

Serveur Académique Lausannois SERVAL serval.unil.ch

Author Manuscript

Faculty of Biology and Medicine Publication

This paper has been peer-reviewed but does not include the final publisher proof-corrections or journal pagination.

Published in final edited form as:

Title: [Has the concept of staging modified treatment of schizophrenia yet ?]

Authors: Conus P

Journal: L'Encephale

Year: 2018

Issue: 44

Volume: 6S

Pages: S24-S29

DOI: 10.1016/S0013-7006(19)30075-2

In the absence of a copyright statement, users should assume that standard copyright protection applies, unless the article contains an explicit statement to the contrary. In case of doubt, contact the journal publisher to verify the copyright status of an article.

Le concept de « staging » a-t-il changé la prise en charge de la schizophrénie?

Philippe Conus

Service de Psychiatrie Générale, Département de Psychiatrie, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse.

Abstract :

Le concept de staging est appliqué en médecine depuis de nombreuses années, afin d'adapter de manière plus fine le traitement aux besoins du patient. Quelques auteurs ont proposé que ce concept soit également appliqué en psychiatrie. Si cette approche semble clairement faire sens dans les troubles psychiatriques, les progrès dans ce domaine sont encore timides. C'est dans le domaine de la psychose que les projets les plus aboutis ont vu le jour, dans le contexte favorable constitué par le développement de stratégies d'intervention précoce. Des modèles relativement aboutis proposent des classifications en plusieurs stades et suggèrent des traitements différenciés pour chacun d'entre eux. Cependant, l'application aboutie de ces modèles se heurte encore aux imprécisions de nos modèles de diagnostic et à l'absence de biomarqueurs fiables permettant de délimiter les stades de manière plus objective. Malgré ces limitations, le staging a déjà influencé la manière de proposer des soins en santé mentale, en particulier pour les adolescents et jeunes adultes, par exemple sur le modèle des centres head space. Ces centres de consultation généralistes servent de porte d'entrée aux patients demandant de l'aide pour des problèmes psychiques, qui, selon le stade où ils se trouvent, se verront proposer des approches adaptées. Si de tels programmes semblent prometteurs, une meilleure compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-tendant le développement de ces pathologies semble important pour améliorer la définition des divers stades et des traitements qui sont indiqués pour chacun d'entre eux.

Mots clé : Staging, psychose, schizophrénie, traitement, intervention précoce

Has the concept of staging modified treatment of schizophrenia yet ?

Abstract:

The concept of staging is applied in medicine since many years, in order to better adapt treatment to patients' needs. Some authors have suggested one should also apply this concept to psychiatric disorders. If this approach seems to make sense, concrete progress in the domain are still limited. It is in the field of psychosis that most development have occurred, in the favorable context of early intervention programs. Some very detailed models have recently been proposed where successive stages of psychotic disorders are defined and corresponding treatment options are proposed. However, the limited reliability of clinical diagnoses systems and the absence of biomarkers allowing a more objective delineation of these various stages still hampers the concrete application of such strategies. Despite these limitations, the staging concept has already started to modify the mental health offer, especially for adolescents and young adults, for example through the development of the Headspace centers in Australia and other countries. These centers constitute accessible entry point for help seekers with mental health issues where treatment is defined according to the stage of illness. If such programs seem promising, a better understanding of the mechanisms underlying the development of psychiatric disorders seems important in order to facilitate the identification of stages and define the nature of the treatment needed for each of them, considering such knowledge has been the crucial for the development of the staging model in somatic disorders.

Key words: Staging, psychosis, schizophrenia, treatment, early intervention.

Introduction :

Dans le domaine de la médecine somatique, le concept de staging est utilisé pour identifier des sous-groupes de patients afin de choisir les traitements sûrs et efficaces tout en limitant les effets secondaires, pour prédire l'évolution d'un patient et pour adapter les interventions à des besoins spécifiques. Il s'agit en d'autres termes d'une façon d'affiner le diagnostic afin de mieux guider le traitement.

Certains auteurs ont récemment suggéré qu'en psychiatrie, l'application de ce même concept pourrait permettre de restaurer l'utilité du diagnostic qui est largement controversée tant les classifications actuelles satisfont peu les cliniciens et les chercheurs, et ceci plus particulièrement dans la phase initiale des troubles psychiatriques. Ils affirment que le staging pourrait en plus faciliter le développement de traitement mieux ciblé et donner un sens à la quantité considérable de données biologiques issues de la recherche, en proposant un cadre conceptuel cohérent dans lequel leur signification pourrait se révéler de manière plus évidente. Dans ce bref article, nous allons passer en revue le concept de staging, son application aux troubles psychotiques et à la schizophrénie et discuter de ses limites actuelles et de son impact sur le traitement.

Concept de staging dans la psychose, la schizophrénie et les autres troubles psychiatriques

Bien que le concept de staging ait reçu beaucoup d'attention depuis le milieu des années 2000, Giovanni Fava et Robert Kelmer semblent être les premiers à en avoir suggéré l'utilité dans les troubles psychiatriques en 1993 déjà (1). Faisant un parallèle avec des troubles somatiques, les auteurs suggèrent dans cet article que cette méthode, qui permet de caractériser les troubles en fonction de leur gravité et leur degré d'extension, a malheureusement été négligée dans le domaine de la psychiatrie alors que tout porte à croire que le développement des troubles psychiatriques pourrait être découpé de manière similaire en stades successifs. Ils déplorent ainsi que ce concept n'ait jamais été retenu dans les diverses classifications DSM ou ICD.

Il est vrai que le concept de staging s'articule sur deux idées principales qui semblent effectivement bien adaptées aux troubles psychiatriques. La première est que les besoins thérapeutiques varient en fonction du stade de maladie dans laquelle le patient se trouve, ceci étant vrai pour tous les aspects du traitement, qu'ils soient biologiques ou psychologiques. La seconde est que dans les stades précoces, des traitements plus bénins peuvent être efficaces, la réponse au traitement étant souvent meilleure dans cette phase, ce qui permet d'éviter des effets secondaires ou des complications liées à des interventions d'intensité inutilement élevée.

Le paradigme de l'intervention précoce dans la psychose a du reste conduit de manière quasiment spontanée et sur la base de la pratique clinique, au développement d'une version simple et pragmatique du staging. Ainsi, après avoir identifié la phase du premier épisode ainsi que la période critique qui la suit, les cliniciens ont visé, dans le but de la mise en place de traitements préventifs, la définition de la phase de « prodrome » du premier épisode psychotique et l'identification des facteurs marquant une vulnérabilité accrue à développer ce type de troubles. Cette réflexion a permis de distinguer plusieurs étapes avant que les patients évoluent éventuellement (mais pas forcément) vers la phase chronique qui était jusqu'alors la seule pour laquelle les traitements avaient été évalués (voir figure 1). C'est sur la base de ce schéma conceptuel que se sont développés les programmes spécialisés dans la prise en

charge de patients, d'abord autour du premier épisode, puis plus récemment par le biais de la mise sur pied de cliniques s'occupant spécifiquement des patients traversant la phase des "prodromes" de la maladie.

C'est cependant en 2006 que le concept de staging est réellement venu sur le devant de la scène, en particulier sous l'impulsion des promoteurs australiens de l'intervention précoce dans les troubles psychotiques (2). Par le biais de divers articles, McGorry et plusieurs de ses collaborateurs en ont décrits les potentiels mérites, en insistant sur l'utilité qu'un tel modèle pourrait avoir pour faciliter la mise en place de mesures préventives. Ainsi McGorry suggère en 2007 que "la définition de stades distincts en fonction de l'évolution de la maladie crée un concept orienté vers la prévention, qui permet à la fois la compréhension de leur pathogénèse et l'évaluation des interventions" (3). Depuis lors un engouement marqué pour ce concept est observé, et de nombreux articles ont été publiés dans ce domaine. Dans une revue de la littérature récente, Cosci et Fava (4) ont mis en évidence le fait que le modèle staging a été appliqué non seulement à la schizophrénie, mais également à la dépression unipolaire, aux troubles bipolaires, aux troubles paniques, à l'abus d'alcool, à la boulimie et à l'anorexie. Cependant, chacun des modèles proposés définit des stades avant tout cliniques, sur la base de critères malheureusement encore souvent peu précis et difficile à évaluer, et la mise en place de stratégies concrètes et spécifiques par stades manque encore dans la plupart des cas.

La staging clinique dans les troubles psychotiques

Comme mentionné plus haut, c'est avant tout sur la base d'observation clinique que les divers stades de la phase précoce des troubles psychotiques ont été définis. En effet, c'est sur la base de la connaissance de l'existence de divers facteurs de risque génétiques ou environnementaux que le concept de vulnérabilité et donc de phase pré-morbide a pu être défini. C'est ensuite par le biais de diverses études, dont l'étude ABC (5) que l'existence d'une phase de prodrome a pu être identifiée. Les travaux conduits par Young et collaborateurs (6) ainsi que par Klosterkötter et collaborateurs (7) ont ensuite permis de mieux définir les contours de cette phase. Ces travaux avaient été précédés par l'intérêt de McGorry et collaborateurs pour le premier épisode de psychose et l'identification des besoins spécifiques de ces patients (8). Enfin, l'observation de rechute répétée de certains patients après le premier épisode a permis de définir la phase chronique du trouble (cf tableau 1).

Tableau 1

Divers dérivés de ce concept ont été développés, proposant parfois des subdivisions des principaux stades mentionnés ci-dessus. De manière générale, l'ensemble des modèles reflète l'observation générale que plus le stade est précoce, moins la symptomatologie est clairement différenciée. Par contre, plus le temps passe, plus les tableaux cliniques se spécifient et se rapprochent des définitions telles qu'elles sont proposées dans les manuels DSM ou ICD qui sont basés avant tout sur des études conduites dans des cohortes de patients chez lesquels la maladie est installée depuis longtemps.

Sur la base des stades ainsi définis, de nombreux auteurs ont proposé des applications concrètes de cette grille pour définir, en fonction de chaque stade, des stratégies adaptées et progressives, que ce soit pour la mise en place de stratégies de détection, d'information ou de traitement. Ainsi, l'identification de patients traversant la phase des prodromes doit reposer sur des stratégies d'informations auprès des adolescents et des jeunes adultes, des milieux scolaires ou des milieux de formation qu'ils fréquentent ainsi que des praticiens de premiers recours, alors que l'identification de premier épisode de psychose justifie des stratégies d'information un peu différentes puisqu'elles doivent s'étendre également au niveau des

services sociaux, des urgences médicales ou dans les services s'occupant de patients abusant de substances illicites.

Certains suggèrent que la mise en place des stratégies thérapeutiques se fera dans des lieux de soin différents selon le stade. Ainsi, les patients traversant la phase des prodromes seront traités dans des centres de santé généraliste à bas seuil et se verront offrir des interventions de type psychothérapeutique alors que les patients souffrant d'un premier épisode ou traversant la phase chronique du trouble devront être traités dans des centres spécialisés en psychiatrie.

Enfin, le contenu des traitements lui-même variera en fonction du stade. Ainsi, comme le suggère Insel dans un article publié en 2010 (9), alors qu'on propose des traitements préventifs tels que des omégas 3 et de la remédiation cognitive ainsi qu'un soutien familial dans la phase des prodromes, on propose une médication neuroleptique de seconde génération et des interventions psychosociales en cas de premier épisode psychotique et qu'on y ajoute des prestations de réhabilitation au stade chronique de la maladie.

On voit donc que sur la base d'un concept dérivé de la médecine somatique, divers aspects des approches psychiatriques sont en cours d'évolution et que les propositions de soin se sont déjà quelque peu spécifiées en fonction des stades. Ces stratégies doivent cependant encore être affinées, comme le propose par exemple Baumann et collaborateurs (10) dans un article récent dans lequel ils soulèvent la question du rôle que doit jouer l'avis du patient dans ce type de modèle. Effectivement, le concept de rétablissement suggère que les stratégies thérapeutiques proposées par les différentes guidelines internationales doivent être tempérées et adaptées en fonction par exemple du niveau d'insight du patient et de sa volonté ou non de collaborer avec le traitement. Ainsi, selon que le patient est conscient de ses troubles et selon son degré d'engagement dans les soins, l'attitude des cliniciens variera aussi bien dans un stade de prodromes qu'au cours d'un premier épisode, l'accent étant mis soit sur des stratégies d'engagement soit directement sur des stratégies thérapeutiques selon le degré de collaboration et les objectifs du patient.

Qu'en est-il dans la pratique clinique : exemple des premiers épisodes psychotiques ?

Comme on l'a mentionné plus haut, les stratégies d'intervention précoce et le développement de centres spécialisés dans la prise en charge de premiers épisodes psychotiques a permis la définition de certaines stratégies dont les bénéfices ont été mis en évidence par plusieurs études. Ainsi, si la réaction typique des jeunes patients développant un premier épisode est teintée de dénis et de refus de soins dans la grande majorité des cas, la mise en place de programmes spécifiques facilitant l'engagement par des équipes mobiles spécialisées, par la mise en place du concept de case-management et par le développement de pratique de soins et de psychoéducation adaptées à leurs besoins, on a pu remarquer que le degré d'engagement des patients dans de tels programmes étaient nettement accru et que l'évolution des patients s'en trouvait nettement améliorée. Plusieurs articles ont également défini des stratégies médicamenteuses spécifiquement adaptées à la phase précoce des psychoses, insistant en particuliers sur le fait que des doses parfois minimes suffisent à réduire les symptômes, permettant ainsi de diminuer le risque de survenue d'effets secondaires qui, quand ils surviennent, ont un impact néfaste et durable sur l'adhérence au traitement des patients (11).

Les tentatives d'application de ces stratégies dans la clinique concrète se heurtent cependant à plusieurs limites. En effet, divers facteurs doivent encore être clarifiés avant qu'une définition des traitements par stade puisse réellement s'implanter de manière aboutie. Par exemple, les critères de définition des stades demeurent avant tout cliniques et sont donc relativement imprécis puisqu'ils reposent à la fois sur le jugement du clinicien et sur le degré de clarté de ce qui peut être récolté par le biais de l'anamnèse auprès de patients souvent réticents à

décrire ce qu'ils éprouvent. De plus, on ne sait pas encore si les divers stades tels qu'ils sont définis actuellement correspondent réellement à des stades neurobiologiques distincts et donc à des besoins thérapeutiques différents. Enfin, considérant que les mécanismes sous-tendent dans les divers troubles psychiatriques (et en particulier la psychose) sont encore très mal connus, il est impossible de baser la définition des stades sur des marqueurs biologiques clairement établis et qui seraient le reflet du processus pathologique en cours, alors que dans les troubles somatiques c'est par exemple la définition histologique de l'évolution de la maladie qui permet de manière objective et concrète la définition des stades de la maladie et l'identification des stratégies différenciées en fonction de chacun d'entre eux.

Quels outils neurobiologiques ?

De nombreuses études ont été conduites afin de surmonter cet obstacle et de mettre en évidence des changements neurobiologiques en fonction des stades de la maladie. Ces études se sont basées principalement sur l'imagerie, sur la neurobiologie et sur l'électrophysiologie. La majorité des études ont été conduites de manière transversale, c'est-à-dire en comparant entre eux des groupes de patients se trouvant à chacun des stades présumés de la maladie définis sur la base de critères cliniques. Ces études ont mis en évidence des modifications, parfois présentes déjà au stade du prodrome voire au stade encore plus précoce de la phase de vulnérabilité. Ainsi, Velakoulis et collaborateurs (12) ont démontré les variations du volume de l'hippocampe et des amygdales en fonction du stade de la maladie ainsi qu'en fonction du type de psychose, les patients souffrant de schizophrénie présentant par exemple une diminution de volume de l'hippocampe gauche plus marquée au stade du premier épisode que les patients présentant un premier épisode de trouble schizophréniforme ou un premier épisode de psychose affective. Howes et collaborateurs (13) ont quant à eux démontré une augmentation de l'activité dopaminergique striatale en fonction du stade, augmentation déjà présente au stade de l'état à haut risque, mais qui semble devenir encore plus marquée au moment du premier épisode en comparaison au sujet contrôle.

De manière globale, même si ces variations neurobiologiques sont bien établies et pour certaines ont été répliquées dans diverses études, elles ont une validité limitée au niveau individuel. En effet, les différences significatives sont mises en évidence en comparant des groupes de patients entre eux, mais leur valeur prédictive pour un individu précis reste encore à établir. De plus, les connaissances manquent à l'égard de mécanisme qui peuvent sous-tendre ces modifications, ceci en particulier pour les études basées sur la neuro-imagerie. Enfin, du fait de l'absence d'une compréhension des mécanismes neurobiologiques qui sont à la base de ces variations, ces recherches sont encore loin de permettre la définition de traitements spécifiques.

Dans un article publié en 2011, Daniel Mathalon (14) relevait de plus que, même si les données d'imagerie soutiennent l'idée d'évolution par stade (les images structurelles et fonctionnelles montrant des anomalies plus marquées dans la phase tardive et les rares études de prospectives révélant que les anomalies identifiées chez un patient s'aggravent au fil du temps), cette évolution par stade n'est pas la garantie qu'un modèle de staging serait utile. En effet, le bénéfice potentiel d'un modèle de staging dépend avant tout de sa capacité à définir les stades distincts de maladie, chacun de ces stades étant associé à un pronostic distinct et à des traitements différents ; à cet égard un travail considérable doit encore être conduit dans le domaine des troubles psychotiques et de la schizophrénie.

Quelles applications pratiques à ce jour ? Quelques exemples dans la littérature récente

Dans un article publié en 2013, Hickie et collaborateurs (15) ont évalué l'applicabilité du modèle de staging dans une population de jeunes personnes se présentant dans un centre d'évaluation généraliste dans le cadre de difficultés psychiques. Plusieurs cliniciens ont ainsi évalué les dossiers médicaux de 209 jeunes patients se présentant à cette consultation et les ont classifiés au moment de leur entrée dans le service, en fonction de définition affinées et détaillées des divers stades. Pour les patients suivis sur une période d'un an, l'évaluation du stade au terme de ce suivi était répétée. Les résultats de cette étude ont démontré que la fiabilité inter-juge était acceptable, et qu'un nombre significatif de patients passaient d'un stade précoce à un stade plus tardif au cours de l'année. Leurs conclusions étaient donc non seulement que le staging clinique est applicable aux populations de jeunes patients qui demandent de l'aide pour des troubles psychiques et qu'il est reproductible, mais également que les troubles continuaient d'évoluer vers des stades ultérieurs en cours de suivi, démontrant ainsi la nécessité de développer des prises en charge plus performantes pour ces jeunes adolescents et adultes demandeurs d'aide.

Dans un article publié en 2014, Cross et collaborateurs (16) décrivent le fonctionnement d'un centre "head space", modèle de consultations généralistes dédiées aux jeunes patients demandeurs d'aide dans le cadre desquels on cherche à identifier le stade de la maladie et définir les soins en fonction de cette classification. De manière pragmatique et concrète, les cliniciens proposent des approches personnalisées en fonction du stade et des besoins de chaque patient, ce qui semble permettre d'organiser les soins de manière efficiente et de sortir de traitements généralisés et peu différenciés qui répondent souvent mal aux besoins spécifiques de patient individuel.

Conclusion :

Sur la base de ces quelques éléments, il semble donc que le concept de staging clinique soit applicable en psychiatrie et en particulier à la schizophrénie. Bien qu'il ait été développé après la mise en place de centre spécialisé dans le traitement de la psychose émergente, ce concept a permis d'organiser les soins de manière plus claire et d'en augmenter la spécificité. À ce jour, les centres spécialisés et les centres experts mettent ainsi déjà en acte le concept de staging, avant tout sur la base d'évaluation clinique.

La validité de ce concept pour le traitement de la schizophrénie doit cependant encore être établie, en particulier par l'identification de marqueurs neurobiologiques utilisables au niveau de l'individu et par la démonstration de la capacité de ces bio marqueurs à définir des phases distinctes d'un processus psychopathologique, des cibles thérapeutiques spécifiques et de nouveaux traitements biologiques. De plus, la démonstration du bénéfice de ces interventions spécialisées doit encore être démontrée, par exemple par la définition de biomarqueurs dont on pourrait voir la régression ou du moins l'arrêt de la progression quand un traitement est proposé. À cet égard, le développement de projet de recherche en neuroscience translationnelle dans le cadre desquels cliniciens et chercheurs en neuroscience travaillent main dans la main est primordial, si l'on veut pouvoir réaliser un changement d'échelle et réellement progresser vers l'application de stratégies personnalisées basées sur les stades de la maladie

REFERENCES

1. Fava G, Kellner R. Staging, a neglected dimension in psychiatric classifications. Acta Psychiatr. Scand 1993 ; 87 :225-230.

2. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders : a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2006; 40:616-622
3. McGorry PD. Issues for DSM-V: Clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 2007; 164(6):859-860
4. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2013; 82:20-34.
5. Häfner H, Novotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *European Archives of Clinical Neurosciences* 1995; 245(2):80-92.
6. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1996; 30(5):587-599.
7. Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, McGlashan TH, Cornblatt B, Klosterkötter J. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities. *British Journal of Psychiatry* 2005; 187(suppl 48):s33-44.
8. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC : an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin* 1996 ; 22(2):305-26
9. Insel T. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010; 468(7321):187-193.
10. Buamann PS, Marion-Veyron R; Bardy S, Conus P. Beyond clinical staging of psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry* 2015; 2:e27
11. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, Golks D, Naber D. Impact of present and past side effects on attitude towards typical antipsychotic and treatment adherence. *European Psychiatry* 2004; 9:415-422.
12. Velkoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bride N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D. Hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia: a high resolution magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56:133-141.
13. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire PK, Grasby PM. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2009; 66(8):916-917.
14. Mathalon D. Challenges associated with application of clinical staging models to psychotic disorders. *Biological Psychiatry* 2011; 70:600-601.
15. Hickie IB, Scott EM, Hermens DF, Naismith S, Guastella AJ, Kaur M, Sidis A, Whitwell B, Glozier N, Davenport T, Pantelis C, Wood SJ, McGorry PD. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early intervention in Psychiatry* 2013; 7:31-43.
16. Cross SP, Hermens DF, Scott EM, Ottavio A, McGorry PD, Hickie IB. A clinical staging model for early intervention youth mental health services. *Psychiatric Services* 2014; 65:939-943
17. McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson H. Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Medical Journal of Australia* 2007; 187(7):40-42.

Figure 1 : Les stades de développement d'un trouble psychotique

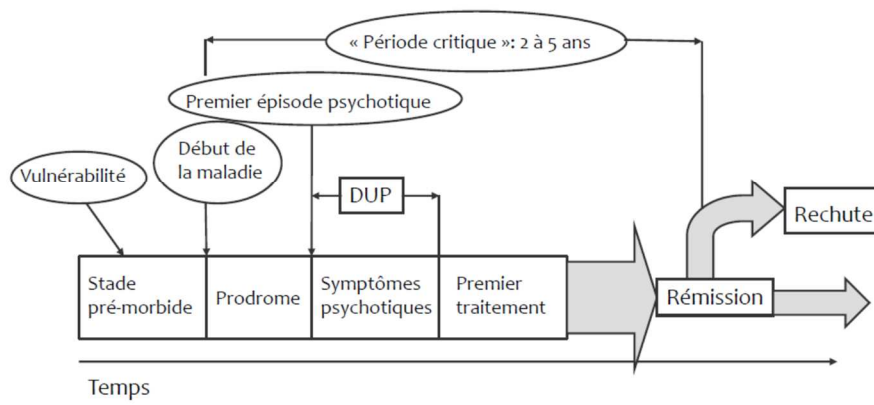


Tableau 1 : Modèle de staging clinique, adapté de McGorry et al. (17)

Stade	Description	Caractéristiques cliniques
0	Normal	Absence de symptômes ou symptômes minimes
0.5	Détresse infraclinique	Niveau infraclinique d'anxiété ou de dépression; correspond approximativement à la dépression sous-syndromique
1a	Syndrôme de détresse psychique	Correspond approximativement à un niveau minime à modéré de dépression ou d'anxiété généralisée selon le DSM-IV
1b	Syndrôme de détresse psychique avec traits de état de haut risque clinique	Comme pour les stades 0.5 et au dessus, mais avec des symptômes infra-seuils comme par exemple: <ul style="list-style-type: none"> •Critères UHR psychotiques •Instabilité d'humeur et irritabilité •Comportement phobique et/ou ruminations causant un sentiment de détresse •Abus de substance
2	Premier épisode traité	Episode Clinique diagnosicable selon le DSM-IV
2a	Premier episode traité en rémission	Rémission d'un premier episode après au moins 6 mois de traitement selon les directives internationales
2b	Rechute	Rechute après rétablissement, après au moins 6 mois de remission d'un premier episode traité
3	Resistance au traitement	Absence de réponse à un traitement selon les directives internationales d'une durée d'au moins 6 mois
4	Trouble persistant	