rétrospectivement les symptômes de l'enfance (SCI-SAS-C) et l'autre évalue le TAS à l'âge adulte (SCI-SAS-A). Les questions sont notées de 0 (« pas du tout ») à 2 (« souvent »). L'échelle SCI-SAS a montré de solides propriétés psychométriques.

En se basant sur le SCI-SAS, l'étude NCS-R a conduit à l'ajout d'un module spécifique pour le trouble de l'anxiété de séparation chez l'adulte dans le *Composite*

International Diagnostic Interview (un entretien standardisé conçu pour évaluer les troubles psychiatriques développé par l'OMS) (40).

v. L'Adult Separation Anxiety Questionnaire ou ASA-27

L'ASA-27 a été développé en 2003 (92). Une première version en 16 items, l'ASA-CL, décrite précédemment, avait été développée avant d'être améliorée pour donner naissance à l'ASA-27 (38).

L'ASA-27 évalue la fréquence des symptômes de TAS chez l'adulte. C'est une mesure d'auto-évaluation en 27 items, similaires à ceux de l'ASA-SI, cotés de 0 (« cela ne s'est jamais produit ») et 3 (« cela se produit très souvent ») : il s'agit d'une version auto-évaluée de l'ASA-SI. Les capacités psychométriques de cette échelle ont été évaluées (92) et ont montré de bons résultats. L'échelle a montré une cohérence interne élevée (alpha de Cronbach de 0,95), ainsi qu'une fiabilité test-retest robuste ($r = 0,86$), indiquant que les participants ont maintenu une constance dans leurs réponses au fil du temps. La capacité de cet outil diagnostique à différencier le trouble de l'anxiété de séparation du trouble panique a été validée (85).

L'ASA-27 a été validé en version turque en 2012 (111) puis en version portugaise en 2021 (112) comme un outil fiable pour évaluer le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte. Deux scores seuils ont été proposés en utilisant l'analyse en courbe ROC (92) :

- Un seuil de 16, fournissant une sensibilité de 97 % de sensibilité et une spécificité de 66 %. Ce score pourrait se montrer utile comme premier dépistage dans les échantillons en population générale. Cependant, une fois dépistés, ceux dont le score dépasse ce seuil devraient être évalués plus rigoureusement (par exemple via l'ASA-SI) pour obtenir un diagnostic définitif de TAS.

- Un score de 22, fournissant des niveaux plus robustes de sensibilité (81 %) et de spécificité (84 %). Cette échelle a été utilisée dans de nombreuses études depuis lors, souvent en utilisant un seuil de 22.

vi. Le Separation Anxiety Disorder Symptom Severity

Inventory ou SADSSI

Le SADSSI est un outil d'auto-évaluation utilisé pour quantifier la fréquence (de 1 « jamais » à 5 « presque tous les jours ») mais aussi l'intensité (de 1 « pas du tout gêné » à 5 « extrêmement gêné ») du trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte. Il comporte huit items basés sur les critères diagnostiques du DSM-V. Il s'agit de la première échelle basée sur le DSM-V et qui mesure la fréquence et l'intensité des symptômes, ce qui pourrait s'avérer utile pour évaluer l'évolution des symptômes avant, pendant et après une prise en charge thérapeutique. La validité de cet outil a été explorée dans une étude psychométrique menée aux Philippines en 2023 (113). Le coefficient alpha de Cronbach de 0,93 constitue un bon indicateur de la cohérence interne de la SADSSI. Les items de l'échelle montrent une grande stabilité, ce qui confirme une bonne fiabilité interne. Cette échelle a été validée en version turque en 2020 sur un échantillon de 81 patients et 80 témoins sains, en tant qu'outil fiable en pratique clinique et en recherche (114).

k. Prise en charge thérapeutique

Le TAS reste sous-diagnostiqué en dehors de la recherche. Il n'est pas encore intégré de façon systématique à l'évaluation des patients en pratique clinique. Les études concernant le traitement du trouble d'anxiété de séparation sont très peu nombreuses.

i. Sous-identification du TAS

L'anxiété de séparation est fréquemment sous-estimée, et l'un des principaux freins à sa prise en charge réside dans son manque de reconnaissance, tant par les cliniciens que par les patients eux-mêmes, qui finissent par s'habituer à leurs symptômes (49,74). Etant mal repéré, les traitements ne peuvent donc pas le cibler. La majorité des patients indiquent être traités pour leurs comorbidités, sans que le TAS ne fasse l'objet d'une attention particulière (40). Une étude menée par Schneier et al. a révélé que la durée moyenne d'évolution du TAS était d'environ 15 ans, soulignant le caractère chronique de ce trouble. Parmi les participants, environ la moitié avait déjà reçu un traitement psychothérapique, mais la plupart estimaient que celui-ci ne ciblait pas correctement leurs symptômes spécifiques (58,84).

Cette absence de soins adaptés alimenterait une anxiété chronique, renforçant un sentiment d'incapacité à mener une vie autonome sans l'appui d'une personne ressource (74), ce qui pourrait entraver l'efficacité des traitements psychologiques ou pharmacologiques.

ii. Un trouble qui compromet le traitement des comorbidités

La non prise en compte de l'anxiété de séparation est fréquemment décrite dans la littérature comme associée à des résultats thérapeutiques insatisfaisants dans le traitement des troubles comorbides (42,44). En effet, des études ont montré que :

- Des patients atteints de trouble panique avec agoraphobie présentent une mauvaise réponse aux traitements par ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et antidépresseurs tricycliques lorsque le TAS est également présent (105).
- La présence d'un TAS concomitant entraîne souvent une évolution défavorable des thérapies cognitivo-comportementales (TCC). Par exemple, la TCC de groupe pour les troubles anxieux (comme la phobie sociale, le trouble panique ou le trouble anxieux généralisé) est moins efficace (44,106), avec un risque presque quatre fois plus élevé d'échec de la TCC dans le traitement du trouble panique chez les patients atteints de TAS (8,44,74).

Le TAS complique la prise en charge des autres troubles psychiatriques (8). L'un des chiffres clé pour illustrer ce propos est que parmi un échantillon de 46 patients traités pour trouble anxieux et considérés comme non répondeurs aux traitements conventionnels, 80 % d'entre eux présentaient un TAS comorbide (SCI-SAS supérieur ou égal à 8) (77). Cette observation souligne que les patients souffrant de TAS montrent une réponse réduite aux traitements habituels (74,105), ce qui met en lumière la nécessité de développer des approches thérapeutiques spécifiques.

En conséquence, ne pas prendre en compte le trouble d'anxiété de séparation dans la prise en charge thérapeutique des patients risque d'entraîner une évolution

défavorable de leur état clinique (8,105). Gesi et al. suggèrent que ce manque d'efficacité thérapeutique pourrait être au moins partiellement expliqué par l'existence de symptômes comorbides plus sévères chez les patients souffrant de TAS (51).

iii. Approches thérapeutiques

À ce jour, aucune thérapie (médicamenteuse ou non) n'a encore été validée de manière consensuelle pour traiter le trouble d'anxiété de séparation (TAS) chez l'adulte (25,46,75). Toutefois, plusieurs approches psychothérapeutiques et médicamenteuses sont explorées.

1. Les psychothérapies cognitives et comportementales

Des observations cliniques suggèrent que la TCC centrée sur la gestion des crises de panique ne permet pas de réduire de manière significative l'anxiété de séparation chez l'adulte (36), probablement parce qu'elle ne cible pas les symptômes spécifiques de ce trouble. L'une des pistes évoquées dans la littérature consiste à développer des psychothérapies spécifiquement centrées sur l'anxiété de séparation, les émotions et les relations interpersonnelles (61).

Chez l'enfant, la thérapie cognitivo-comportementale parent-enfant centrée sur l'attachement a montré son efficacité en explorant à la fois les symptômes de l'enfant et les comportements d'adaptation des parents (90). Par ailleurs, en 2011, Schneider et al. ont observé une amélioration des symptômes chez plus de 90 % des enfants participants à une thérapie cognitivo-comportementale adaptée au trouble d'anxiété de séparation (75).

Un essai clinique contrôlé randomisé (115) cherchant à évaluer l'efficacité d'un programme de psychothérapie pour les adultes atteints d'un trouble d'anxiété de séparation, en comparant à un groupe témoin qui ne recevait pas de traitement

immédiat, a été déclaré en 2014 par l'équipe australienne du Dr Manicavasagar. Il s'agit de techniques issues de la TCC et d'interventions centrées sur l'attachement. Le groupe interventionnel devait bénéficier de 8 semaines de traitement individuel, à raison d'une heure par semaine. Le critère de jugement principal était la diminution du nombre et de la gravité de symptômes du TAS évaluées via l'ASA-27. L'auteur a été contactée afin d'obtenir plus de renseignements au sujet de ce travail. Malheureusement, l'étude a été abandonnée devant des difficultés à recruter un nombre suffisant de participants dans le délai imparti pour le projet.

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle serait en cours en Irak (116). Il vise à évaluer l'efficacité du protocole unifié chez les adultes souffrant du trouble d'anxiété de séparation. Le protocole unifié pour le traitement trans-diagnostic des troubles émotionnels est une approche psychothérapeutique cognitivo-comportementale centrée sur les émotions notamment la dysrégulation émotionnelle sous-jacente à de nombreux troubles psychiatriques. L'objectif est d'identifier les émotions et leurs ressentis physiques associés, de développer des comportements plus adaptés face aux vécus émotionnels, et d'agir sur les stratégies d'évitement émotionnel. Cette étude comprend un groupe interventionnel recevant 10 séances individuelles de 45 minutes et un groupe contrôle sur liste d'attente qui recevra le protocole unifié après la fin des séances du groupe d'intervention. La première inclusion a eu lieu en juillet 2024, avec une taille d'échantillon prévue de 34 personnes. Les auteurs ont été contactés (Saeideh Sobhani et Farzad Nasiri de l'Université du Kurdistan) par mail afin d'avoir plus d'informations au sujet de cette étude, mais nous n'avons pas de réponse à ce jour.

Selon certains auteurs, le modèle du conditionnement pavlovien et de l'extinction de la peur, bien qu'utile notamment dans le cas du psychotraumatisme, ne

parvient pas à expliquer pleinement l'anxiété, notamment l'anxiété chronique et insidieuse (74).

2. Les psychothérapies psychodynamiques

Des approches psychothérapeutiques psychodynamiques ou interpersonnelles, mettant l'accent sur les relations et les affects, pourraient aider les patients à mieux gérer leurs émotions, ainsi qu'à reconnaître et tolérer les dangers perçus.

En 2015, Busch et Milrod (117) ont rapporté le cas clinique d'un patient de 23 ans diagnostiqué TAS en situation d'échec thérapeutique (trois essais d'antidépresseurs et trois prises en charge psychothérapeutiques dont de la TCC), qui a montré une amélioration significative de ses symptômes d'anxiété de séparation après 21 séances de PFPP-XR (psychothérapie psychanalytique brève, axée sur la panique). Cliniquement, le patient exprimait une ambivalence dans ses relations proches et un sentiment de culpabilité à l'idée d'exprimer ses besoins ou sa colère. Il était persuadé que ses figures d'attachement étaient vulnérables, et que le simple fait de s'affirmer pouvait leur causer du tort. Les auteurs concluent par la nécessité d'explorer davantage l'utilisation des psychothérapies psychanalytiques comme arsenal thérapeutique dans le traitement du trouble d'anxiété de séparation.

Cinq sujets atteints de TAS et n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels contre l'anxiété (TCC ou médicament) ont participé à une étude pilote de 21 à 24 séances sur 12 semaines de PFPP-XR (Panic-Focused Psychodynamic Psychotherapy-eXtended Range) (77), et ont présenté une amélioration clinique significative. La psychothérapie psychodynamique orientée vers la panique (PFPP) est une approche psychothérapeutique qui a démontré son efficacité dans le traitement du trouble panique. Cette méthode a ensuite été étendue à d'autres troubles anxieux ou troubles de la personnalité du cluster C (la PFPP-XR) (118). Elle se concentre sur

les affects et les circonstances concourant à l'apparition et la pérennisation de l'anxiété, notamment les difficultés en lien avec la séparation. Elle aborde la manière dont les patients perçoivent leur propre incapacité à être autonome sans l'appui de leurs figures d'attachement principales.

Une recherche expérimentale en 2018 auprès de 30 étudiants iraniens a évalué l'efficacité de deux types de psychothérapies psychodynamiques (la Brief Empathic Psychotherapy BEP et l'Affect Phobia Therapy APT) pour réduire les symptômes de TAS (119). Ils ont été répartis aléatoirement entre les groupes expérimentaux et le groupe témoin. Le protocole expérimental comportait 12 séances réparties sur 4 semaines. La BEP et l'APT se sont avérées efficaces pour réduire l'anxiété et la BEP a diminué significativement les symptômes de dépression. Ces psychothérapies psychodynamiques se sont avérées efficaces pour traiter cette population atteinte de TAS, ce qui représente une piste thérapeutique pour l'avenir. Toutefois, l'échantillon était exclusivement féminin et le suivi était très bref dans le temps (deux mois) ce qui limite l'extrapolation des résultats et ne permet pas l'évaluation de l'efficacité à long terme. Selon les auteurs, ces résultats sont encourageants mais devront être reproduits dans des échantillons plus représentatifs et avec un suivi d'au moins six mois afin de s'assurer de la stabilité des patients après le traitement.

3. La psychothérapie interpersonnelle

Une étude réalisée en 2020 a exploré l'efficacité de la psychothérapie interpersonnelle (IPT) pour traiter les patients souffrant à la fois de TSPT et de TAS (99). Dans cette étude, 29 vétérans atteints de TSPT ont suivi 14 séances d'IPT, avec des évaluations effectuées au départ, à la quatrième semaine, et à la fin du traitement. Contrairement à la thérapie cognitivo-comportementale, qui se concentre sur l'exposition aux souvenirs de l'événement traumatique, l'IPT se veut une thérapie

brève focalisée sur les conséquences émotionnelles et interpersonnelles du traumatisme. Parmi les patients souffrant de TSPT et de TAS comorbides, ceux ayant complété le traitement ont montré une amélioration significative tant des symptômes d'anxiété de séparation que du TSPT ($p = 0,009$). Cette étude suggère qu'un traitement par IPT pourrait être bénéfique pour les patients présentant à la fois un trouble d'anxiété de séparation adulte et un TSPT, en ciblant particulièrement les symptômes du TSPT.

De plus, des recherches ont révélé que ne pas traiter le TAS comorbide pourrait entraîner de moins bons résultats globaux du traitement (105). Il pourrait donc être pertinent d'intégrer des stratégies spécifiques pour traiter les symptômes de l'anxiété de séparation chez les réfugiés ou autres populations présentant à la fois un TSPT et un TAS.

4. *Les thérapeutiques médicamenteuses*

A ce jour, bien qu'efficaces dans le cadre des troubles anxieux, les ISRS (dont la fluoxétine) n'ont pas été spécifiquement étudié dans cette indication chez l'enfant (8). Une étude concernant l'adulte est disponible dans la littérature.

Un essai contrôlé randomisé a été conduit pour la première fois en 2017 aux Etats-Unis et a comparé l'efficacité de la vilazodone à un placebo sur le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte (58). Commercialisée sous le nom de VIIBRYD et approuvée par la *Food and Drug Administration*, elle est prescrite habituellement pour le traitement de l'épisode dépressif caractérisé. Ce traitement n'est pas commercialisé en France. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et d'un agoniste partiel des récepteurs de la 5-HydroxyTryptamine 1A. 24 adultes souffrant de TAS de 18 à 60 ans ont été randomisé pour recevoir 12 semaines de traitements, 13 ont reçu la vilazodone (moyenne 23,1 mg/jour) et 11 le placebo. La

vilazodone présentait globalement une bonne tolérance. Un seul participant sous vilazodone s'est retiré de l'étude pour cause d'effets indésirables (dyspepsie, insomnie, irritabilité). À la douzième semaine, les taux de réponse ne différaient pas significativement entre les groupes vilazodone et placebo. Cependant, la vilazodone a montré des signes d'efficacité sur plusieurs critères secondaires : le groupe traité par vilazodone montrait une amélioration plus marquée sur le SCI-SAS ($p = 0,026$) pour la gravité de l'anxiété de séparation et le Q-LES-Q ($p = 0,011$) pour la qualité de vie. Des recherches futures seront nécessaires pour confirmer l'efficacité de la vilazodone dans des échantillons de plus grande envergure voire pour tester l'efficacité d'autres ISRS.

5. Autres perspectives

D'autres perspectives de traitements pourraient émerger à l'avenir. A titre d'exemple, rappelons que la dysrégulation du système de l'ocytocine pourrait être une piste de recherche (75), de même que des techniques cognitivo-comportementales d'exposition graduée à l'incertitude (83).

I. Sous-estimation du TAS en pratique clinique

En dehors des contextes de recherche, le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte semble rarement identifié en pratique clinique. Pourquoi est-il ignoré et sous diagnostiqué ? Plusieurs hypothèses sont discutées dans la littérature.

Du côté des équipes soignantes :

- Un manque de sensibilisation des professionnels : Une ignorance des recherches portant sur le TAS et des évolutions nosographiques apportées par le DSM-V ou une résistance à étendre cette catégorie diagnostique au-delà de la sphère pédiatrique (120). Le risque étant de pérenniser le cercle vicieux d'un diagnostic erroné menant à un échec thérapeutique (41).

- Des difficultés d'évaluation clinique et sémiologique en lien avec : la forte comorbidité du TAS avec les autres troubles mentaux, le chevauchement des signes cliniques entre le TAS et d'autres troubles anxieux plus familiers (trouble panique, agoraphobie ou trouble anxieux généralisé), l'interprétation erronée de l'anxiété de séparation comme étant liée à des troubles de la personnalité (trouble de la personnalité dépendante) (79,120).
- Des lacunes concernant le traitement du TAS : l'absence d'approche standardisée ou validée pour traiter la forme adulte du trouble incite à ignorer ce diagnostic (120).

Du côté des patients :

- Un manque d'identification par le patient du caractère pathologique de son anxiété : Dans l'essai randomisé de Schneier et al. (58) certains patients rapportaient ne pas avoir identifié leurs symptômes comme pouvant être une entité clinique distincte et traitable. Ils s'habituent à leurs peurs et les pensent normales.
- Des stratégies de défense plus complexes employées par les adultes permettant de dissimuler leurs symptômes : conscients de l'irrationalité de leurs angoisses, les patients peuvent rationaliser leur propre anxiété de séparation (36).
- Une crainte du jugement : les patients peuvent craindre d'être perçus comme inadaptés ou immatures, préférant ainsi taire leurs symptômes (120).
- Une hyper-adaptation de l'entourage : avec le temps, l'entourage s'adapte aux comportements d'évitement de la séparation du patient (voire les renforce), donnant ainsi une moindre dimension pathologique à ces symptômes (120).

V. Discussion

a. Principaux résultats de la synthèse narrative

En résumé, le trouble d'anxiété de séparation semble être une maladie courante, mais sa prévalence est le plus souvent évaluée au sein d'échantillons restreints. Elle est fréquemment associée à des troubles concomitants et tend à s'agréger au sein des familles. Les principaux facteurs de risque incluent le sexe féminin, les adversités durant l'enfance et les événements traumatiques. Les styles parentaux dysfonctionnels et les distorsions cognitives interpersonnelles jouent également un rôle dans l'émergence de la maladie.

Cliniquement, les symptômes sont similaires à ceux observés durant l'enfance, bien que les critères diagnostiques aient été ajustés pour tenir compte de l'évolution avec l'âge, dépassant ainsi une description purement pédiatrique. Deux variantes principales ont émergé dans la littérature. Le sous-type affectif se caractérise par une prédominance des symptômes émotionnels, accompagnés d'une tendance à la somatisation, tandis que le sous-type cognitivo-comportemental est marqué par des comportements d'évitement. Certains traits de personnalité, tels que la tendance à l'inquiétude et à éprouver des émotions négatives (névrosisme), semblent être particulièrement associés à l'anxiété de séparation.

Bien que peu d'études se soient concentrées sur les substrats physiopathologiques sous-jacents, plusieurs hypothèses ont été proposées, notamment en lien avec le système oxytocinergique. Divers outils d'évaluation ont été développés, mais aucun n'est actuellement validé en français.

Le retentissement du trouble est considérable, avec une altération marquée du fonctionnement, l'apparition précoce de comorbidités sévères, une moindre réponse thérapeutique (médicamenteuse et psychothérapeutique) et une vulnérabilité accrue aux normes sociétales ou aux stratégies marketing. Cela souligne l'importance d'une analyse sémiologique précise et d'une démarche clinique rigoureuse pour écarter les diagnostics différentiels et repérer les comorbidités associées.

b. Forces et limites de cette étude

Cette revue narrative met en lumière les connaissances actuelles sur le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte, mais plusieurs limites doivent être soulignées.

Premièrement, elle présente certaines limites inhérentes à sa méthodologie, moins rigoureuse qu'une revue systématique de la littérature. Tout d'abord, l'absence de protocole standardisé reconnu pour la sélection des articles expose à un biais de sélection, d'autant plus que la recherche et l'analyse de la pertinence des publications ont été réalisées par une seule personne, l'auteure de cette thèse, ce qui augmente le risque que certains travaux pertinents aient été involontairement écartés. Par ailleurs, certains articles n'étaient pas accessibles dans leur intégralité, ce qui peut réduire la reproductibilité des résultats. Contrairement aux revues systématiques, une revue narrative ne nécessite pas d'évaluation formalisée de la qualité méthodologique de chaque étude ni d'analyse systématique du risque de biais. Enfin, la subjectivité inhérente à l'interprétation des résultats pourrait également influencer la synthèse proposée. Toutefois, pour atténuer ce biais de sélection et ce manque de reproductibilité, nous avons veillé à appliquer des recommandations de bonnes pratiques publiées dans le journal *Medical Writing* en 2015 (27) et à fournir une démarche méthodologique détaillée de ce travail de synthèse. Nous avons également

relevé le facteur d'impact des revues dans lesquelles les articles ont été publiés. Bien qu'imparfait, cet indicateur reflète en partie le rayonnement scientifique d'une publication. En raison du volume restreint de travaux disponibles sur le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte dans des revues à facteur d'impact élevé, il a été nécessaire d'inclure des études issues de revues à facteur d'impact plus faible. Ce choix a permis d'assurer une couverture plus large du sujet et d'intégrer une diversité de perspectives.

Deuxièmement, cette revue narrative présente des limites en lien avec les études incluses. La majorité des études recensées sont transversales, sans suivi longitudinal, ce qui empêche l'établissement de liens de causalité robustes. De plus, un grand nombre de ces études reposent sur l'utilisation d'échelles d'auto-évaluation, lesquelles peuvent entraîner plusieurs biais. D'une part, elles peuvent mener à une surestimation de certains symptômes en raison de la subjectivité des répondants. D'autre part, l'usage d'échelles rétrospectives, surtout pour interroger les adultes sur leurs souvenirs des symptômes vécus dans l'enfance ou l'adolescence, présente un risque important de biais de mémorisation. Une autre limite réside dans la composition des échantillons étudiés. Ceux-ci sont souvent restreints en taille, comportent une surreprésentation féminine ou manquent d'un groupe contrôle, ce qui limite la généralisation des résultats à l'ensemble de la population adulte souffrant d'anxiété de séparation. De plus, des différences culturelles pourraient influencer l'expression du trouble et son impact. Par exemple, certaines études conduites en Turquie suggèrent une prévalence et une présentation clinique pouvant différer de celles observées dans les pays occidentaux. Il serait donc pertinent de mener des recherches comparatives entre cultures individualistes et collectivistes afin de mieux comprendre ces variations. D'autres limites méthodologiques doivent être mentionnées. Le trouble d'anxiété de

séparation chez l'adulte est une entité diagnostique relativement récente, datant de 2013. Certaines études antérieures ne se réfèrent pas aux critères actuels, ce qui complique l'harmonisation des définitions. Ensuite, peu de travaux se sont intéressés aux bases neurobiologiques de ce trouble, en termes de biomarqueurs ou d'imagerie cérébrale, ce qui limite la compréhension de ces mécanismes physiopathologiques.

Enfin, cette revue est également soumise aux biais inhérents à la littérature scientifique. Le biais de publication pourrait avoir conduit à une surreprésentation des résultats significatifs, occultant ainsi des études n'ayant pas trouvé d'association significative.

Malgré ces limites, cette revue apporte une mise en perspective des connaissances actuelles sur le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte, en intégrant une diversité de sources et en mettant en lumière les principales tendances de la littérature. Ce trouble, bien que présent dans la littérature depuis une trentaine d'années, reste relativement peu reconnu en pratique clinique quotidienne. La reconnaissance nosographique chez l'adulte reste récente, à peine plus d'une décennie, ce qui témoigne de son émergence dans le champ de la médecine. Ce travail permet d'en proposer un état des lieux structuré à partir des connaissances actuelles. Bien que la démarche ne soit pas systématique, un large corpus d'articles a été analysé (96 articles), assurant une approche aussi exhaustive que possible du sujet.

Enfin, ce travail souligne la nécessité de poursuivre les investigations, notamment des études interventionnelles, des études épidémiologiques sur des échantillons plus représentatifs de la population clinique quotidienne, des travaux interculturels ou encore des études longitudinales prospectives. Par exemple, il serait pertinent de se demander si le TAS précède, suit ou évolue en d'autres troubles

psychiatriques, ou d'explorer d'autres facteurs de risque. Cette poursuite de la recherche contribuera à améliorer la compréhension, le repérage et la prise en charge de ce trouble, qui apparaît être associé à un risque accru d'échec de la psychothérapie et à une inefficacité des traitements médicamenteux lors de la prise en charge des comorbidités. Cela passera notamment par une sensibilisation et une formation accrue des professionnels de santé, le développement d'échelles de dépistage validées en français, ainsi que l'élaboration de stratégies thérapeutiques adaptées, qu'elles soient médicamenteuses ou non.

Ce travail ne se limite pas à une simple synthèse descriptive des études existantes, mais propose également une mise en perspective clinique, avec la proposition d'un protocole de recherche que nous détaillons ci-dessous.

c. Ouverture sur le protocole de recherche

Dans le prolongement de cette thèse, nous proposons une étude exploratoire complémentaire qui sera observationnelle transversale quantitative. Ce travail de recherche sera réalisé avec l'accompagnement et le soutien de l'équipe de la Consultation d'Aide Méthodologique de la Fédération de Recherche en Santé Mentale des Hauts-de-France.

L'objectif principal de cette étude sera d'évaluer la prévalence du trouble d'anxiété de séparation chez les patients adultes consultant dans un secteur de psychiatrie générale du Pas de Calais. À ce jour, peu de données chiffrées sont disponibles concernant ce trouble en population française, ce qui souligne l'importance de cette recherche.

L'objectif secondaire de cette étude sera d'analyser les comorbidités psychiatriques fréquemment associées au trouble d'anxiété de séparation dans la

pratique clinique. En mettant en lumière ces comorbidités, nous espérons apporter des éléments nouveaux sur la gestion du trouble d'anxiété de séparation en psychiatrie générale. Ce travail pourrait également servir de recherche préliminaire pour justifier l'intérêt d'un travail ultérieur visant à valider en français l'échelle ASA-27, un outil qui, comme nous l'avons évoqué dans le cadre de cette thèse, permettrait un repérage plus simplifié et précis des patients adultes souffrant de trouble d'anxiété de séparation.

Cette étude étant de nature transversale, les patients seront rencontrés une seule fois lors d'un entretien clinique d'évaluation effectué au cours de leur premier rendez-vous au Centre Médico-Psychologique. Afin de respecter les principes éthiques, les participants seront informés de la réalisation de cette étude par l'envoi d'une lettre d'information en même temps que leur convocation au rendez-vous, ce qui leur permettra d'avoir un délai de réflexion. Leur non-opposition sera recueillie à leur arrivée au CMP. Un exemplaire de cette lettre d'information est disponible en Annexe 5. S'agissant d'une étude de catégorie 3, il ne sera pas nécessaire de recueillir un consentement écrit des patients selon la réglementation éthique en vigueur. A l'issue de cet entretien, la participation à l'étude sera terminée pour le patient. Il sera orienté vers un professionnel de santé de la structure afin de poursuivre son suivi au CMP de façon habituelle.

L'entretien inclura la collecte d'informations socio-démographiques et la recherche des différents troubles psychiatriques selon les critères diagnostiques du DSM-V, avec un focus particulier sur le TAS. En effet, pour répondre à l'objectif principal, le Trouble d'Anxiété de Séparation sera recherché à l'aide de ces critères. Dans le but de répondre à notre objectif secondaire, les patients seront invités à compléter l'échelle d'auto-évaluation ASA-27, afin de comparer les résultats obtenus

avec ceux du DSM-V. Nous avons obtenu l'accord des auteurs pour l'utilisation et la traduction de cette échelle en français. L'accord est documenté en Annexe 2. L'échelle ASA-27 a été choisie pour sa capacité à identifier spécifiquement les symptômes du TAS à l'âge adulte. De plus, cette échelle est utilisée en pratique et en recherche dans d'autres pays depuis de nombreuses années et a montré de bonnes caractéristiques psychométriques. L'échelle ASA-27 a été traduite de l'anglais vers le français par deux professionnels de la santé mentale (un psychiatre, le Dr Emmanuel CHEVALIER, et une psychologue, M^{me} Margaux MORVAN) maîtrisant la langue anglaise. Elle a ensuite été rétro-traduite en français par un interprète scientifique travaillant pour la F2RSMPsy, afin de s'assurer de la cohérence linguistique de la version française.

L'échantillon à recruter comprendra 253 patients adultes âgés de 18 à 64 ans, sans distinction de genre, maîtrisant la langue française et en capacité de comprendre les questions posées. Les critères d'exclusion incluront les patients mineurs, les adultes âgés de 65 ans ou plus, les femmes enceintes ou allaitantes, les patients sous mesure de tutelle ainsi que ceux dans l'impossibilité de recevoir une information éclairée (pour des raisons de compréhensions de la langue française notamment). Une fois que l'échantillon sera constitué, l'entretien clinique permettra de recueillir les données nécessaires.

Un soin particulier sera apporté à la protection des données des participants. Les données seront pseudonymisées et consignées à l'issue de l'entretien clinique dans un tableur Excel spécialement élaboré pour les besoins de l'étude lequel sera hébergé sur le serveur sécurisé NEXTCLOUD de la F2RSMPsy, garantissant ainsi le stockage et la sécurité des données pour une période de 5 ans. Les analyses statistiques seront réalisées en collaboration avec la statisticienne de la F2RSMPsy, le Dr Camille VINCENT. Le présent protocole a été relu par l'attachée de recherche clinique, Mme

Audrey DEMAILLY, et a été soumis au Comité de Protection des Personnes, auprès duquel nous sommes actuellement en attente d'un retour.

Ce travail de mémoire s'inscrit dans la continuité de cette thèse, et ses résultats viendront enrichir la réflexion théorique sur le trouble d'anxiété de séparation, encore mal reconnu en pratique clinique. L'un de ses principaux objectifs est de contribuer à l'évaluation de la prévalence de ce trouble en population clinique française, et d'étudier ses comorbidités psychiatriques associées.

Cette étude vise à mieux appréhender l'ampleur de la prévalence du trouble d'anxiété de séparation en psychiatrie générale de secteur en France. L'analyse des comorbidités associées permettra de mieux caractériser le profil des patients concernés et d'identifier les défis cliniques auxquels les praticiens sont confrontés dans leur prise en charge. Les résultats obtenus permettront de situer cette problématique dans notre population clinique française et de les confronter aux données issues de la littérature internationale.

En outre, ce travail pourrait contribuer à argumenter la validation de l'échelle ASA-27 en français, un outil essentiel pour un repérage plus efficace du trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte.

Voici le synopsis envoyé au Comité de Protection des Personnes :

Titre	<u>Evaluation de la prévalence du Trouble Anxiété de Séparation chez les patients adultes</u>
Promoteur	Fédération Régionale de Recherche en Santé Mentale des Hauts de France (F2RSMPsy)
Investigateur principal	Emilie RUELLE
Nombre de centres	1
Type d'étude	Étude observationnelle quantitative transversale exploratoire
Etat de la question et objectifs de la recherche	Depuis le DSM-V, le trouble d'anxiété de séparation (TAS) est inclus dans section des Troubles Anxieux et le critère d'apparition des symptômes dans l'enfance a été supprimé. Cela permet de poser le diagnostic de novo à l'âge adulte. Chez l'enfant et l'adolescent, on retrouve une prévalence de 4 à 5 % et le TAS serait retrouvé jusqu'à 80 % des enfants présentant un refus scolaire. De plus, d'après les données de la littérature, un tiers des cas de TAS chez l'enfant persiste à l'âge adulte. Ce trouble serait un facteur de vulnérabilité, associé à d'autres comorbidités psychiatriques. Les études épidémiologiques sont peu nombreuses et le diagnostic semble peu connu des professionnels de santé mentale en population adulte. La prévalence vie entière du TAS à l'âge adulte en population générale serait de 4,8 %. En population clinique, ce trouble pourrait concerner 20 à 40 % des patients. A notre connaissance, il n'existe à ce jour aucun outil validé en français permettant d'évaluer ce trouble chez l'adulte. <u>Objectif principal</u> : L'objectif de ce travail sera d'évaluer la prévalence du trouble d'anxiété de séparation chez les patients adultes d'un secteur de psychiatrie générale du Pas de Calais. <u>Objectifs secondaires</u> : - Etudier les comorbidités psychiatriques associées au TAS. - Ce travail pourrait servir de recherche préliminaire, justifiant la pertinence d'un travail ultérieur de validation en français de l'échelle ASA-27 qui permettrait un meilleur repérage des patients adultes souffrant d'un TAS.

Population concernée	Critères d'inclusion : Homme et/ou femme Adulte de 18 à 64 ans Patient maîtrisant la langue française et en capacité de comprendre les questions Ayant formulé une nouvelle demande sur le CMP Patient disposé à se conformer à toutes les procédures de l'étude et à sa durée Patient qui ne s'est pas opposé à cette étude Critères de non-inclusion : Patient mineur de moins de 18 ans Patient majeur de 65 ans et plus Femme enceinte et/ou allaitante Patient dans l'impossibilité de recevoir une information éclairée Patient sous mesure de tutelle
Critères d'évaluation	<u>Objectif principal</u> : Critères diagnostiques du TAS du DSM-V <u>Objectifs secondaires</u> : - Critères diagnostiques du DSM-V pour les cooccurrences psychiatriques - Echelle ASA-27 traduite en français avec accord de l'auteur
Méthode d'observation ou d'investigation retenue	Evaluation médicale (entretien psychiatrique) Critères DSM-V pour les cooccurrences psychiatriques et le TAS Echelle ASA-27 traduite en français pour le TAS
Evaluation des bénéfices et des risques liés à la recherche	<u>Bénéfices</u> : affiner le diagnostic de chaque patient afin de bénéficier de la prise en charge la plus adaptée aux troubles qu'il présente. <u>Risques</u> : pas de risques particuliers étant donné le caractère non interventionnel de la recherche.
Origine et nature des données nominatives recueillies	Pseudonymisation des données Données recueillies lors de l'entretien avec l'investigateur principal et la passation de l'échelle Pas de données nominatives
Nombre de participants	253 patients

Gestion et mode de circulation des données	Données recueillies au format papier pendant les entretiens et stockées sur le CMP. Puis saisies sur un tableur Excel hébergé sur le serveur sécurisé NEXTCLOUD de la F2RSMPsy.
Durée et modalités d'organisation de la recherche	Durée de la période d'inclusion : 8 mois Durée de suivi par participant : pas de suivi au cours de cet étude, uniquement un rendez-vous de 45 minutes environ par participant Durée de saisie et d'analyse des données : 3 à 4 mois Durée totale de la recherche : 1 an Modalités d'information des participants : Recueil de la Non-Opposition par le biais d'une lettre d'information envoyée au patient en même temps que sa convocation au premier rendez-vous au CMP. Modalités d'identification des participants : Un numéro sera attribué à chaque participant, permettant de pseudonymiser son dossier. Modalités de suivi des participants : Un seul entretien clinique au cours duquel l'ensemble des données nécessaires seront recueillies. Pas de visites de suivi. Après recueil de sa non-opposition, le patient sera reçu au cours d'un entretien clinique par l'investigateur principal. A l'issue de cet entretien clinique, la participation à l'étude est terminée pour le patient. Il pourra ensuite poursuivre son suivi au CMP de façon habituelle.
Méthode d'analyse des données	Dans un premier temps, une analyse descriptive recherchera les caractéristiques des participants à l'enquête. Les variables quantitatives seront décrites au moyen de moyennes et écart-types en cas de distribution normale, ou au moyen de médianes et intervalles interquartiles en cas de distribution non normale. Les variables qualitatives seront décrites au moyen d'effectifs et de pourcentages. <u>Objectif principal :</u> Une analyse descriptive des critères diagnostiques TSA du DSM-V sera réalisée. La prévalence sera déterminée par le nombre de patients répondant aux critères diagnostiques de

	TSA du DSM-V suite à l'examen clinique effectué par le psychiatre. <u>Objectifs secondaires :</u> • Pour répondre au premier objectif secondaire, une analyse descriptive des comorbidités retrouvées à l'examen clinique selon les critères du DSM-V sera réalisée. Des analyses comparatives seront également réalisées afin de comparer les patients ayant un TSA diagnostiqué selon les critères DSM-V aux autres patients en fonction des comorbidités. Afin de répondre au deuxième objectif secondaire, la proportion de patients ayant été diagnostiqués TSA selon les critères DSM-V et ayant un score positif à l'échelle ASA-27 sera calculée. Un test kappa sera également réalisé afin de tester la concordance entre les 2 mesures.
--	--

VI. Conclusion

Le trouble d'anxiété de séparation, longtemps perçu comme une problématique propre à l'enfance, est désormais reconnu comme pouvant persister ou émerger à l'âge adulte. Cette revue narrative de la littérature a permis de dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur ce trouble, en mettant en lumière ses caractéristiques cliniques et ses implications thérapeutiques.

Les travaux recensés confirment que l'anxiété de séparation chez l'adulte peut avoir un impact considérable sur la vie quotidienne des patients. Il entraîne une détresse importante et retentit sur les relations interpersonnelles, le fonctionnement professionnel et la santé mentale globale. Malgré cette reconnaissance croissante dans la littérature scientifique, force est de constater que ce trouble reste largement absent de la pratique clinique quotidienne. En effet, son repérage demeure rare, et il est souvent négligé en tant que diagnostic différentiel, ce qui limite l'accès des patients à une prise en charge adaptée. Un des enjeux majeurs réside donc dans la sensibilisation à ce trouble, tant chez les professionnels de santé mentale que dans la population générale. Les patients, leurs familles et même certains cliniciens peuvent être tentés de minimiser la gravité des symptômes, en raison d'un manque d'information sur son existence et de ses manifestations chez l'adulte.

Cette méconnaissance pourrait s'expliquer par l'absence de formation spécifique sur ce trouble durant les études médicales et par la persistance de représentations qui le cantonnent encore à l'enfance. De plus, la reconnaissance officielle du trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte ne date que d'une dizaine d'années. Or, l'évolution des paradigmes et des pratiques en médecine nécessite du temps, ce qui pourrait expliquer en partie la relative invisibilité de ce diagnostic dans

la clinique quotidienne. À cela s'ajoute un manque d'outils d'évaluation validés en français, que ce soit pour l'auto-évaluation ou l'hétéro-évaluation, qui complexifie davantage le repérage et le diagnostic du trouble.

À l'avenir, il apparaît essentiel de développer des recherches plus approfondies, notamment des études longitudinales permettant d'évaluer les trajectoires développementales du trouble. Une meilleure prise en compte des aspects interculturels pourrait également enrichir notre compréhension de la manière dont l'anxiété de séparation s'exprime en fonction des contextes sociaux et familiaux. De plus, le développement et la validation d'outils d'évaluation adaptés et validés en français, tant pour l'auto-évaluation que pour l'hétéro-évaluation, sont nécessaires pour améliorer le repérage et le diagnostic du trouble. Enfin, des travaux interventionnels s'avèrent nécessaires pour tester l'efficacité de stratégies thérapeutiques spécifiques et améliorer la prise en charge des patients souffrant de ce trouble, dont l'impact sur leur qualité de vie reste encore trop souvent sous-estimé.

En définitive, cette revue met en évidence l'intérêt croissant pour le trouble d'anxiété de séparation chez l'adulte, tout en soulignant la nécessité d'une exploration plus approfondie de ce champ de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kleinginna PR, Kleinginna AM. A categorized list of emotion definitions, with suggestions for a consensual definition. *Motiv Emot.* 1 déc 1981;5(4):345-79.
2. Sander D, Scherer KR. Chapitre 1. La psychologie des émotions : survol des théories et débats essentiels. In: *Traité de psychologie des émotions* [Internet]. Paris: Dunod; 2014 [cité 23 août 2024]. p. 11-50. (Psycho Sup). Disponible sur: <https://www.cairn.info/traite-de-psychologie-des-emotions--9782100705344-p-11.htm>
3. Ekman P. Are there basic emotions? *Psychol Rev.* 1992;99(3):550-3.
4. Ekman P, Sorenson ER, Friesen WV. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science.* 4 avr 1969;164(3875):86-8.
5. Rolls ET. Précis of The brain and emotion. *Behav Brain Sci.* avr 2000;23(2):177-91.
6. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci.* juin 2015;16(6):317-31.
7. Boulenger JP, Lépine JP. Les troubles anxieux. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2014. (Psychiatrie).
8. Bögels SM, Knappe S, Clark LA. Adult separation anxiety disorder in DSM-5. *Clin Psychol Rev.* juill 2013;33(5):663-74.
9. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
10. Servant D. Se libérer de l'anxiété et des phobies. Paris: Tallandier; 2018. (En 100 questions).
11. Collège national des universitaires en psychiatrie, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, éditeurs. *Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie.* 4e éd. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2024. (L'officiel ECN).
12. Troubles anxieux [Internet]. [cité 9 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>
13. Depression and Other Common Mental Disorders [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
14. Bowlby J. Attachment and loss. 1: Attachment. Harmondsworth: Penguin Books; 1981. 477 p. (The international psycho-analytical library).
15. Bowlby J. Attachment and loss. 2: Separation: anxiety and anger. London: Pimlico; 1998. 503 p. (Pimlico).
16. Blandin N. L'angoisse de separation au fil des théories [Thèse]. [Lille ; 1969-2017, France]: Université du droit et de la santé; 1989.

17. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S. Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Oxford, England: Lawrence Erlbaum; 1978. xviii, 391 p. (Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation).
18. Bourrillon A, Benoist G, Delacourt C. Pédiatrie. 6e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. (Les référentiels des collèges).
19. Bailly D. L'angoisse de séparation: chez l'enfant et l'adolescent. 2e éd. Paris: Masson; 2004. (Collection Médecine et psychothérapie).
20. Wendland J, Camon-Sénéchal L, Khun-Franck L, Maronne C, Rabain D, Aidane É. Troubles de l'angoisse de séparation et de l'attachement: un groupe thérapeutique parents-jeunes enfants. *Devenir*. 22 mars 2011;23(1):7-32.
21. Alvarez L, Golse B. Chapitre II - Les compétences du bébé. *Que Sais-Je*. 16 oct 2020;3:19-34.
22. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
23. Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Separation anxiety disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2001;15(2):93-104.
24. Zebdi R, Lignier B. Anxiété de séparation et refus scolaire anxieux chez l'enfant : étude de cas. *J Thérapie Comport Cogn*. nov 2017;27(4):165-76.
25. Silove D, Alonso J, Bromet E, Gruber M, Sampson N, Scott K, et al. Pediatric-Onset and Adult-Onset Separation Anxiety Disorder Across Countries in the World Mental Health Survey. *Am J Psychiatry*. juill 2015;172(7):647-56.
26. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. janv 2015;15(157):39-44.
27. Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. *Med Writ*. 1 déc 2015;24(4):230-5.
28. Gittelman R, Klein DF. Relationship between separation anxiety and panic and agoraphobic disorders. *Psychopathology*. 1984;17 Suppl 1:56-65.
29. Silove D, Rees S. Separation anxiety disorder across the lifespan: DSM-5 lifts age restriction on diagnosis. *Asian J Psychiatry*. oct 2014;11:98-101.
30. Roberson-Nay R, Eaves LJ, Hettema JM, Kendler KS, Silberg JL. Childhood separation anxiety disorder and adult onset panic attacks share a common genetic diathesis. *Depress Anxiety*. avr 2012;29(4):320-7.
31. Atlı Ö, Bayın M, Alkin T. Hypersensitivity to 35% carbon dioxide in patients with adult separation anxiety disorder. *J Affect Disord*. déc 2012;141(2-3):315-23.
32. Silove D, Manicavasagar V, Curtis J, Blaszczyński A. Is early separation anxiety a risk factor for adult panic disorder?: A critical review. *Compr Psychiatry*. 1 mai 1996;37(3):167-79.
33. Yeragani VK, Meiri PC, Balon R, Patel H, Pohl R. History of separation anxiety in patients with panic disorder and depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79(6):550-6.

34. Lipsitz JD, Martin LY, Mannuzza S, Chapman TiF, Liebowitz MR, Klein DF, et al. Childhood separation anxiety disorder in patients with adult anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1 juin 1994;151(6):927-9.
35. Aschenbrand SG, Kendall PC, Webb A, Safford SM, Flannery-schroeder E. Is Childhood Separation Anxiety Disorder a Predictor of Adult Panic Disorder and Agoraphobia? A Seven-Year Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1 déc 2003;42(12):1478-85.
36. Manicavasagar V, Silove D. Is there an adult form of separation anxiety disorder? A brief clinical report. *Aust N Z J Psychiatry*. avr 1997;31(2):299-303.
37. Manicavasaga V, Silove D, Curtis J. Separation anxiety in adulthood: A phenomenological investigation. *Compr Psychiatry*. sept 1997;38(5):274-82.
38. Manicavasagar V, Silove D, Curtis J, Wagner R. Continuities of Separation Anxiety From Early Life Into Adulthood. *J Anxiety Disord*. janv 2000;14(1):1-18.
39. Silove D, Manicavasagar V, Drobny J. Associations between juvenile and adult forms of separation anxiety disorder: a study of adult volunteers with histories of school refusal. *J Nerv Ment Dis*. juin 2002;190(6):413.
40. Shear K, Jin R, Ruscio AM, Walters EE, Kessler RC. Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. juin 2006;163(6):1074-83.
41. Silove D, Manicavasagar V. Let's not abandon separation anxiety disorder in adulthood. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2013;47(8):780-2.
42. Carmassi C, Gesi C, Massimetti E, Shear MK, Dell'Osso L. Separation anxiety disorder in the DSM-5 era. *J Psychopathol*. déc 2015;21(4):365-71.
43. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr>
44. Baldwin DS, Gordon R, Abelli M, Pini S. The separation of adult separation anxiety disorder. *CNS Spectr*. août 2016;21(4):289-94.
45. Silove D, Momartin S, Marnane C, Steel Z, Manicavasagar V. Adult separation anxiety disorder among war-affected Bosnian refugees: Comorbidity with PTSD and associations with dimensions of trauma. *J Trauma Stress*. 2010;23(1):169-72.
46. Silove DM, Marnane CL, Wagner R, Manicavasagar VL, Rees S. The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC Psychiatry*. 10 mars 2010;10:21.
47. Pini S, Abelli M, Shear KM, Cardini A, Lari L, Gesi C, et al. Frequency and clinical correlates of adult separation anxiety in a sample of 508 outpatients with mood and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. juill 2010;122(1):40-6.
48. Pini S, Gesi C, Abelli M, Muti M, Lari L, Cardini A, et al. The relationship between adult separation anxiety disorder and complicated grief in a cohort of 454 outpatients with mood and anxiety disorders. *J Affect Disord*. déc 2012;143(1-3):64-8.

49. Pini S, Abelli M, Troisi A, Siracusano A, Cassano GB, Shear KM, et al. The relationships among separation anxiety disorder, adult attachment style and agoraphobia in patients with panic disorder. *J Anxiety Disord.* déc 2014;28(8):741-6.
50. Franz AP, Rateke L, Hartmann T, McLaughlin N, Torres AR, Do Rosário MC, et al. Separation anxiety disorder in adult patients with obsessive-compulsive disorder: Prevalence and clinical correlates. *Eur Psychiatry.* janv 2015;30(1):145-51.
51. Gesi C, Abelli M, Cardini A, Lari L, Di Paolo L, Silove D, et al. Separation anxiety disorder from the perspective of DSM-5: clinical investigation among subjects with panic disorder and associations with mood disorders spectrum. *CNS Spectr.* févr 2016;21(1):70-5.
52. Gesi C, Carmassi C, Shear KM, Schwartz T, Ghesquiere A, Khaler J, et al. Adult separation anxiety disorder in complicated grief: an exploratory study on frequency and correlates. *Compr Psychiatry.* janv 2017;72:6-12.
53. Elbay RY, Görmez A, Kılıç A, Avcı SH. Separation anxiety disorder among outpatients with major depressive disorder: Prevalence and clinical correlates. *Compr Psychiatry.* févr 2021;105:152219.
54. Kohlhoff J, Barnett B, Eapen V. Adult separation anxiety and unsettled infant behavior: Associations with adverse parenting during childhood and insecure adult attachment. *Compr Psychiatry.* août 2015;61:1-9.
55. Sevil Degirmenci S, Kosger F, Altinoz AE, Essizoglu A, Aksaray G. The relationship between separation anxiety and intolerance of uncertainty in pregnant women. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* sept 2020;33(17):2927-32.
56. Eapen V, Silove DM, Johnston D, Apler A, Rees S. Adult separation anxiety in pregnancy: how common is it? *Int J Womens Health.* 24 mai 2012;4:251-6.
57. Cyranowski JM, Shear MK, Rucci P, Fagiolini A, Frank E, Grochocinski VJ, et al. Adult separation anxiety: psychometric properties of a new structured clinical interview. *J Psychiatr Res.* 1 mars 2002;36(2):77-86.
58. Schneier FR, Moskowitz DM, Choo TH, Galfalvy H, Campeas R, Sanchez-Lacay A. A randomized controlled pilot trial of vilazodone for adult separation anxiety disorder. *Depress Anxiety.* déc 2017;34(12):1085-95.
59. Silove D, Manicavasagar V, O'Connell D, Morris-Yates A. Genetic factors in early separation anxiety: Implications for the genesis of adult anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand.* juill 1995;92(1):17-24.
60. Tay AK, Rees S, Kareth M, Silove D. Associations of adult separation anxiety disorder with conflict-related trauma, ongoing adversity, and the psychosocial disruptions of mass conflict among West Papuan refugees. *Am J Orthopsychiatry.* 2016;86(2):224-35.
61. Boelen PA. Symptoms of prolonged grief, depression, and adult separation anxiety: Distinctiveness and correlates. *Psychiatry Res.* mai 2013;207(1-2):68-72.
62. Başbuğ S, Cesur G, Batıgün AD. Perceived parental styles and adult separation anxiety: The mediating role of interpersonal cognitive distortions. *Türk Psikiyatri Derg.* Win 2017;28(4):1-12.

63. Colak M, Sireli O, Dayi A. Adult separation anxiety and childhood traumas: The mediating role of cognitive distortions. *J Child Adolesc Trauma*. déc 2023;16(4):973-80.
64. Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, Hadzi-Pavlovic D. Parental representations associated with adult separation anxiety and panic disorder–agoraphobia. *Aust N Z J Psychiatry*. juin 1999;33(3):422-8.
65. Costa B, Pini S, Abelli M, Gabelloni P, Da Pozzo E, Chelli B, et al. Role of translocator protein (18 kDa) in adult separation anxiety and attachment style in patients with depression. *Curr Mol Med*. mai 2012;12(4):483-7.
66. Manicavasagar V, Silove D, Rapee R, Waters F, Momartin S. Parent–child concordance for separation anxiety: a clinical study. *J Affect Disord*. juin 2001;65(1):81-4.
67. Finsaas MC, Klein DN. Is adult separation anxiety associated with offspring risk for internalizing psychiatric problems? *Psychol Med*. mai 2023;53(7):3168-77.
68. Redlich R, Grotegerd D, Opel N, Kaufmann C, Zwieterlood P, Kugel H, et al. Are you gonna leave me? Separation anxiety is associated with increased amygdala responsiveness and volume. *Soc Cogn Affect Neurosci*. févr 2015;10(2):278-84.
69. Chen HC, Lin CF, Lee YC. The right amygdalar tumor presenting with symptoms of separation anxiety disorder (SAD): a case report. *Neurocase Taylor Francis Ltd*. avr 2015;21(2):268-70.
70. Pini S, Martini C, Abelli M, Muti M, Gesi C, Montali M, et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor binding sites in platelets of patients with panic disorder associated to separation anxiety symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. sept 2005;181(2):407-11.
71. Chelli B, Pini S, Abelli M, Cardini A, Lari L, Muti M, et al. Platelet 18 kDa Translocator Protein density is reduced in depressed patients with adult separation anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol*. avr 2008;18(4):249-54.
72. Abelli M, Chelli B, Costa B, Lari L, Cardini A, Gesi C, et al. Reductions in Platelet 18-kDa Translocator Protein Density Are Associated with Adult Separation Anxiety in Patients with Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology*. 2010;62(2):98-103.
73. Costa B, Pini S, Martini C, Abelli M, Gabelloni P, Landi S, et al. Ala147Thr substitution in translocator protein is associated with adult separation anxiety in patients with depression. *Psychiatr Genet*. avr 2009;19(2):110-1.
74. Milrod B, Markowitz JC, Gerber AJ, Cyranowski J, Altemus M, Shapiro T, et al. Childhood Separation Anxiety and the Pathogenesis and Treatment of Adult Anxiety. *Am J Psychiatry*. janv 2014;171(1):34-43.
75. Rochester J, Baldwin DS. Adult separation anxiety disorder: accepted but little understood. *Hum Psychopharmacol*. janv 2015;30(1):1-3.
76. Costa B, Pini S, Martini C, Abelli M, Gabelloni P, Ciampi O, et al. Mutation analysis of oxytocin gene in individuals with adult separation anxiety. *Psychiatry Res*. juill 2009;168(2):87-93.
77. Milrod B, Altemus M, Gross C, Busch F, Silver G, Christos P, et al. Adult separation anxiety in treatment nonresponders with anxiety disorders: delineation of the syndrome and exploration of attachment-based psychotherapy and biomarkers. *Compr Psychiatry*. avr 2016;66:139-45.

78. Costa B, Pini S, Baldwin DS, Silove D, Manicavasagar V, Abelli M, et al. Oxytocin receptor and G-protein polymorphisms in patients with depression and separation anxiety. *J Affect Disord*. 15 août 2017;218:365-73.
79. Arkusha IA, Zakharova KV, Zinchuk MS, Avedisova AS. Clinical Variants and Types of Course of Separation Anxiety Disorder in Adults. *Neurosci Behav Physiol*. mars 2022;52(3):336-42.
80. Finsaas MC, Klein DN. Adult separation anxiety: Personality characteristics of a neglected clinical syndrome. *J Abnorm Psychol*. août 2021;130(6):620-6.
81. Mertol S, Alkın T. Temperament and character dimensions of patients with adult separation anxiety disorder. *J Affect Disord*. juill 2012;139(2):199-203.
82. Pozzi G, Bruschi A, De Angelis A, Pascucci M, Hatzigiakoumis DS, Grandinetti P, et al. Adult Separation Anxiety and TCI-R Personality Dimensions in Patients with Anxiety, Alcohol Use, and Gambling: A Preliminary Report. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-6.
83. Boelen PA, Reijntjes A, Carleton RN. Intolerance of uncertainty and adult separation anxiety. *Cogn Behav Ther*. 2014;43(2):133-44.
84. Strawn JR, Dobson ET. Individuation for a DSM-5 disorder: Adult separation anxiety. *Depress Anxiety*. déc 2017;34(12):1082-4.
85. Silove D, Marnane C. Overlap of symptom domains of separation anxiety disorder in adulthood with panic disorder–agoraphobia. *J Anxiety Disord*. janv 2013;27(1):92-7.
86. Mroczkowski MM, Goes FS, Riddle MA, Grados MA, Bienvenu OJ, Greenberg BD, et al. Separation anxiety disorder in OCD. *Depress Anxiety*. mars 2011;28(3):256-62.
87. Silove D, Marnane C, Wagner R, Manicavasagar V. Brief report--associations of personality disorder with early separation anxiety in patients with adult separation anxiety disorder. *J Personal Disord*. févr 2011;25(1):128-33.
88. Manicavasagar V, Marnane C, Pini S, Abelli M, Rees S, Eapen V, et al. Adult Separation Anxiety Disorder: A Disorder Comes of Age. *Curr Psychiatry Rep*. août 2010;12(4):290-7.
89. Lewinsohn PM, Holm-Denoma JM, Small JW, Seeley JR, Joiner TE. Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 2008;47(5):548-55.
90. Kossowsky J, Pfaltz MC, Schneider S, Taeymans J, Locher C, Gaab J. The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. juill 2013;170(7):768-81.
91. Dell’Osso L, Carmassi C, Corsi M, Pergentini I, Socci C, Maremmani AG, et al. Adult separation anxiety in patients with complicated grief versus healthy control subjects: relationships with lifetime depressive and hypomanic symptoms. *Ann Gen Psychiatry*. déc 2011;10(1):29.
92. Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, Drobny J. A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood. *Compr Psychiatry*. mars 2003;44(2):146-53.
93. Pini S, Milrod B, Baldwin DS, Schiele MA, Massimetti G, Costa B, et al. The relationship of separation anxiety with the age of onset of panic disorder. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 12 avr

2023 [cité 4 janv 2025]; Disponible sur: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,url,uid&db=psych&AN=2023-64781-001&lang=fr&site=ehost-live>

94. Dogan B, Kocabas O, Sevincok D, Baygin C, Memis CO, Sevincok L. Separation Anxiety Disorder in Panic Disorder Patients with and without Comorbid Agoraphobia. *Psychiatry-Interpers Biol Process*. 2021;84(1):68-80.
95. Pini S, Abelli M, Mauri M, Muti M, Iazzetta P, Banti S, et al. Clinical correlates and significance of separation anxiety in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(4):370-6.
96. Tasdemir A, Tamam L, Keskin N, Evlice YE. Assessment of co-morbidity of adult separation anxiety in patients with bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(2):93-102.
97. Caricasole V, Di Bernardo I, Varinelli A, Galimberti C, Zanello R, Bosi M, et al. Anxiety disorders anticipate the diagnosis of bipolar disorder in comorbid patients: Findings from an Italian tertiary clinic. *J Affect Disord*. oct 2019;257:376-81.
98. Carmassi C, Gesi C, Corsi M, Pergentini I, Cremone IM, Conversano C, et al. Adult separation anxiety differentiates patients with complicated grief and/or major depression and is related to lifetime mood spectrum symptoms. *Compr Psychiatry*. avr 2015;58:45-9.
99. Milrod B, Keefe JR, Choo TH, Arnon S, Such S, Lowell A, et al. Separation anxiety in PTSD: A pilot study of mechanisms in patients undergoing IPT. *Depress Anxiety*. avr 2020;37(4):386-95.
100. Bailly-Lambin I, Bailly D. Angoisse de séparation et troubles du comportement alimentaire. *L'Encéphale*. juin 1999;25(3):226-31.
101. Godart NT, Flament MF, Lecrubier Y, Jeammet P. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance. *Eur Psychiatry*. févr 2000;15(1):38-45.
102. Loas G, Atger F, Perdureau F, Verrier A, Guelfi JD, Halfon O, et al. Comorbidity of dependent personality disorder and separation anxiety disorder in addictive disorders and in healthy subjects. *Psychopathology*. 2002;35(4):249-53.
103. Kazğan Kılıçaslan A, Kurt O, Yildiz S, Sırlıer Emir B. The impacts of adult separation anxiety disorder on nomophobia. *Klin Psikiyatri Derg J Clin Psychiatry*. 2024;27(1):21-9.
104. Unlubilgin E, Tetik S, Aksoy I, Yuksel D, Tekin OM. Relationship Between Adult Separation Anxiety and Attachment Styles and Vaginismus. *J Sex Med*. oct 2021;18(10):1752-8.
105. Miniati M, Calugi S, Rucci P, Shear MK, Benvenuti A, Santoro D, et al. Predictors of response among patients with panic disorder treated with medications in a naturalistic follow-up: The role of adult separation anxiety. *J Affect Disord*. févr 2012;136(3):675-9.
106. Kirsten L, Grenyer B, Wagner R, Manicavasagar V. Impact of separation anxiety on psychotherapy outcomes for adults with anxiety disorders. *Couns Psychother Res*. 1 mars 2008;8:36-42.
107. Posavac SS, Posavac HD. Adult Separation Anxiety Disorder Symptomology and Susceptibility to Marketing Persuasion. *J Soc Clin Psychol*. févr 2017;36(2):158-69.

108. Posavac SS, Posavac HD. Adult Separation Anxiety Disorder Symptomology as a Risk Factor for Thin-Ideal Internalization: The Role of Self-Concept Clarity. *Psychol Rep.* juin 2020;123(3):674-86.
109. Kayha Y, Taskale N. Difficulties in emotion regulation, separation anxiety, and impulsivity as predictors of women's intimate partner violence experiences. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci.* 2019;32(2):101.
110. Silove D, Manicavasagar V, O'Connell D, Blaszczynski A, Wagner R, Henry J. The development of the Separation Anxiety Symptom Inventory (SASI). *Aust N Z J Psychiatry.* sept 1993;27(3):477-88.
111. Diriöz M, Alkın T, Yemez B, Onur E, Eminağaoğlu N. The validity and reliability of Turkish version of separation anxiety symptom inventory and adult separation anxiety questionnaire. *Turk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry.* 2012;23(2):108-16.
112. Ruiz-García A, Jiménez Ó, Resurrección DM, Ferreira M, Reis-Jorge J, Fenollar-Cortés J. Portuguese validation of the Adult Separation Anxiety—Questionnaire (ASA-27). Hoefer S, éditeur. *PLOS ONE.* 10 mars 2021;16(3):e0248149.
113. Mordeno IG, Gallemmit IMJS, Dinding DLL. To Leave is to Die a Little: Assessing the Symptom Structure of Separation Anxiety Disorder in Left-Behind Emerging Adults. *Psychiatr Q.* juin 2023;94(2):179-99.
114. Coldur EO, Cokmus FP, Suculluoglu Dikici D, Aydemir O. The validity and reliability of DSM-5 separation anxiety disorder severity scale-adult form. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci.* 2020;33(3):237.
115. ACTRN12614001251617. A clinical controlled trial of the effectiveness of a psychological treatment program for separation anxiety disorder in adults. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001251617> [Internet]. 31 août 2022 [cité 4 janv 2025]; Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/central/doi/10.1002/central/CN-02432782/full>
116. IRCT20240227061119N1. The Effectiveness of Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment on people with Separation Anxiety Disorder. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20240227061119N1> [Internet]. 30 sept 2024 [cité 4 janv 2025]; Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/central/doi/10.1002/central/CN-02743814/full>
117. Busch FN, Milrod BL. Psychodynamic Treatment for Separation Anxiety in a Treatment Nonresponder. *J Am Psychoanal Assoc.* 1 oct 2015;63(5):893-919.
118. Busch FN, Milrod BL. Panic-Focused Psychodynamic Psychotherapy—Extended Range. *Psychoanal Inq.* nov 2013;33(6):584-94.
119. Mowlaie M, Hajloo N, Hashjin GS, Mikaeili N, Heidari S. The effectiveness of empathic dynamic psychotherapy and anxiety-regulating psychodynamic therapy in treating adult separation anxiety disorder. *J Pract Clin Psychol.* 2018;6(3):143-52.
120. Manicavasagar V, Silove D. Why are we still missing adult separation anxiety disorder in clinical practice? *Aust N Z J Psychiatry.* août 2016;50(8):807-8.

ANNEXES

Annexe 1 – Recommandations pour revue narrative

Table 2: General framework of narrative reviews

Introduction		
● Content: describe the rationale ● Structure: organization of the collected information ● Limits: define the objective(s) and scope		
<i>Literature search</i> ● Searching strategy: databases, keywords ● Inclusion/exclusion criteria: types of studies, languages, time periods, others ● Verify the availability of all the selected studies ● Citing and listing the researched references		
<i>Central body/ Discussion:</i> <i>Section 1</i> First key concept: ● discuss and evaluate ● summarize in relation to the research query	<i>Section 2</i> Another key concept: ● discuss and evaluate ● summarize in relation to the research query	<i>Added sections</i> ● following the same pattern
<i>Conclusions</i> From each summarised section: ● highlight the main points ● connect with the research needs ● repeat the meaning for the research design		
<i>Abstract</i> ● According to the journal style ● Descriptive or structured (IMRAD pattern)		

Figure 10 Tableau issu de l'article : Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. Med Writ. 1 déc 2015;24(4):230-5.

Annexe 2 – Accord d'utilisation de l'ASA-27

Le Dr MANICAVASAGAR nous a donné son accord pour l'utilisation et la traduction de l'échelle ASA-27 en français et nous a fait parvenir un exemplaire de l'échelle en anglais disponible en Annexe 3.



ASA-27 scale

2 messages

Emilie Ruelle Marbac <em.ruelle@gmail.com>
À : v.manicavasagar@unsw.edu.au
Cc : emmanuel.chevalier.GK@gmail.com

lun. 25 nov. 2024 à 22:37

Dear Dr. Manicavasagar,

I am a psychiatry intern in France at the University of Lille. For my thesis and final dissertation, I am working on separation anxiety disorder in adult patients. For this project, my thesis supervisor (Dr. CHEVALIER) and I would like to use the ASA-27 scale that you mention in your publications (Manicavasagar, V., Silove, D., Wagner, R., Drobny, J. (2003). A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood. *Comprehensive Psychiatry*, 44, 146-153.).

We would like to request your permission to use this scale, which we will translate into French for our work. Would you agree to this?

Also, would you possibly have the scale (in English) in PDF format?

Thank you in advance for your time and consideration regarding our research work.

Respectfully,

Emilie RUELLE, Psychiatry Intern
Dr. Emmanuel CHEVALIER, Psychiatrist

Vijaya Manicavasagar <v.manicavasagar@blackdog.org.au>
À : Emilie Ruelle Marbac <em.ruelle@gmail.com>
Cc : emmanuel.chevalier.GK@gmail.com <emmanuel.chevalier.GK@gmail.com>

mar. 26 nov. 2024 à 03:19

Dear Emilie,

Thank you for contacting me about the ASA-27. You have my permission to use the scale and to translate it into French.

I enclose a copy of the scale in English for you.

Sincerely,

Dr Vijaya Manicavasagar
Conjoint A/Professor UNSW
Senior Clinical Psychologist
Black Dog Institute
(02) 9382 2991
<http://www.blackdoginstitute.org.au/>

Annexe 3 – Echelle ASA-27 en anglais

Appendix 2 - ASA-27

The following statements refer to symptoms that you might have experienced as an adult (over the age of 18 years). Please tick the appropriate brackets for each item, according to whether you have experienced any of these symptoms. Please remember to answer all questions.

	This happens very often	This happens fairly often	This happens occasionally	This has never happened
1. Have you felt more secure at home when you are with people that are close to you?	()	()	()	()
2. Have you experienced difficulty in staying away from home for several hours at a time?	()	()	()	()
3. Have you been carrying around something in your purse or wallet that gives you a sense of security or comfort?	()	()	()	()
4. Have you experienced extreme stress before leaving home to go on a long trip?	()	()	()	()
5. Have you suffered from nightmares or dreams about being separated from someone close to you?	()	()	()	()
6. Have you experienced extreme stress before leaving someone close to you when going away on a trip?	()	()	()	()
7. Have you become very upset when your usual daily routine is disrupted?	()	()	()	()
8. Have you been worried about the intensity of your relationship with those people closest to you, eg. that you are too strongly attached?	()	()	()	()
9. Have you experienced symptoms such as headaches, stomach-aches or nausea (or other) before leaving for work or other regular activity outside the home?	()	()	()	()
10. Do you find that you talk a lot in order to keep people close to you?	()	()	()	()

	This happens very often	This happens fairly often	This happens occasionally	This has never happened
11. Have you been especially concerned about where people close to you are going when you are separated from them, eg. when you leave them to go to work or go out of the house?	()	()	()	()
12. Have you experienced difficulty in sleeping alone at night, eg. is your sleep better if someone close to you is in the house?	()	()	()	()
13. Have you noticed that you are better able to go off to sleep if you can hear the voices of people you are close to or the sound of the TV or the radio?	()	()	()	()
14. Have you become very distressed when thinking about being away from people that are close to you?	()	()	()	()
15. Have you suffered from nightmares or dreams about being away from home?	()	()	()	()
16. Have you been worrying a lot about people close to you coming to serious harm, for example, meeting with a car accident, or suffering from a fatal illness?	()	()	()	()
17. Have you become very upset with changes to your usual daily routine if they interfere with your contact with persons close to you?	()	()	()	()
18. Have you been worrying a lot about people you care about leaving you?	()	()	()	()
19. Have you found that you sleep better if the lights are on in the house or in the bedroom?	()	()	()	()
20. Have you tried to avoid being at home alone especially when people close to you are out?	()	()	()	()

	This happens very often	This happens fairly often	This happens occasionally	This has never happened
21. Have you suffered from sudden bouts of anxiety or panic attacks (eg. sudden shaking, sweating, shortness of breath, pounding heart) when thinking about leaving people close to you or about them leaving you?	()	()	()	()
22. Have you found that you get anxious if you do not speak to people that are close to you on the telephone regularly, eg. daily?	()	()	()	()
23. Have you been afraid that you would not be able to cope or could not go on if someone you cared about left you?	()	()	()	()
24. Have you suffered from sudden bouts of anxiety or panic attacks (eg. sudden shaking, sweating, shortness of breath, pounding heart) when separated from people close to you?	()	()	()	()
25. Have you been worrying a lot about possible events that may separate you from those close to you eg. because of work requirements?	()	()	()	()
26. Have people close to you mentioned that you 'talk a lot'?	()	()	()	()
27. Have you been worrying that your relationships with some people are so close that it may cause them problems?	()	()	()	()

For Researchers: Scoring the ASA-27

Individual items are scored on a 0 to 3 scale where;

'0' = 'This has never happened'

'1' = 'This happens occasionally'

'2' = 'This happens fairly often'

'3' = 'This happens very often'

The items are summated to derive a total score for adult separation anxiety. Further scoring guidelines and psychometric properties of the ASA-27 are available in:

Manicavasagar, V., Silove, D. Wagner, R. and Drobney, J. (2003). A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood. *Comprehensive Psychiatry*, 44(2): 146-153.

Annexe 4 – Echelle ASA-27 traduite en français

ASA-27

Les énoncés suivants concernent des symptômes que vous pourriez avoir ressentis en tant qu'adulte (après 18 ans). Veuillez cocher la case appropriée pour chaque item, selon si oui ou non vous avez présenté un de ces symptômes. Merci de bien vouloir répondre à chaque question.

	Cela arrive très souvent	Cela arrive assez souvent	Cela arrive occasionnell- ement	Cela n'est jamais arrivé
1. Vous êtes-vous senti(e) plus en sécurité chez vous lorsque vous étiez en présence de personnes qui vous sont proches ?	()	()	()	()
2. Avez-vous éprouvé des difficultés à rester éloigné(e) de chez vous pendant plusieurs heures d'affilée ?	()	()	()	()
3. Avez-vous l'habitude de porter dans votre sac ou portefeuille un objet qui vous procure un sentiment de sécurité ou de réconfort ?	()	()	()	()
4. Avez-vous ressenti un stress intense avant de quitter votre domicile pour un long voyage ?	()	()	()	()
5. Avez-vous souffert de cauchemars ou des rêves à propos d'être séparé d'une personne proche ?	()	()	()	()
6. Avez-vous ressenti un stress intense avant de quitter une personne proche pour partir en voyage ?	()	()	()	()
7. Êtes-vous devenu(e) très perturbé(e) lorsque votre routine quotidienne habituelle est perturbée ?	()	()	()	()
8. Avez-vous été inquiet(ète) de l'intensité de votre relation avec les personnes qui vous sont les plus proches, par exemple que vous êtes trop fortement attaché(e) ?	()	()	()	()
9. Avez-vous ressenti des symptômes tels que des maux de tête, maux de ventre ou nausées (ou autres) avant de partir pour le travail ou toute autre activité habituelle hors du domicile ?	()	()	()	()
10. Avez-vous constaté que vous parlez beaucoup afin de garder les gens proches de vous ?	()	()	()	()

	Cela arrive très souvent	Cela arrive assez souvent	Cela arrive occasionnell- ement	Cela n'est jamais arrivé
11. Vous êtes-vous senti particulièrement préoccupé(e) de savoir où allaient les personnes qui vous sont proches lorsque vous êtes séparé(e) d'elles, par exemple en allant au travail ou en quittant le domicile ?	()	()	()	()
12. Avez-vous ressenti des difficultés à dormir seul(e) la nuit, par exemple votre sommeil est-il meilleur si quelqu'un de proche est à la maison ?	()	()	()	()
13. Avez-vous remarqué qu'il était plus facile de vous endormir si vous entendez la voix de personnes proches, ou le son de la télévision ou de la radio ?	()	()	()	()
14. Avez-vous été très paniqué(e) à l'idée d'être éloigné(e) de personnes qui vous sont proches ?	()	()	()	()
15. Avez-vous souffert de cauchemars ou de rêves à propos d'être loin de chez vous ?	()	()	()	()
16. Vous êtes-vous beaucoup inquiété(e) de la possibilité que de grands dangers arrivent à des personnes proches, par exemple un accident de voiture ou une maladie incurable ?	()	()	()	()
17. Êtes-vous devenu(e) très perturbé(e) par des changements dans votre routine quotidienne habituelle s'ils entravent vos contacts avec des personnes proches ?	()	()	()	()
18. Vous êtes-vous beaucoup inquiété(e) que des personnes que vous sont chères vous quittent ?	()	()	()	()
19. Avez-vous constaté que vous dormez mieux si les lumières sont allumées dans la maison ou dans la chambre ?	()	()	()	()
20. Avez-vous essayé d'éviter d'être seul(e) chez vous, en particulier lorsque les personnes qui vous sont proches sont sorties ?	()	()	()	()

	Cela arrive très souvent	Cela arrive assez souvent	Cela arrive occasionnell- ement	Cela n'est jamais arrivé
21. Avez-vous souffert de crises soudaines d'anxiété ou d'attaques de panique (par exemple, tremblements, sueurs, essoufflement, palpitations soudains) à l'idée de quitter des personnes proches ou de leur départ ?	()	()	()	()
22. Avez-vous constaté que vous devenez anxieux si vous ne parlez pas régulièrement au téléphone avec des personnes qui vous sont proches, par exemple tous les jours ?	()	()	()	()
23. Avez-vous eu peur de ne pas être capable de faire face ou de ne pas pouvoir continuer à vivre si quelqu'un qui vous est cher vous quittait ?	()	()	()	()
24. Avez-vous souffert de soudaines crises d'anxiété ou d'attaques de panique (par exemple, tremblements, sueurs, essoufflement, palpitations soudains) lorsque vous êtes séparé(e) de personnes proches ?	()	()	()	()
25. Vous êtes-vous beaucoup inquiété(e) de potentiels événements qui pourraient vous séparer de ceux qui vous sont proches, par exemple à cause d'exigences professionnelles ?	()	()	()	()
26. Des personnes proches vous ont-elles dit que vous « parlez beaucoup » ?	()	()	()	()
27. Vous êtes-vous inquiété(e) que vos relations avec certaines personnes soient si proches qu'elles pourraient leur causer des problèmes ?	()	()	()	()

Pour les chercheurs : Coter l'ASA-27

Chaque item est coté sur une échelle de 0 à 3 où :

- « 0 » = « Cela n'est jamais arrivé »
- « 1 » = « Cela arrive occasionnellement »
- « 2 » = « Cela arrive assez souvent »
- « 3 » = « Cela arrive très souvent »

Les réponses sont additionnées pour obtenir un score total d'anxiété de séparation à l'âge adulte. Des directives supplémentaires pour la cotation et les propriétés psychométriques de l'ASA-27 sont disponibles dans :

Manicavasagar, V., Silove, D., Wagner, R. et Drobney, J. (2003). *A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood*. Comprehensive Psychiatry, 44(2) : 146-153.

Annexe 5 – Lettre d'information

LETTRE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE
--

Titre de la recherche :

Evaluation de la prévalence du Trouble Anxiété de Séparation chez les patients adultes

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique dans le cadre de la réalisation de mon mémoire de fin de Diplôme d'Etudes Spécialisées de Psychiatrie qui concerne le Trouble d'Anxiété de Séparation chez les patients adultes.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Justification de l'étude :

Le Trouble d'Anxiété de Séparation est une peur intense et persistante d'être séparé de ses proches ou de son environnement familial. Cela peut entraîner une détresse importante et des difficultés dans la vie quotidienne, souvent chez les enfants, mais aussi chez les adultes dans des situations de séparation avec des proches. Depuis la publication de la 5^{ème} édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux en 2013, il n'est plus nécessaire d'avoir souffert d'un Trouble d'Anxiété de Séparation dans l'enfance pour que ce diagnostic puisse être retenu à l'âge adulte. D'après les données de la littérature, environ un tiers des cas dans l'enfance persisterait à l'âge adulte. De plus, ce trouble pourrait concerner jusqu'à 20 à 40 % des patients que nous rencontrons sur les structures de soins. En somme, de nombreux patients seraient concernés par cette problématique anxieuse. Cependant, au cours de mes études, je n'ai que rarement vu ce diagnostic posé, possiblement par manque d'outils pour le dépister. A notre connaissance, il n'existe à ce jour aucun outil validé en français permettant d'évaluer ce trouble chez l'adulte.

Objectifs de l'étude :

L'objectif de ce travail sera d'évaluer la prévalence du Trouble d'Anxiété de Séparation chez les patients adultes consultant au Centre Médico-Psychologique de Gauchin-Verloingt.

Déroulement de l'étude :

Cette étude n'entraîne aucun changement dans votre parcours de soins : lors de votre premier rendez-vous, un entretien clinique d'évaluation sera réalisé, conduisant à une proposition de suivi adapté à votre situation. Cet entretien inclura le recueil d'informations socio-démographiques ainsi qu'une recherche approfondie des critères diagnostiques des différents troubles psychiatriques, dont le Trouble d'Anxiété de Séparation. Ce processus est similaire à ce qui aurait été effectué en dehors de cette étude. La seule différence notable, sera la passation d'un questionnaire évaluant de Trouble d'Anxiété de Séparation. Cette recherche a pour but d'approfondir les connaissances sur ce trouble afin de mieux orienter les prises en charge futures.

Bénéfices de l'étude :

Nous espérons que cette étude permettra d'approfondir les connaissances sur le Trouble d'Anxiété de Séparation et d'améliorer la prise en soins des patients concernés.

Résultats :

Si vous le souhaitez, les résultats globaux de cette étude et publications seront disponibles sur simple demande auprès de la Fédération Régionale de Recherche en Santé Mentale et Psychiatrie des Hauts de France (contact@f2rsmpsy.fr).

Confidentialité – Aspects éthiques et réglementaires :

Si vous le souhaitez, vous pouvez poser toutes les questions et avoir toutes les explications nécessaires auprès du médecin responsable : *Emilie RUELLE* – 03 21 47 08 49 ou emilie.ruelle@ghtpsy-npdc.fr

Votre participation à ce projet de recherche est tout à fait volontaire et vous restez libre, à tout moment, de mettre fin à votre participation, et cela n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude. Vos réponses restent confidentielles, c'est-à-dire qu'elles seront anonymisées et ne seront transmises qu'aux personnes impliquées dans la recherche.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et au règlement européen sur la protection des données personnelles (2016/679), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit de suppression, de limitation et de portabilité de vos données utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a proposé de participer à cette étude ou auprès du responsable du traitement, le promoteur de la recherche: Fédération régionale de recherche en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France (F2RSM Psy) 211 rue du Général Leclerc – 59 350 Saint-André-lez-Lille (contact@f2rsmpsy.fr)

Le Comité de Protection des Personnes de XXXXX a approuvé ce projet de recherche le XX/XX/XXXX.

L'absence de réponse aux questionnaires de votre part sera considérée comme une opposition, et le fait de répondre aux questionnaires fera quant à lui office de non-opposition de votre part et acte de consentement.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information.

Annexe 6 – Table des illustrations

Figure 1 Modélisation de la théorie périphérique et de la théorie centraliste	11
Figure 2 Photos utilisées dans des recherches interculturelles (4) A : joie ; B : surprise ; C : peur ; D : colère ; E : dégoût ; F : tristesse.....	12
Figure 3 Modélisation du conditionnement pavlovien. SI : stimulus inconditionnel, RI : réponse inconditionnelle, SC : stimulus conditionnel, RC : réponse conditionnelle	14
Figure 4 Diagramme de flux	27
Figure 5 Types d'études	39
Figure 6 Répartition temporelle	40
Figure 7 Boxplot des facteurs d'impact.....	41
Figure 8 Répartition géographique des articles	42
Figure 9 Nombre d'articles et IF moyen par pays.....	43
Figure 10 Tableau issu de l'article : Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. Med Writ. 1 déc 2015;24(4):230-5.	134

AUTEURE : Nom : Ruelle

Prénom : Emilie

Date de soutenance : 22 avril 2025

Titre de la thèse : Trouble d'anxiété de séparation à l'âge adulte : une revue narrative des connaissances actuelles

Thèse - Médecine - Lille « 2025 »

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : DES de Psychiatrie

Mots-clés : Anxiété de séparation, Trouble d'anxiété de séparation, Adulte

Résumé :

Contexte : Depuis le DSM-5, le trouble d'anxiété de séparation (TAS) est classé parmi les troubles anxieux, sans critère d'apparition dans l'enfance. Un tiers des cas infantiles persiste à l'âge adulte. Le TAS peut également apparaître de novo à l'âge adulte. Peu étudié et méconnu des professionnels, il reste en pratique sous-diagnostiqué. Pourtant, ses manifestations peuvent altérer significativement le fonctionnement quotidien des patients. Cette thèse vise à faire un état des lieux des connaissances actuelles afin d'améliorer la reconnaissance et la prise en charge de ces patients.

Méthode : Une revue narrative de la littérature a été réalisée à partir des bases de données PubMed, PsycARTICLES, PsycINFO, LiSSa, Cochrane, CAIRN et SUDOC. Les critères d'inclusion retenus concernaient les articles traitant du TAS, en population adulte (≥ 18 ans), en langue française ou anglaise, disposant d'un résumé, accessibles en texte intégral, sans restriction de date de publication. Les articles sélectionnés ont été analysés et classés selon plusieurs thématiques.

Résultats : Sur les 726 références initialement identifiées, 96 articles ont été inclus dans cette revue. Les études sélectionnées sont présentées sous forme de tableaux, puis analysées selon plusieurs axes thématiques, détaillés dans la synthèse narrative. Le TAS à l'âge adulte semble fréquent, entre 5 et 6 % de la population générale, et hautement comorbide. Il présente des caractéristiques spécifiques, avec une symptomatologie dominée par l'anxiété anticipatoire, l'évitement et une détresse marquée en cas de séparation. Les données neurobiologiques suggèrent des altérations des circuits de la peur, du système oxytocinergique et de la production de neurostéroïdes. Sur le plan thérapeutique, le nombre d'études reste limité.

Conclusion : Le TAS chez l'adulte constitue une entité clinique à part entière dont l'identification et la prise en charge spécifique restent encore insuffisamment développées. Ce travail souligne le manque de reconnaissance du TAS chez l'adulte et met en évidence la nécessité d'études complémentaires pour affiner sa compréhension et améliorer les stratégies de traitement. Il débouche sur un projet de recherche visant à évaluer sa prévalence chez les adultes, au sein d'un échantillon représentatif de la population clinique quotidienne, à l'aide d'une étude observationnelle quantitative transversale en ambulatoire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François MEDJKANE

Assesseur : Madame le Docteur Aurélie GREBERT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel CHEVALIER