

# **Le modèle du *staging* (ou les stades évolutifs) appliqué aux troubles bipolaires**

Jan Scott\* et Chantal Henry\*\*

\*Academic Psychiatry, Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, United Kingdom,

\*\*Centre hospitalier Chenevier-Mondor, Université Paris-Est; unité INSERM U955.

## **1. Introduction**

Un traitement approprié repose avant tout sur un diagnostic précis et ce tant pour les pathologies somatiques que psychiatriques. Le développement de critères diagnostiques opérationnels des troubles mentaux a participé à améliorer de manière significative la fiabilité des diagnostics. Une des fonctions essentielles du diagnostic est de guider le choix du traitement le plus adéquat pour un individu à un temps donné de l'évolution de sa pathologie. Il permet également de prédire l'évolution et le pronostic. La façon dont ces objectifs sont remplis détermine la validation du processus diagnostique. Malheureusement les catégories diagnostiques actuelles des troubles psychiatriques ne remplissent pas forcément l'ensemble de ces objectifs. Ceci est en partie dû au fait que les critères diagnostiques utilisés dans les systèmes de classifications actuelles telles que le DSM et la CIM sont principalement développés à partir d'observations de patients adultes, d'âge moyen et ayant déjà une pathologie chronique [18]. Ces patients ont habituellement des symptômes relativement stables ou qui suivent des profils évolutifs prévisibles et/ou sont déjà pris en charge par des services spécialisés de psychiatrie. Ainsi, employés dans ce contexte, les critères diagnostiques des classifications actuelles s'avèrent tout à fait adaptés mais atteignent leurs limites pour les patients en début de maladie qui présentent généralement des symptômes moins stables ou des syndromes moins bien définis [13,14,18,19]. De plus, les caractéristiques cliniques précoces d'une pathologie sont parfois proches de ceux d'autres troubles sévères et/ou les symptômes ne sont pas forcément ceux qui se développent

ultérieurement au cours de la pathologie [14,15]. Ceci a pour principales conséquences que des sujets jeunes peuvent se voir attribuer au cours du temps divers diagnostics donnant l'impression que les patients sont atteints de troubles comorbides (troubles anxieux non spécifiés, déficit de l'attention avec hyperactivité, dépression non spécifiée avec cyclothymie ou trouble bipolaire non spécifié) alors qu'en fait ce sont les prémices d'un trouble bipolaire. Ainsi, plusieurs études prospectives décrivent que les troubles bipolaires débutent par des antécédents non spécifiques dans l'enfance (telles que de l'anxiété et des problèmes de sommeil) et que ces symptômes progressent vers des perturbations de l'humeur plus spécifiques à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte [7].

Afin de pouvoir à terme dépasser ces problèmes et proposer de nouvelles voies de recherche en psychiatrie, plusieurs groupes de scientifiques se sont penchés sur les modèles utilisés dans d'autres disciplines médicales [13,14,18]. Il s'avère qu'en cancérologie et dans de nombreuses pathologies somatiques telles que le diabète, les maladies coronariennes, la maladie de Parkinson ou encore polyarthrite rhumatoïde, les modèles cliniques du *staging* (ou stades évolutifs) sont utilisés non seulement pour favoriser la détection précoce des troubles mais également pour améliorer la prise en charge au long cours [9]. Selon Gonella, le modèle de staging définit des repères cliniques de l'évolution de la pathologie, qui reflètent la sévérité de la maladie en terme de risque de déficit chronique ou de décès et qui sont des prédicteurs de pronostic ou des indicateurs de réponse au traitement. Ainsi le modèle de staging permet de situer un individu sur un continuum d'évolution de la pathologie allant de sujets à risque, en passant par le début de la maladie jusqu'aux évolutions les plus défavorables [15]. Ce modèle facilite la prédiction de l'extension ou de la progression de la pathologie et va ainsi au delà des diagnostics catégoriels qui ne tiennent compte ni de l'âge de début ni de la progression de la pathologie.

Concernant les pathologies psychiatriques, ce modèle met l'accent sur la nécessité de développer des stratégies de prévention chez les sujets à très haut risque de développer des troubles psychotiques [8,14,15] et veut par la même se dé-focaliser des pathologies avérées. Ce modèle nécessite de mieux évaluer les besoins en terme de stratégies de prise en charge pour les phases précoces des troubles.

Ce modèle vise à favoriser les interventions précoces et à développer la recherche de biomarqueurs des différents stades évolutifs de la maladie.

## 2. Les modèles du *staging* en médecine

Pour comprendre l'intérêt du *staging*, il est utile d'appréhender ce modèle par le biais de pathologies somatiques telles que les cardiopathies ischémiques. Comme illustré dans la figure 1, les individus à risque de développer une pathologie coronarienne (*stage* 0, ou phase de latence) peuvent être identifiés par la présence de facteurs de risque connus tels que le fait d'être fumeur, d'avoir des taux lipidiques plasmatiques élevés ou des antécédents familiaux de pathologies cardio-vasculaires. Même à ce stade pré-symptomatique des interventions telles qu'une prise en charge diététique, favoriser l'activité physique ou des interventions visant à réduire la consommation de cigarettes et d'alcool, peuvent diminuer le risque de progression de la pathologie. Chez certains individus, ces interventions sur le mode de vie peuvent être complétées par des traitements médicamenteux spécifiques tels que l'utilisation de statines afin de réduire le taux plasmatiques des lipides ou par la prescription d'un  $\beta$ -bloquant.

De nouvelles interventions peuvent se justifier lorsqu'apparaît un début de pathologie mis en évidence par la surveillance spécifique (électrocardiogramme, échographie....) mise en place afin de prévenir la survenue d'un accident aigu. Des interventions plus agressives telles que la pose d'un *stent* peuvent prévenir l'évolution défavorable de la maladie et réduire le taux de mortalité.

Dans un modèle du *staging*, les interventions correspondent à chaque phase évolutive de la pathologie dans le but de réduire la progression vers des formes plus sévères et une mort prématurée (figure 1). Ainsi, toutes les interventions ont pour double objectif de traiter l'épisode actuel et de prévenir la progression de la maladie. Il existe une volonté affichée que les cliniciens et les systèmes de soins se mobilisent davantage autour des sujets à risque ou en début de maladie.

Selon ce concept, le système est en faillite dès lors que la pathologie atteint des phases de chronicité ou de morbidité importante. Malheureusement, le modèle de soins actuel concentre l'essentiel de ses ressources autour des phases avancées de la pathologie.

Toutefois, le modèle du *staging* ne consiste pas juste à utiliser plus précocement les traitements utilisés dans les phases chroniques. Les interventions précoces sont habituellement plus simples, généralement focalisées sur les facteurs de risque et peu génératrices d'effets secondaires. Elles ont donc un ratio bénéfices/risques important. Si plus d'individus à risque (ou de patients dans les phases précoces de la maladie) sont détectés et

traités correctement le modèle doit participer à diminuer la proportion de phases évoluées de la pathologie nécessitant des traitements plus complexes, plus onéreux voire palliatifs.

En résumé, le modèle du *staging* en médecine représente une amélioration substantielle par rapport aux approches basées essentiellement sur le diagnostic des maladies déclarées. Ce modèle permet de guider les thérapeutiques en fonction de l'évolution de la pathologie. Le temps d'intervention de chaque traitement spécifique est déterminant dans le modèle qui stimule le développement de nouvelles interventions appropriées pour chaque phase évolutive de la pathologie. Le but est de réduire la progression du trouble conduisant à un mauvais pronostic et un fonctionnement altéré.

### **3. Modèle de *staging* et pathologies psychiatriques**

Ce modèle a été appliqué aux pathologies neuropsychiatriques telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson [8,14,15]. Cependant de manière évidente, lorsque le pronostic est péjoratif le modèle du *staging* est peu utile. Par contre, il paraît tout-à-fait adapté aux troubles psychiatriques dont la plupart ont un âge de début précoce et évoluent avec le temps en fonction de différentes variables (sociologiques et neurobiologiques).

Ainsi le modèle du *staging* peut aider les cliniciens à reconsidérer leur approche et à développer des interventions adaptées aux phases très précoces voire sub-syndromiques des maladies.

En psychiatrie, l'identification de sujets à risque (phase 0 de la maladie) est entravée par le manque de facteurs de risque connus, d'endophénotypes robustes ou de bio-marqueurs [13]. L'utilisation du *staging* a été limitée initialement à la recherche de symptômes précoces des troubles psychotiques chez des sujets demandeurs de soins [6]. Il est important de souligner que les études montrent que parmi les sujets jeunes nécessitant des soins pour des symptômes cliniques aspécifiques et s'accompagnant d'un fonctionnement altéré, seul un sous-groupe de sujets développeront ultérieurement une pathologie psychotique avérée. En effet, les sujets qui présenteront les phases 2, correspondant au stade du diagnostic avérés, ou à des phases plus évoluées sont très minoritaires [10,14,18,19]. Comme en médecine somatique, il est important de souligner que l'approche selon le modèle de *staging* ne conduit pas automatiquement à la prescription de traitements pharmacologiques. Ces produits ont été développés pour des pathologies caractérisées et ne sont pas forcément appropriés pour les syndromes indifférenciés présentés par les adolescents. Afin que le modèle du *staging*

remplisse parfaitement son rôle, il est important de définir le but des traitements dans les phases précoces des maladies psychiatriques : à savoir les phases 0, 1a et 1b.

Une autre étape pour développer le *staging* dans les troubles psychotiques est de définir des sujets à très haut risque [22]. Des travaux de recherche suggèrent qu'il existe trois sous-types de sujets à très haut risque qui sont définis par la présence d'une gamme de symptômes ou de traits correspondant à des facteurs de vulnérabilité pour les troubles psychotiques. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer la présence de symptômes psychotiques atténués, la présence intermittente de symptômes psychotiques ou une détérioration de fonctionnement chez un sujet issu d'une famille ayant des antécédents de psychose ou encore la présence d'une personnalité schizotypique. Plusieurs décennies de recherche ont montré qu'environ 20 à 30 % des sujets à très haut risque évoluent vers le stade 2 de la maladie à savoir une pathologie psychotique ou une schizophrénie avérée et ce, au bout de 18 mois en moyenne [22]. Des revues de la littérature d'essais cliniques randomisés ont montré que ce taux de conversion pouvait être réduit à 10-15 % en utilisant des traitements tels que la thérapie cognitivo-comportementale ou des régimes enrichis en acides gras de type oméga 3 [14].

Ce modèle est également pertinent pour une meilleure compréhension des liens entre phénotypes cliniques et la physiopathologie, en intégrant des phases précoces de la pathologie et ce en termes de neuro-imagerie, d'évaluation cognitive et de divers paramètres biologiques. A titre d'exemple, des études d'imagerie fonctionnelle ont montré que les structures cérébrales les plus fréquemment associées à la schizophrénie (les ventricules latéraux) sont moins affectés dans la phase 2 que dans la phase 4 et que ces structures sont indemnes dans la phase 1b. Au contraire une autre étude a montré que le volume de la substance blanche dans le lobe supérieur droit était déjà altéré au cours de la phase 1b en comparaison avec des sujets contrôles et que ces modifications s'étendaient au cours de la phase 2 [16].

#### **4. Le modèle de *staging* appliqué aux troubles bipolaires**

La diversité des présentations cliniques des phases prodromales rend complexe l'application du *staging* aux troubles bipolaires [18,19]. En effet, des épisodes dépressifs peuvent survenir dans la phase précoce des troubles bipolaires mais sont classés en phase 2 ou 3 chez les sujets ayant des troubles dépressifs récurrents sévères. Ainsi certains auteurs préconisent le développement d'un modèle spécifique pour les troubles bipolaires [4,12] alors que d'autres

prônent le développement d'un modèle unique pour les troubles affectifs et psychotiques du fait de la grande similitude des symptômes survenant au cours des phases très précoces [10,15]. Même si ce débat n'est pas clos, il est évident que le modèle de staging permettra de faciliter la recherche des éléments communs tels que les facteurs de vulnérabilité familiale et génétiques, les facteurs de risque survenant dans l'enfance, les facteurs environnementaux (expériences traumatiques, usage de toxiques), les troubles neuro-psychologiques, les modifications de certaines structures cérébrales ainsi que les réponses similaires aux traitements, tant pharmacologiques que psychologiques [3].

La figure 2 présente un modèle de staging pour les troubles bipolaires. Le premier stade est dit latent ou pré-clinique et se définit par une vulnérabilité accrue (ex : les sujets ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire). La phase asymptomatique (stade 0) peut être suivie par le développement de symptômes non spécifiques (étape 1a) et /ou progresser vers l'étape 1b qui comprend des phénomènes cliniques insuffisants (ou infraliminaires) pour remplir les critères diagnostiques classiques. Ce stade est supposé inclure certains symptômes (ou une partie des syndromes) tels qu'ils sont définis par les critères diagnostiques (ex : des hypomanies brèves ou récurrentes, une instabilité de l'humeur, un déficit de l'attention, des perturbations des cycles veille sommeil, des variations du niveau d'activité ou de l'énergie). Bechdolf et al [2] et Scott et al [20] ont proposé pour les troubles bipolaires des critères de risque superposables à ceux utilisés pour les sujets à haut risque pour les troubles psychotiques, à savoir: des symptômes maniaques infraliminaires, une cyclothymie avec des antécédents de dépression, et/ou une dépression avec des antécédents familiaux de trouble bipolaire. Sur 18 mois, l'évolution vers un trouble bipolaire était 22 à 25% chez les individus appartenant à l'un de ces trois sous-groupes à risque par rapport à un taux de passage de seulement 0,7% chez les personnes qui ne répondaient à aucun de ces critères.

Toutes les données actuelles sont issues d'études dont certaines sont rétrospectives et d'autres prospectives mais qui n'ont pas été collectées à l'origine spécifiquement pour tester ces hypothèses de sujets à risque. Des recherches prospectives longitudinales sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

Notre connaissance et notre compréhension du stade 2 correspondant aux critères diagnostiques de trouble bipolaire sont bien plus grandes que les étapes antérieures. Elle représente le premier stade remplissant les critères complets pour le trouble (ex : une manie), et représente un point critique entre les sujets à risque ou les prodromes et

l'état avéré de la maladie et reconnu en tant que tel dans les classifications diagnostiques. Dès ce stade, il y a un risque important que la maladie s'installe, devienne récurrente ou évolue avec davantage de comorbidités.

Enfin, les étapes 3 et 4 représentent la progression de la maladie vers un pronostic défavorable, avec des symptômes réfractaires aux traitements, un fonctionnement sévèrement altéré et des taux élevés de comorbidités somatiques. Cela représente une phase évoluée de la maladie qui est généralement traitée dans des services spécialisés.

L'application du modèle du *staging* aux troubles bipolaires suppose qu'il existe des traitements appropriés aux différents stades évolutifs. Il est donc nécessaire de choisir le moment optimal pour intervenir spécifiquement à chaque stade de la maladie. Les bénéfices et risques de telles interventions devront être évalués.

Ainsi, ce modèle peut orienter les cliniciens vers certaines thérapeutiques à des moments particuliers de l'évolution de la pathologie. A titre d'exemple, des études ont montré une meilleure réponse à la thérapie cognitivo-comportementale et à la psychoéducation chez les patients à un stade précoce de la maladie par rapport à ceux ayant une pathologie plus évoluée [17,21].

Le modèle du *staging* pourrait également contribuer à affiner les recommandations pour les traitements. Par exemple, à la question : quel est le traitement le plus adéquat pour les jeunes adultes présentant un épisode dépressif caractérisé? Les recommandations actuelles suggèrent un antidépresseur de type IRSS. Cependant, dans un modèle de *staging*, un trouble de l'humeur d'apparition précoce (surtout si il est accompagné d'un autre facteur de risque) est l'un des meilleurs facteurs prédictifs de bipolarité. Les critères diagnostiques actuels ne tiennent pas compte de ces facteurs de risque (apparition précoce ou présence d'antécédents familiaux de trouble bipolaire). Le modèle de *staging* pourrait inciter les cliniciens à penser les traitements au delà de l'épisode aigu et d'intégrer la nécessité de prévenir la progression de la maladie. Ainsi, d'autres médicaments ou des psychothérapies peuvent s'avérer plus appropriés en première intention (car moins susceptibles de précipiter des symptômes hypomaniaques ou maniaques).

Pour la recherche, un autre intérêt majeur du *staging* est de comprendre la trajectoire développementale des troubles bipolaires et de pouvoir distinguer les bio-marqueurs

(ou endophénotypes) communs et spécifiques aux troubles graves de l'humeur et aux troubles psychotiques.

Cette démarche est encore balbutiante, mais des études récentes illustrent comment des suivis de cohortes de sujets à risque peuvent aboutir à des conclusions différentes de celles issues d'études cas-témoins. Bechdolf et al [2] ont montré que, bien que la comparaison des sujets sains à des patients avérés montre une augmentation du volume de l'amygdale chez ces derniers, ce n'est pas le cas chez les sujets à risque. En effet, lorsqu'un groupe à risque est suivi de façon prospective, les sujets qui développent un trouble bipolaire ont au départ une amygdale de plus petit volume que ceux qui restent au stade 1a/1b (c'est à dire qui ne franchissent pas le seuil du diagnostic). Ces études sont réalisées à petite échelle, mais elles suggèrent que, bien que l'amygdale soit susceptible d'être modifiée dans les troubles bipolaires, certaines conclusions établies à partir de sujets malades peuvent être la conséquence de la durée de la maladie, tandis que d'autres anomalies peuvent être des bio-marqueurs du risque de survenue du trouble.

## **5. Conclusion**

Le modèle du *staging* semble être une approche simple et pratique en médecine somatique. Son intérêt est d'autant plus évident pour les troubles pour lesquels la physiopathologie est connue. Dans de telles situations, les bio-marqueurs qui prédisent l'apparition de la maladie chez les sujets à risque, les marqueurs de la progression de la maladie et/ou de réponse aux traitements peuvent être clairement identifiés.

Notre compréhension des mécanismes étiopathogéniques n'est pas aussi avancée en psychiatrie, mais un tel modèle peut réellement nous aider à améliorer la connaissance physiopathologique de l'évolution de la maladie et à ne pas réduire notre approche aux seules évaluations transversales des syndromes. Ce modèle permet d'intégrer les facteurs de risque et les antécédents personnels et familiaux au-delà des seuls symptômes propres de la pathologie.

Du point de vue thérapeutique, le modèle du *staging* peut favoriser le développement d'interventions précoces et améliorer l'évaluation des interventions plus génériques chez des jeunes adultes ayant des symptômes non différenciés mais pouvant conduire à un trouble psychiatrique sévère.



Si des traitements peu spécifiques s'avèrent efficaces pour prévenir des évolutions vers les troubles bipolaires ou psychotiques, cela suppose que dans les premiers stades, les signes communs entre les troubles (ex: stade 1b de la psychose et 1b du trouble bipolaire) peuvent peser plus lourds que les divergences qui entraîneront l'évolution vers les stades ultérieurs (stade 1b, par exemple par rapport au stade 2 et 3 du trouble bipolaire). Au contraire, si ces approches non spécifiques très précoces ne parviennent pas à diminuer la constitution de la maladie avérée, cela plaide en faveur d'une physiopathologie distincte entre les troubles bipolaires et psychotiques; ce qui impliquerait dans ce cas des prises en charge précoces différenciées chez les sujets à risque.

Figure 2

<b>Stades</b>	<b>Définition des différentes phases pour les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur</b>
0	Risque augmenté de troubles de l'humeur ou de troubles psychotiques. Pas de symptômes actuels
1a	Symptômes faibles ou non spécifiques de troubles de l'humeur ou psychotiques (incluant des déficits neurocognitifs subtils détectés au cours d'une évaluation systématique). Léger changement au niveau du fonctionnement ou léger déclin.
1b	Sujet à très haut risque: symptômes modérés avec des modifications Neuro-cognitives et /ou déclin fonctionnel (score à EGF inférieur à 70) (ex : un sujet à risque de présenter un trouble bipolaire : sujet ayant présenté un premier épisode dépressif associé à des éléments maniaques ne remplissant pas les critères d'un épisode complet.
2	Premier épisode psychotique ou sévère de l'humeur Tableau complet du trouble avec des symptômes sévères à modérés, des déficits cognitifs et un déclin fonctionnel (EGF entre 30 à 50).
3a	Rémission incomplète après un premier épisode traité.
3b	Récurrences ou rechutes du trouble psychotique ou thymique. Stabilisation avec un traitement avec un niveau de fonctionnement évalué entre 30 et 50 à l'EGF, ou présence de symptômes résiduels ou des troubles cognitifs montrant un non retour au fonctionnement initial.
3c	Multiples rechutes accompagnées de signes objectifs d'une aggravation de la maladie et de son impact.
4	Pathologie sévère, persistante, ayant des symptômes, des déficits cognitifs et une invalidité constants

## Références

- [1] Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord*, 2010, *127(1-3)* : 316-320.
- [2] Bechdolf A, Wood SJ, Nelson B et al. Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*, 2012, *201(1)* : 34-39.
- [3] Bellivier F, Geoffrey P, Scott J et al. Markers in bipolar disorder : specific or shared with schizophrenia? *Frontiers in Neuroscience*, 2012 (sous presse).
- [4] Berk M, Conus P, Lucas N et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2007, *9(7)* : 671–678.
- [5] Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, *35(3)* : 804–817.
- [6] Conus P, McGorry PD. First-episode mania: a neglected priority for early intervention. *Aust N Z J Psychiatry*, 2002, *36(2)* : 158-172.
- [7] Duffy A. The early natural history of bipolar disorder: what have we learned from longitudinal high-risk research. *Can J Psychiatry*, 2010, *55 (8)* : 477-485.
- [8] Fava G, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand*, 1993, *87(4)* : 225–230.
- [9] Gonella J, Hornbrook M, Louis D. Staging of Disease. A Case-Mix Measurement. *JAMA*, 1984, *251, 5* : 637-644.
- [10] Hickie I, Scott E, Hermens D et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care, *Early Intervention in Psychiatry*, 2011 (sous presse).
- [11] Insel T. Translating scientific opportunity into public health impact: a strategic plan for research on mental illness. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, *66(2)* : 128-133.
- [12] Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, *33(8)* : 1366-1371.

- [13] Kaur M, Battisti R, Lagopoulos J et al. Neurophysiological biomarkers support bipolar-spectrum within psychosis cluster, *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2011, (accepté, sous presse).
- [14] Liu P, Parker AG, Hetrick SE et al. An evidence map of interventions across premorbid, ultra-high risk and first episode phases of psychosis. *Schizophr Res*, 2010, *123(1)* : 37-44.
- [13] McGorry PD, The recognition and optimal management of early psychosis: an evidence-based reform. *World Psychiatry*, 2002, *1(2)* : 76-83.
- [14] McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, *59(10)* : 921-928.
- [15] McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*, 2006, *40(8)* : 616-622.
- [16] Pantelis C, Yücel M, Bora E et al. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target. *Neuropsychol Rev*, 2009, *19(3)* : 385-398.
- [17] Reinares M, Colom F, Rosa AR et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord*, 2010, *123(1-3)* : 81-86.
- [18] Scott J, Hickie I, McGorry P. Pre-emptive psychiatry: pipe dream or realistic outcome of clinical staging models. *Neuropsychiatry*, 2012 (sous presse).
- [19] Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. Clinical staging in psychiatry: A cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value, soumis, 2012.
- [20] Scott J. Towards an understanding of 'at risk' syndromes in bipolar disorders. Proceedings of the International Society of Affective Disorders Conference. London, April 18-20<sup>th</sup>, 2012 : 82.
- [21] Scott J, Paykel E, Morriss R et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2006, *188* : 313-320.

[22] Yung AR, Nelson B, Thompson A, Wood SJ. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res*, 2010, *120(1-3)* : 1-6.