

COMMUNICATION

Pour une neurobiologie des conduites suicidaires.

MOTS-CLÉS : DOULEUR. SUICIDE. INFLAMMATION. TROUBLES LIÉS AUX OPIACÉS. RÉCEPTEURS À LA VASOPRESSINE

Neurobiology of suicide

KEY-WORDS: PAIN. SUICIDE. INFLAMMATION. OPIOID-RELATED DISORDERS. RECEPTORS, VASOPRESSIN

Émilie OLIÉ *, Philippe COURTET *

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les conduites suicidaires sont considérées comme des entités pathologiques à part entière avec une neurobiologie propre, abordées selon un modèle stress-vulnérabilité et pouvant bénéficier de la recherche de biomarqueurs. Les difficultés interpersonnelles, sources de douleur psychologique, sont associées une altération de prise de décision sous tendue par un dysfonctionnement du cortex préfrontal, associé à la vulnérabilité suicidaire. Ceci entraînerait le sujet à favoriser un choix (suicide) associé à une récompense immédiate (sédation de la douleur), même s'il est associé à les conséquences délétères (mort). Ainsi la douleur psychologique serait centrale dans les conduites suicidaires en tant que conséquence immédiate des stress psychosociaux, et en influençant les facteurs de vulnérabilité, qui favorisent sa perception et augmentent la sensibilité à certains événements sociaux via des processus neuroanatomiques et biochimiques en impliquant les systèmes opioïdérique, inflammatoire et vasopressinergique. Ainsi de nouvelles voies de compréhension physiopathologiques permettraient d'envisager la douleur psychologique comme une potentielle cible thérapeutique de prévention suicidaire.

* Département Urgences et Post Urgences Psychiatriques, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, 191 avenue Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5 / INSERM U1061 ; e-mail : e-olie@chu-montpellier.fr

Tirés à part : Professeur Émilie OLIÉ, même adresse
Article reçu et accepté le 19 juin 2017

SUMMARY

Current knowledge suggests that suicidal behaviors: 1) are pathological entities per se, with a specific neurobiology, 2) may be studied according to a stress-diathesis model, 3) may be better characterized by identifying biomarkers. Interpersonal difficulties, causing psychological pain, are associated with impaired decision-making underpinned by prefrontal dysfunction that has been associated with suicidal vulnerability. This would engage the subject to promote a choice (suicide) associated with immediate reward (pain relief), despite deleterious consequences (death). Thus, psychological pain is central to suicidal behavior as an immediate consequence of psychosocial stressors, and influencing the suicidal vulnerability favoring pain perception and increasing susceptibility to social events, based on neuroanatomical and biochemical bases involving opioidergic and vasopressinergic systems, as well as inflammation. Finally the hypothesis that a change of pain perception is involved in the suicidal process would open new avenues for understanding suicidal pathophysiology. It allows considering the psychological pain as a potential therapeutic target to prevent suicide.

INTRODUCTION

Par son caractère définitif, le suicide est un enjeu de taille en terme de prédiction et de prévention avec 11 000 décès par suicide chaque année en France. L'utilisation d'un modèle, autant clinique que biologique, s'impose. La majorité des sujets réalisant un geste suicidaire souffrent de troubles psychiatriques et de difficultés environnementales. Mais ceci ne suffit pas à expliquer la survenue d'un acte suicidaire qui n'est jamais systématique quelle que soit l'intensité de la pathologie psychiatrique, quelle que soit la complexité des événements de vie. Ainsi les conduites suicidaires (CS) sont considérées comme des entités pathologiques à part entière avec une neurobiologie propre, et pouvant bénéficier de la recherche de biomarqueurs. L'apparition du « Trouble Conduites Suicidaires » dans le DSM-5 dans la section « Conditions pour de futures études » repose sur ce constat.

RECHERCHE D'ENDOPHÉNOTYPES

Initialement, la recherche de biomarqueurs s'est basée sur l'approche des phénotypes intermédiaires selon laquelle la taille de l'effet des polymorphismes génétiques sur des traits dits « intermédiaires » entre les gènes et le trouble étudié est supérieure à celle des polymorphismes sur des entités pathologiques plus complexes et plus hétérogènes. Une autre approche est celle des endophénotypes. Le principe est le même que celui décrit pour les phénotypes intermédiaires. Cependant comme son nom l'indique, il s'agit ici de rechercher des traits « cachés », non visibles à l'œil nu et intervenant entre un syndrome neuropsychiatrique complexe et l'effet de génotypes distaux. Ainsi un endophénotype est associé à la maladie dans la population, est héritable, est indépendant de l'état, est retrouvé plus fréquemment chez les apparen-

tés sains de malades que dans la population générale. Enfin, endophénotype et maladie présentent une agrégation familiale. Il est intéressant de noter que la prise de décision, mesurée par l'Iowa Gambling Task (IGT), est un probable endophénotype suicidaire. La prise de décision est une fonction exécutive consistant à faire des choix, notamment dans les situations marquées par l'incertitude. L'IGT est un jeu de cartes et consiste à choisir parmi quatre paquets, des cartes auxquelles sont associés un gain ou une perte d'argent. Le but du jeu est de gagner le plus d'argent possible. Deux paquets sont désavantageux à long terme : les gains sont élevés donc attractifs, mais les pertes encore plus élevées. Les deux autres paquets sont avantageux : les gains sont faibles mais les pertes sont encore plus faibles. Contrairement à des sujets ayant des antécédents de dépression en rémission sans CS, ceux ayant une histoire de CS n'apprennent pas à éviter les paquets désavantageux continuent à choisir les paquets associés à une forte récompense immédiate malgré les conséquences délétères à long terme. Cette différence est donc indépendante de l'état [1]. De plus, les polymorphismes des gènes sérotoninergiques précédemment associés aux CS, modulent le processus d'apprentissage nécessaire pour avoir une bonne prise de décision [2]. Bien que la prise de décision n'a pas été systématiquement étudiée chez des apparentés sains de suicidants, une étude a révélé des altérations de décision chez les apparentés sains de sujets souffrant d'une dépendance alcoolique, suggérant une possible héritabilité [3].

MODÈLE STRESS VULNÉRABILITÉ

À ce jour, le modèle clinique généralement utilisé pour la compréhension des CS est un modèle de stress-vulnérabilité qui suppose que seuls les individus porteurs d'une vulnérabilité propre, lorsqu'ils sont soumis à un stress, passeront à l'acte sur le plan suicidaire.

Les stress les plus fréquemment rencontrés dans les CS sont un trouble psychiatrique et les stress psychosociaux. Ces derniers regroupent les difficultés professionnelles, familiales, financières ou encore la maladie physique. Une étude finlandaise a mis en évidence que, dans les 3 mois précédant le geste suicidaire, 80 % des suicidés avaient été confrontés à ce type de stress: rupture affective, difficultés professionnelles et familiales, maladie [4]. En outre, presque toutes les victimes de suicide ont rencontré au moins un événement de vie négatif dans l'année écoulée (en particulier dans les derniers mois précédant le geste). Les conflits interpersonnels sont les événements les plus fortement associés au passage à l'acte suicidaire, suivis des ruptures sentimentales, des événements judiciaires, du chômage, des problèmes d'emploi ou financiers, du deuil, et de la violence domestique ; et cela indépendamment du trouble psychiatrique associé [5]. Or toutes ces situations sont sources de douleur psychologique.

Concernant la notion de vulnérabilité, elle peut être clinique, cognitive, anatomique, biochimique, génétique ou épigénétique. Les altérations de prise de décision sont un

facteur de vulnérabilité suicidaire clairement admis. Les anomalies de prise de décision sont associés à un plus grand nombre de problèmes interpersonnels, voire à des problèmes plus difficiles à résoudre. Sur le plan neuroanatomique, ces anomalies sont sous tendues par un dysfonctionnement du cortex préfrontal, en lien avec les processus d'évaluation et de contrôle cognitif. Les sujets ayant des antécédents de CS, en comparaison de témoins sains et de sujets avec histoire de dépression sans CS, présentent une hypoactivation du cortex orbitofrontal lors des choix risqués vs. sûrs à l'IGT [6]. De manière intéressante, en comparaison de témoins, les sujets ayant réalisé une tentative de suicide présentent une hyperactivation de cette région orbitofrontale lors de la visualisation de visages exprimant la colère [7], possible signe de désapprobation sociale. Ainsi, ces résultats suggèrent que les sujets vulnérables seraient plus susceptibles de surévaluer des évènements particuliers de la vie, notamment des signaux sociaux de rejet, qui, quand ils se produisent, conduisent à un état émotionnel négatif intense, une douleur psychologique.

Ainsi, nous proposons d'envisager le processus suicidaire sous l'angle de la douleur psychologique, conséquence des facteurs de stress dont la perception ou tolérance pourrait être modifiée par la vulnérabilité suicidaire en supposant une relation plus réciproque et dynamique qu'unilatérale entre stress et vulnérabilité.

DOULEUR PSYCHOLOGIQUE

Sur le plan clinique

Les autopsies psychologiques et l'analyse des notes laissées par les suicidés témoignent très fréquemment d'une douleur psychologique intolérable. Il est notamment rapporté que « la vie est trop dure à supporter » dans 48 % des cas. Bancroft et *al.* [8] ont interrogé 128 patients dans les suites d'une intoxication médicamenteuse volontaire sur les raisons de leur geste : 52 % exprimaient un désir de se soustraire d'un terrible état psychologique (“ obtaining relief from a terrible state of mind ”) et 42 % souhaitaient échapper à la situation (“ escaping from the situation ”).

La douleur psychologique est décrite comme un état affectif produit cognitivement par l'inadéquation entre la perception idéale et réelle de soi, ou entre les attentes et la réalité. Ainsi la déception fait le lit de la douleur psychologique. La douleur psychologique est l'expérience durable, désagréable et insoutenable résultant de l'évaluation négative d'une incapacité ou déficience du soi. Le suicidologue Edwin Shneidman a défini la douleur psychique ou « psychache » comme le résultat d'une frustration des besoins essentiels de l'individu et la positionne au cœur du processus suicidaire. Dans une méta-analyse récente, nous avons pu confirmer qu'une douleur psychologique intense était associée à la survenue d'idées et de tentative de suicide (Ducasse et *al.*, *Journal of Clinical Psychiatry*, 2017).

Sur le plan neuropsychologique

L'acte suicidaire apparaît alors comme une tentative de fuir ou de soulager une souffrance intolérable. Suivant la même idée, Baumeister postule que le suicide est un moyen de se fuir (« escape from self ») ainsi que le monde environnant. Récemment, Caceda et *al.* [9] ont étudié le profil de choix à l'aide du Monetary Choice Questionnaire chez 62 sujets déprimés répartis en trois groupes (patients ayant réalisé une tentative de suicide dans les 72h, patients avec et sans idées suicidaires) et 20 témoins sains. Les patients suicidants et suicidaires, dont le niveau de douleur psychologique était le plus élevé, étaient plus enclins à faire des choix associés à des récompenses rapides (vs. différées) que les patients non suicidaires et témoins. Cette évaluation était répétée une semaine plus tard dans le groupe suicidant. Le niveau de douleur psychologique et le nombre de choix impulsifs étaient alors réduits, les deux dimensions étant positivement associées. Cette étude suggère donc que la douleur psychologique influe sur la capacité à faire des choix et altère la capacité du sujets à favoriser les récompenses à long terme (survie) plutôt qu'immédiates (sédation de la douleur).

En outre, Shneidman suggère que le sujet suicidaire se trouve dans un état de focalisation intense sur sa douleur et le cortège d'émotions négatives qui l'accompagne. Ceci est en cohérence avec l'incapacité du sujet à se projeter et donc de faire des choix dont la récompense pourrait être différée. La douleur psychologique et la constriction mentale qui l'accompagne seraient donc deux aspects centraux de l'« esprit suicidaire ».

Sur le plan neuroanatomique

Plusieurs études ont étudié les bases neurales de la douleur psychologique chez des patients. Van Heeringen et *al.* [10] mettent en évidence chez des patients déprimés une association entre douleur psychologique et augmentation de la perfusion (SPECT) au niveau du cortex préfrontal dorsomédial et dorsolatéral. Chez des patientes ayant réalisé une tentative de suicide récente, Reisch et *al.* [11] montrent une diminution d'activité du cortex préfrontal dorsomédian lors du rappel de la douleur psychologique vécue peu avant le geste. Chez des patients déprimés, l'activation du cortex préfrontal ventral et du thalamus durant une tâche d'inhibition cognitive était corrélée à l'intensité de la douleur psychologique [12]. Enfin, une étude de spectroscopie a rapporté une corrélation entre le niveau de NAA, un marqueur d'intégrité neuronale, et la douleur psychologique au niveau du cortex préfrontal dorsomédian et latéral [13]. Ainsi ces études convergent vers le rôle d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal dans le processus algique pathologique en lien avec les CS.

DOULEUR SOCIALE

La douleur sociale peut être considérée comme un variante ou une composante de la douleur psychologique, puisqu'elle émerge de la frustration des besoins d'appartenance, d'estime de soi, et du sens de l'existence. L'appartenance à un groupe est cruciale pour la survie de l'homme. De manière adaptative, la douleur sociale pourrait être un mécanisme protecteur face à certaines menaces d'exclusion, de séparation et de perte. La douleur obéit à un mécanisme d'alerte incitant le sujet à mettre en place des comportements permettant de restaurer un état d'équilibre. En analogie avec la définition de la douleur physique, la douleur sociale est définie comme « l'expérience désagréable associée à une lésion potentielle ou réelle à son sens du lien social ou de la valeur sociale (suite au rejet social, l'exclusion ou l'ostracisme, l'évaluation sociale négative) » [14].

Les facteurs de stress psychosociaux précipitant le geste suicidaire sont sources de douleur psychologique, et plus particulièrement de douleur sociale : pour exemple les difficultés interpersonnelles responsables d'une réduction des liens sociaux ou d'une dévaluation de l'individu.

Sur le plan expérimental, un test d'exclusion sociale, le Cyberball game a été validé et a permis d'identifier les régions cérébrales impliquées dans la perception de détresse ou douleur sociale. Le Cyberball Game est un test informatisé où sont représentés deux personnages et un bras correspondant au sujet lui même sur un écran d'ordinateur. Il est demandé au sujet de jouer à envoyer la balle aux deux autres joueurs. Après quelques échanges (phase d'inclusion) et dans la continuité du jeu, les deux joueurs virtuels excluent le sujet du reste de la partie sans que ceci soit annoncé au sujet (phase d'exclusion). Au terme du jeu, une échelle évaluant le niveau de détresse sociale est remplie par le participant. Ainsi il est retrouvé que les régions associées à l'exclusion lors du Cyberball game sont l'insula antérieure bilatérale, le cortex cingulaire antérieur gauche et le cortex orbitofrontal gauche. Ce réseau est impliqué dans les processus attentionnels et émotionnels, et dans la représentation sociale d'autrui. Il est important de noter que ces mêmes régions, ont été impliquées dans la vulnérabilité suicidaire [15]. Pendant une IRM fonctionnelle, nous avons soumis au Cyberball Game des patientes en rémission de dépression. Les femmes ayant des antécédents de CS présentent une réduction de l'activation du cortex insulaire postérieur et du gyrus supramarginal comparativement à celles sans histoire de CS et des sujets sains [16]. Ceci suggère que les suicidants ont une lecture des émotions et des intentions d'autrui erronée. Dans ce sens, il a été retrouvé de plus faibles capacités de reconnaissance émotionnelle chez les sujets âgés déprimés avec histoire de CS que chez les sujets déprimés non suicidants [17]. Enfin, la différence d'activation de l'insula converge avec l'hypothèse d'une modification des seuils douloureux dans la vulnérabilité suicidaire. En effet, il a été mis en évidence que des sujets ayant une histoire de CS avaient un seuil de douleur physique plus élevé que chez les sujets avec idées de suicide, eux mêmes ayant un seuil douloureux supérieur

à celui des patients déprimés non suicidaires et témoins [18]. En revanche, la douleur psychologique était perçue de manière accrue à la fois chez les sujets avec CS ou idées de suicide en comparaison des patients déprimés non suicidaires et témoins.

Ainsi la prise en compte de la dimension douloureuse dans le phénomène suicidaire amène à considérer de nouvelles voies biologiques pour la compréhension de la physiopathologie de la vulnérabilité suicidaire et donc l'identification des stratégies thérapeutiques et préventives.

SUPPORTS BIOLOGIQUES

Système opioïdergique

La littérature suggère que, au delà de son implication dans la douleur physique, le système opioïdergique est impliqué dans la douleur sociale, ceci sur la base de divers arguments : l'existence d'un support neuroanatomique commun entre douleur physique et sociale ; la régulation du stress de séparation chez les animaux, pouvant être assimilée à la douleur sociale chez l'homme ; l'existence d'un effet analgésique central de l'acétaminophène sur la douleur sociale ; l'observation de modification du système opioïdergique lors de situations de rejet ou de rupture sociale. Par PET, Hsu *et al.* [19] ont mis en évidence l'implication du système μ -opioïdergique dans la réponse au rejet social. L'activation du système μ -opioïdergique au niveau cingulaire est corrélée à la diminution des émotions négatives lors du rejet. Les études post mortem ont rapporté une modification de la densité et d'affinité des récepteurs μ opioïdergiques au niveau de différentes zones cérébrales chez des sujets suicidés. Ces résultats suggèrent un probable dysfonctionnement du système opioïdergique notamment au niveau préfrontal et cingulaire dans la vulnérabilité suicidaire. Sur le plan thérapeutique, la buprénorphine, agoniste opioïde, diminue la douleur psychologique de patients suicidaires [20].

Inflammation

Les stress psychosociaux activent le système inflammatoire. En effet, le taux de TNF-alpha (cytokine pro-inflammatoire) est associé au sentiment de déconnexion sociale, augmenté en cas de stress social, et corrélé à l'activation du cortex cingulaire et de l'insula lors du Cyberball Game. De plus l'inflammation favorise l'hyperactivation de l'amygdale face à des stimuli sociaux négatifs, activation corrélée au niveau de déconnexion sociale perçue. L'inflammation faciliterait donc l'émergence d'une douleur sociale et majorerait la perception des facteurs de stress. La littérature récente suggère fortement une implication du système inflammatoire dans la dépression et les CS. Dans une population de 600 sujets déprimés, nous avons retrouvé une association entre une histoire de CS et l'élévation des taux sériques de CRP, et ce indépendamment de l'intensité de la dépression, de la présence d'idées de suicide et

du délai de survenue de la tentative de suicide [21]. Aussi une méta-analyse incluant des études ayant mesuré les taux plasmatiques et cérébrospinaux de cytokines chez des sujets ayant ou non des antécédents de CS, on retrouve une diminution des taux d'IL-2 chez les sujets avec antécédents de CS en comparaison de patients sans antécédents de CS et témoins sains avec une taille d'effet modérée [22].

Système vasopressinergique

Tant les études rétrospectives que les études longitudinales ont rapporté que l'exposition précoce à un environnement maltraitant ou à des traumatismes, tels que les abus sexuels, augmente significativement le risque suicidaire. Ces événements traumatiques précoces responsables de stress intenses et / ou répétés entraînent une hyperactivation de l'axe HPA :. Or l'hyperactivation de l'axe HPA est associée à la survenue de CS à l'âge adulte. Elle a un impact négatif sur le développement cérébral, pouvant favoriser l'émergence de dysfonctionnements cérébraux impliqués dans la vulnérabilité suicidaire. D'ailleurs, des analyses post-mortem ont montré une augmentation du nombre de neurones vasopressinergiques du noyau paraventriculaire et au niveau du cortex préfrontal chez des sujets suicidés déprimés par rapport à des sujets témoins. De manière intéressante, l'administration intranasale de vasopressine augmente la réponse cortisolique aux stress sociaux [23], diminue la dimension éventuellement positive (sympathique) de visages inconnus [24], et augmente la réponse émotionnelle négative à des indices sociaux ambigus. La vasopressine augmente donc la réponse au stress social et facilite l'émergence de comportements agressifs. Ainsi, elle pourrait intervenir dans la genèse de difficultés interpersonnelles favorisant l'émergence d'une douleur sociale et de CS.

CONCLUSION

Selon le constat que la définition actuelle des troubles psychiatriques n'ont pas de correspondance neurobiologique ce qui altère la compréhension étiologique et physiopathologique des troubles mais aussi le développement de nouvelles thérapies, il est nécessaire de tendre vers une approche translationnelle des troubles mentaux en incluant la prise en compte de biomarqueurs. Considérer la dimension douloureuse (psychologique et sociale) est une piste afin de tendre vers une médecine de précision en psychiatrie, en favorisant une compréhension approfondie des supports biologiques et psychosociaux des CS.

RÉFÉRENCES

- [1] Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, *et al.* Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):304-10.

- [2] Jollant F, Buresi C, Guillaume S, Jaussent I, Bellivier F, Leboyer M, et al. The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144(5):615-24.
- [3] Lovallo WR, Yechiam E, Sorocco KH, Vincent AS, Collins FL. Working memory and decision-making biases in young adults with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(5):763-73.
- [4] Heikkinen M, Aro H, Lonnqvist J. Recent life events, social support and suicide. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;377:65-72.
- [5] Foster T. Adverse life events proximal to adult suicide: a synthesis of findings from psychological autopsy studies. *Arch Suicide Res.* 2011;15(1):1-15.
- [6] Olie E, Ding Y, Le Bars E, de Champfleury NM, Mura T, Bonafe A, et al. Processing of decision-making and social threat in patients with history of suicidal attempt: A neuroimaging study. *Arch Suicide Res.* 2016;20(1):1-15.
- [7] Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V, Brammer MJ, Fullana MA, Drapier D, et al. Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. *Am J Psychiatry.* 2008;165(6):740-8.
- [8] Bancroft J, Hawton K, Simkin S, Kingston B, Cumming C, Whitwell D. The reasons people give for taking overdoses: a further inquiry. *Br J Med Psychol.* 1979;52(4):353-65.
- [9] Caceda R, Durand D, Cortes E, Prendes-Alvarez S, Moskovciak T, Harvey PD, et al. Impulsive choice and psychological pain in acutely suicidal depressed patients. *Psychosom Med.* 2014;76(6):445-51.
- [10] Desmyter S, van Heeringen C, Audenaert K. Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(4):796-808.
- [11] Reisch T, Seifritz E, Esposito F, Wiest R, Valach L, Michel K. An fMRI study on mental pain and suicidal behavior. *J Affect Disord.* 2010;126(1-2):321-5.
- [12] Richard-Devantoy S, Ding Y, Lepage M, Turecki G, Jollant F. Cognitive inhibition in depression and suicidal behavior: a neuroimaging study. *Psychol Med.* 2016;46(5):933-44.
- [13] Jollant F, Near J, Turecki G, Richard-Devantoy S. Spectroscopy markers of suicidal risk and mental pain in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016.
- [14] Eisenberger NI. The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(6):421-34.
- [15] Desmyter S, Bijttebier S, van Heeringen K. The role of neuroimaging in our understanding of the suicidal brain. *CNS & neurological disorders drug targets.* 2013;12(7):921-9.
- [16] Olie E, Jollant F, Deverduin J, de Champfleury NM, Cyprien F, Le Bars E, et al. The experience of social exclusion in women with a history of suicidal acts: a neuroimaging study. *Scientific reports.* 2017;7(1):89.
- [17] Szanto K, Dombrowski AY, Sahakian BJ, Mulsant BH, Houck PR, Reynolds CF, 3rd, et al. Social emotion recognition, social functioning, and attempted suicide in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(3):257-65.
- [18] Caceda R, Kordsmeier NC, Golden E, Gibbs HM, Delgado PL. Differential Processing of Physical and Psychological Pain during Acute Suicidality. *Psychother Psychosom.* 2017; 86(2):116-8.
- [19] Hsu DT, Sanford BJ, Meyers KK, Love TM, Hazlett KE, Wang H, et al. Response of the mu-opioid system to social rejection and acceptance. *Mol Psychiatry.* 2013;18(11):1211-7.
- [20] Yovell Y, Bar G. Ultra-Low-Dose Buprenorphine for Mental Pain: Response to Ruan et al. *Am J Psychiatry.* 2016;173(10):1043-4.

- [21] Courtet P, Jaussent I, Genty C, Dupuy AM, Guillaume S, Ducasse D, et al. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 ; 25(10):1824-31.
- [22] Ducasse D, Olie E, Guillaume S, Artero S, Courtet P. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain Behav Immun.* 2015;46:203-11.
- [23] Shalev I, Israel S, Uzefovsky F, Gritsenko I, Kaitz M, Ebstein RP. Vasopressin needs an audience: neuropeptide elicited stress responses are contingent upon perceived social evaluative threats. *Hormones and behavior.* 2011;60(1):121-7.
- [24] Thompson R, Gupta S, Miller K, Mills S, Orr S. The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(1):35-48.