

Le Ziconotide

Un antidouleur contre les douleurs réfractaires
découvert en 1982, autorisé depuis 2004
aux États-Unis et en Europe
(administrable via une pompe implantée) :
Résumés de **13** études répertoriées dans PubMed

(Au 12 juillet 2025, 469 études publiées dans des revues scientifiques
à comité de lecture contiennent le mot "Ziconotide")

« Le cône, *Conus magus*, est un escargot marin prédateur des récifs coralliens qui paralyse ses proies avec un puissant venin.

Sa toxine a mené à la conception du **Ziconotide**, un antidouleur **1 000 fois plus efficace que la morphine**, mais **sans risque d'addiction.** »

Ça m'intéresse Questions & Réponses n° 50, avril-juin 2025, p. 38.

Légende des couleurs :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/numéro 8 chiffres/> = adresse Internet complète de l'étude

Type d'étude : **Revue** = synthèse et analyse d'autres études

Études de cas = présentation de cas cliniques

**Nom de la revue scientifique dans laquelle est parue l'étude. Année de parution. Jour
Mois ; Numéro de la revue: Numéros-de pages**

PMID: **numéro 8 chiffres** = numéro d'identification PubMed de l'étude

Traduction en français

Étude originale en anglais. Auteurs , Affiliations = institutions auxquelles ils sont rattachés

Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

1.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38779019/>

Revue

Heliyon. 2024. 11 mai ; 10(10): e31105.

doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31105. Collection électronique 30 Mai 2024.

Une revue complète sur le Ziconotide

Jinping Lin 1, Shuwei Chen 2, Usman Dawood Butt 3, Min Yan 1, Bin Wu 3

Affiliations

- PMID: **38779019**
- PMCID: [PMC11110537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC11110537/)
- DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e31105](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31105)

Résumé en français

La prise en charge de la douleur chronique sévère est complexe, compte tenu de l'efficacité limitée des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques disponibles. Ce problème demeure un enjeu majeur de santé publique, nécessitant une réponse thérapeutique importante. Le ziconotide, un peptide synthétique initialement isolé de *Conus magus* en 1982 et approuvé par la Food and Drug Administration américaine et l'Agence européenne des médicaments en 2004, est la méthode intrathécale de première intention pour les personnes souffrant de douleur chronique sévère réfractaire aux autres mesures thérapeutiques. Le ziconotide produit une analgésie puissante en bloquant les canaux calciques de type N dans la moelle épinière, ce qui inhibe la libération de neurotransmetteurs liés à la douleur par les terminaisons centrales des neurones afférents primaires. Cependant, malgré ses nombreux avantages, notamment l'absence de développement de tolérance, de dépression respiratoire et de symptômes de sevrage (principalement due à l'absence de mécanisme de médiation par la protéine G), le ziconotide présente des limites d'utilisation en raison de facteurs tels que l'administration intrathécale et une marge thérapeutique étroite résultant d'effets indésirables importants liés à la dose sur le système nerveux central. Cette revue vise à fournir une synthèse complète et cliniquement pertinente de la littérature concernant la pharmacocinétique et le métabolisme du ziconotide intrathécal. Elle décrira également les stratégies visant à améliorer l'efficacité clinique tout en réduisant

2 **Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires**

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

l'incidence des effets secondaires. De plus, elle explorera les efforts actuels visant à affiner la structure du ziconotide afin d'obtenir de meilleurs résultats cliniques. Enfin, elle explorera les développements potentiels de la nouvelle classe d'inhibiteurs calciques sélectifs sensibles au voltage de type N.

Mots-clés : Controverses ; Stratégies d'administration intrathécale ; Inhibiteur calcique de type N ; Prise en charge de la douleur.

© 2024 Les auteurs.

Déclaration de conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts financier ni relation personnelle connus qui auraient pu influencer les travaux présentés dans cet article.

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38779019/>

Review

Heliyon. 2024 May 11;10(10):e31105.

doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31105. eCollection 2024 May 30.

A comprehensive review on ziconotide

[Jinping Lin](#) ¹, [Shuwei Chen](#) ², [Usman Dawood Butt](#) ³, [Min Yan](#) ¹, [Bin Wu](#) ³

Affiliations

- PMID: [38779019](#)
- PMCID: [PMC1110537](#)
- DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e31105](#)

Abstract

Managing severe chronic pain is a challenging task, given the limited effectiveness of available pharmacological and non-pharmacological treatments. This issue continues to be a significant public health concern, requiring a substantial therapeutic response. Ziconotide, a synthetic peptide initially isolated from *Conus magus* in 1982 and approved by the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency in 2004, is the first-line intrathecal method for individuals experiencing severe chronic pain refractory to other therapeutic measures. Ziconotide produces powerful analgesia by blocking N-type calcium channels in the spinal cord, which inhibits the release of pain-relevant neurotransmitters from the central terminals of primary afferent neurons. However, despite possessing many favorable qualities, including the absence of tolerance development, respiratory depression, and withdrawal symptoms (largely due to the absence of a G-protein mediation mechanism), ziconotide's application is limited due to factors such as intrathecal administration and a narrow therapeutic window resulting from significant dose-related undesired effects of the central nervous system. This review aims to provide a comprehensive and clinically relevant summary of the literatures concerning the pharmacokinetics and metabolism of intrathecal ziconotide. It will also describe strategies intended to enhance clinical efficacy while reducing the incidence of side effects. Additionally, the review will

Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires

3

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

explore the current efforts to refine the structure of ziconotide for better clinical outcomes. Lastly, it will prospect potential developments in the new class of selective N-type voltage-sensitive calcium-channel blockers.

Keywords: Controversies; Intrathecal administration strategies; N-type calcium channel blocker; Pain management.

© 2024 The Authors.

Conflict of interest statement

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

+++++

2.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33583318/>

Revue

Expert opinion on drug safety.2021. Avr. ; 20(4): 439-451.

doi : 10.1080/14740338.2021.1889513. Publication en ligne du 8 mars 2021.

Évaluation de l'innocuité des analgésiques intrathécaux approuvés pour la prise en charge de la douleur chronique

[Alan Chalil](#) [1](#), [Michael D Staudt](#) [2](#) [3](#), [Tessa A Harland](#) [4](#), [Elizabeth M Leimer](#) [5](#), [Ravneet Bhullar](#) [6](#), [Charles E Argoff](#) [7](#)

Affiliations

- PMID: **33583318**
- DOI: [10.1080/14740338.2021.1889513](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1889513)

Résumé en français

Introduction : Le traitement médicamenteux intrathécal (IT) est une option thérapeutique efficace pour les patients souffrant de douleurs chroniques d'origine maligne ou non maligne, avec un profil d'innocuité établi et moins d'effets indésirables que les analgésiques oraux ou parentéraux. La morphine (un agoniste des récepteurs μ -opioïdes) et le ziconotide (un antagoniste des canaux calciques non opioïdes) sont les seuls agents IT approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le traitement de la douleur chronique. Bien que tous deux soient considérés comme des traitements IT de première intention,

4 **Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires**
<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

chaque médicament possède des propriétés et des considérations uniques. Domaines couverts : Cette revue évaluera les essais pivots qui ont établi l'utilisation de la morphine et du ziconotide comme traitement IT de première intention pour les patients souffrant de douleur chronique, ainsi que les données de sécurité et d'efficacité générées par diverses études rétrospectives et prospectives. Avis d'expert : La morphine et le ziconotide sont des traitements IT efficaces pour les patients souffrant de douleurs chroniques malignes ou non malignes réfractaires à d'autres interventions. Le ziconotide IT est recommandé comme traitement de première intention en raison de son efficacité et de l'évitement de nombreux effets indésirables couramment associés aux opioïdes. L'utilisation de la morphine IT est également considérée comme un traitement de première intention ; Cependant, les risques de dépression respiratoire, de sevrage avec arrêt du traitement ou de dysfonctionnement de la pompe, ainsi que le développement d'une tolérance, nécessitent une sélection et une prise en charge rigoureuses des patients.

Mots-clés : Effets indésirables ; douleur cancéreuse ; douleur chronique ; intrathécale ; morphine ; sécurité ; ziconotide.

Avis de non-responsabilité PubMed

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33583318/>

Review

Expert opinion on drug safety. 2021 Apr;20(4):439-451.

doi: 10.1080/14740338.2021.1889513. Epub 2021 Mar 8.

A safety review of approved intrathecal analgesics for chronic pain management

[Alan Chalil](#) ¹, [Michael D Staudt](#) ² ³, [Tessa A Harland](#) ⁴, [Elizabeth M Leimer](#) ⁵, [Ravneet Bhullar](#) ⁶, [Charles E Argoff](#) ⁷

Affiliations

- PMID: 33583318
- DOI: [10.1080/14740338.2021.1889513](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1889513)

Abstract

Introduction: Intrathecal (IT) drug therapy is an effective treatment option for patients with chronic pain of malignant or nonmalignant origin, with an established safety profile and fewer adverse effects compared to oral or parenteral pain medications. Morphine (a μ -opioid receptor agonist) and ziconotide

(a non-opioid calcium channel antagonist) are the only IT agents approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of chronic pain. Although both are considered first-line IT therapies, each drug has unique properties and considerations.

Areas Covered: This review will evaluate the pivotal trials that established the use of morphine and ziconotide as first-line IT therapy for patients with chronic pain, as well as safety and efficacy data generated from various retrospective and prospective studies.

Expert Opinion: Morphine and ziconotide are effective IT therapies for patients with chronic malignant or nonmalignant pain that is refractory to other interventions. IT ziconotide is recommended as a first-line therapy due to its efficacy and avoidance of many adverse effects commonly associated with opioids. The use of IT morphine is also considered first-line; however, the risks of respiratory depression, withdrawal with drug discontinuation or pump malfunction, and the development of tolerance require careful patient selection and management.

Keywords: Adverse effects; cancer pain; chronic pain; intrathecal; morphine; safety; ziconotide.

[PubMed Disclaimer](#)

+++++

3.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413151/>

Lancet. 2010. 1er mai ; 375(9725): 1569-77.

doi : 10.1016/S0140-6736(10)60354-6. Publication en ligne du 21 avril 2010.

Le Ziconotide pour le traitement des douleurs chroniques sévères

[Achim Schmidtke](#) ¹, [Jörn Lötsch](#), [Rainer Freynhagen](#), [Gerd Geisslinger](#)

Affiliations

- PMID: **20413151**
- DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60354-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60354-6)

Résumé en français

La prise en charge pharmacologique des douleurs chroniques sévères est difficile à réaliser avec les analgésiques actuellement disponibles et constitue un important besoin thérapeutique non satisfait. Le peptide synthétique ziconotide a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine et l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement intrathécal des patients souffrant de douleurs chroniques sévères réfractaires aux autres modalités thérapeutiques. Le ziconotide est le premier membre de la nouvelle classe de médicaments des inhibiteurs calciques voltage-sensibles sélectifs de type N. Le blocage des canaux calciques de type N induit par le ziconotide

dans la moelle épinière inhibe la libération des neurotransmetteurs responsables de la douleur par les terminaisons centrales des neurones afférents primaires. Par ce mécanisme, le ziconotide peut réduire efficacement la douleur. Cependant, la marge thérapeutique du ziconotide est étroite en raison de ses effets secondaires importants sur le SNC (système nerveux central) ; par conséquent, le traitement par ziconotide n'est adapté qu'à un petit sous-groupe de patients souffrant de douleurs chroniques sévères. Nous présentons un aperçu des avantages et des limites du traitement par ziconotide intrathécal et passons en revue les futurs développements potentiels de cette nouvelle classe de médicaments.

Copyright 2010 Elsevier Ltd. Tous droits réservés.

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413151/>

Lancet. 2010 May 1;375(9725):1569-77.

doi: 10.1016/S0140-6736(10)60354-6. Epub 2010 Apr 21.

Ziconotide for treatment of severe chronic pain

[Achim Schmidtko](#) ¹, [Jörn Lötsch](#), [Rainer Freynhagen](#), [Gerd Geisslinger](#)

Affiliations

- PMID: 20413151
- DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60354-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60354-6)

Abstract

Pharmacological management of severe chronic pain is difficult to achieve with currently available analgesic drugs, and remains a large unmet therapeutic need. The synthetic peptide ziconotide has been approved by the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency for intrathecal treatment of patients with severe chronic pain that is refractory to other treatment modalities. Ziconotide is the first member in the new drug class of selective N-type voltage-sensitive calcium-channel blockers. The ziconotide-induced blockade of N-type calcium channels in the spinal cord inhibits release of pain-relevant neurotransmitters from central terminals of primary afferent neurons.

By this mechanism, ziconotide can effectively reduce pain. However, ziconotide has a narrow therapeutic window because of substantial CNS side-effects, and thus treatment with ziconotide is appropriate for only a small subset of patients with severe chronic pain. We provide an overview of the benefits and limitations of intrathecal ziconotide treatment and review potential future developments in this new drug class.

Copyright 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

+++++

4.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39656529/>

The Journal of clinical investigation. 2024. 10 déc ; 135(4): e177429.

doi: 10.1172/JCI177429.

Le C2230, un bloqueur préférentiel du canal CaV2.2 dépendant de l'état et de l'utilisation, atténue les comportements douloureux dans de nombreux modèles de douleur

[Cheng Tang](#) ^{1 2 3}, [Kimberly Gomez](#) ⁴, [Yan Chen](#) ³, [Heather N Allen](#) ⁴, [Sara Hestehave](#) ^{1 2}, [Erick J Rodríguez-Palma](#) ⁴, [Santiago Loya-Lopez](#) ⁴, [Aida Calderon-Rivera](#) ⁴, [Paz Duran](#) ^{1 2}, [Tyler S Nelson](#) ⁴, [Siva Rama Raju Kanumuri](#) ⁵, [Bijal Shah](#) ⁶, [Nihar R Panigrahi](#) ⁷, [Samantha Perez-Miller](#) ⁴, [Morgan K Schackmuth](#) ⁸, [Shivani Ruparel](#) ⁹, [Amol Patwardhan](#) ¹⁰, [Theodore J Price](#) ⁸, [Paramjit S Arora](#) ⁷, [Ravindra K Sharma](#) ¹¹, [Abhisheak Sharma](#) ⁵, [Jie Yu](#) ¹², [Olga A Korczeniewska](#) ⁶, [Rajesh Khanna](#) ^{4 13}

Affiliations

- PMID: **39656529**
- PMCID: [PMC11827853](#)
- DOI: [10.1172/JCI177429](https://doi.org/10.1172/JCI177429)

Résumé en français

Les antagonistes des canaux calciques CaV2.2 (type N), tels que le ziconotide et la gabapentine, sont utilisés en clinique comme analgésiques pour la douleur chronique. Cependant, leur utilisation est limitée par des fenêtres thérapeutiques étroites, des voies d'administration difficiles (Ziconotide), une mauvaise utilisation et des surdoses (Gabapentine), ainsi que par une litanie d'effets indésirables. L'expansion de nouveaux traitements contre la douleur pourrait émerger d'une interrogation basée sur le mécanisme du CaV2.2. Nous rapportons ici l'identification de C2230, une aryloxy-hydroxypropylamine, comme un bloqueur du CaV2.2. Le C2230 a piégé et stabilisé le CaV2.2 inactivé dans un état de récupération lente et a accéléré l'inactivation à l'état ouvert du canal, conférant un profil d'inhibition avantageux dépendant de l'utilisation. Le C2230 a inhibé CaV2.2 lors d'une stimulation à haute fréquence, tout en épargnant les

autres canaux ioniques voltage-dépendants. Le C2230 a inhibé le CaV2.2 dans les neurones de la racine dorsale et des ganglions trijumeaux de rats, de ouistitis et d'humains d'une manière indépendante du récepteur couplé aux protéines G. De plus, le C2230 a réduit les courants postsynaptiques excitateurs évoqués et la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans la moelle épinière, soulageant ainsi les comportements douloureux neuropathiques, orofaciaux et arthrosiques par trois voies d'administration différentes. Le C2230 a également diminué les réponses calciques basées sur la photométrie des fibres dans le noyau parabrachial, atténué les réponses comportementales aversives aux stimuli mécaniques après une lésion neuropathique et préservé les réponses protectrices à la douleur, le tout sans affecter les fonctions motrices ou cardiovasculaires. Enfin, une analyse de mutation dirigée a démontré que le C2230 se lie différemment des autres inhibiteurs connus du CaV2.2, ce qui en fait un composé prometteur pour le développement d'analgésiques.

Mots-clés : Canaux calciques ; Neurosciences ; Douleur ; Pharmacologie.

Avis de non-responsabilité PubMed

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39656529/>

The Journal of clinical investigation.2024 Dec 10;135(4):e177429.

doi: 10.1172/JCI177429.

C2230, a preferential use- and state-dependent CaV2.2 channel blocker, mitigates pain behaviors across multiple pain models

[Cheng Tang](#) ^{1 2 3}, [Kimberly Gomez](#) ⁴, [Yan Chen](#) ³, [Heather N Allen](#) ⁴, [Sara Hestehave](#) ^{1 2}, [Erick J Rodríguez-Palma](#) ⁴, [Santiago Loya-Lopez](#) ⁴, [Aida Calderon-Rivera](#) ⁴, [Paz Duran](#) ^{1 2}, [Tyler S Nelson](#) ⁴, [Siva Rama Raju Kanumuri](#) ⁵, [Bijal Shah](#) ⁶, [Nihar R Panigrahi](#) ⁷, [Samantha Perez-Miller](#) ⁴, [Morgan K Schackmuth](#) ⁸, [Shivani Ruparel](#) ⁹, [Amol Patwardhan](#) ¹⁰, [Theodore J Price](#) ⁸, [Paramjit S Arora](#) ⁷, [Ravindra K Sharma](#) ¹¹, [Abhisheak Sharma](#) ⁵, [Jie Yu](#) ¹², [Olga A Korczeniewska](#) ⁶, [Rajesh Khanna](#) ^{4 13}

Affiliations

- PMID: [39656529](#)
- PMCID: [PMC11827853](#)
- DOI: [10.1172/JCI177429](#)

Abstract

Antagonists - such as Ziconotide and Gabapentin - of the CaV2.2 (N-type) calcium channels are used clinically as analgesics for chronic pain. However, their use is limited by narrow therapeutic windows, difficult dosing routes (Ziconotide), misuse, and overdoses (Gabapentin), as well as a litany of adverse effects. Expansion of novel pain therapeutics may emerge from mechanism-based interrogation of CaV2.2. Here, we report the identification of C2230, an aryloxy-hydroxypropylamine, as a CaV2.2 blocker. C2230 trapped and stabilized inactivated CaV2.2 in a slow-recovering state and accelerated the open-state inactivation of the channel, conferring an advantageous use-dependent inhibition profile. C2230 inhibited CaV2.2 during high-frequency stimulation, while sparing other voltage-gated ion channels. C2230 inhibited CaV2.2 in dorsal root and trigeminal ganglia neurons from rats, marmosets, and humans in a G-protein-coupled-receptor-independent manner. Further, C2230 reduced evoked excitatory postsynaptic currents and excitatory neurotransmitter release in the spinal cord, leading to relief of neuropathic, orofacial, and osteoarthritic pain-like behaviors via 3 different routes of administration. C2230 also decreased fiber photometry-based calcium responses in the parabrachial nucleus, mitigated aversive behavioral responses to mechanical stimuli after neuropathic injury, and preserved protective pain responses, all without affecting motor or cardiovascular function. Finally, site-directed mutation analysis demonstrated that C2230 binds differently than other known CaV2.2 blockers, making it a promising lead compound for analgesic development.

Keywords: Calcium channels; Neuroscience; Pain; Pharmacology.

[PubMed Disclaimer](#)

+++++

5.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39479264/>

Frontiers in molecular neuroscience.2024. 16 Oct ; 17: 1412855.

doi: 10.3389/fnmol.2024.1412855. [Collection électronique 2024.](#)

Ziconotide et psychose : d'un rapport de cas à une revue de la littérature

[Marc Peraire](#) # [1](#) [2](#), [Rita Gimeno-Vergara](#) # [1](#) [2](#), [Jennifer Pick-Martin](#) [1](#) [2](#), [Mireia Boscá](#) [1](#) [2](#), [Iván Echeverría](#) # [1](#) [2](#) [3](#)

Affiliations

- PMID: [39479264](#)
- PMCID: [PMC11523125](#)
- DOI: [10.3389/fnmol.2024.1412855](#)

Résumé en français

Le ziconotide est un analgésique non opioïde qui agit sur les canaux calciques voltage-dépendants de type N. Malgré son efficacité prouvée dans le traitement de la douleur, il peut induire des symptômes

10 Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

neuropsychiatriques. Cet article a pour objectif de présenter un cas de psychose secondaire au ziconotide et d'explorer la variété des symptômes neuropsychiatriques qu'il provoque, en explorant la relation entre ces symptômes et le mécanisme d'action du ziconotide. À cette fin, un cas clinique est présenté, ainsi qu'une revue de la littérature scientifique. Une recherche dans les bases de données Web of Science, Pubmed et Embase a été effectuée le 11 décembre 2023, selon les critères de la déclaration PRISMA-ScR. Le cas clinique présenté illustre la variété des symptômes neuropsychiatriques que le ziconotide peut provoquer chez un même patient. Treize articles ont été extraits de la revue de la littérature (neuf rapports de cas, quatre séries de cas), incluant 21 cas de patients traités par ziconotide et présentant des effets indésirables allant de symptômes psychotiques à un délire. En conclusion, la diversité des symptômes neuropsychiatriques dérivés du ziconotide pourrait être liée au blocage des canaux calciques voltage-dépendants de type N dans les neurones glutamatergiques et GABAergiques, affectant à son tour les voies dopaminergiques.

Mots-clés : Cav2.2 ; GABA ; dopamine ; glutamate ; symptômes neuropsychiatriques ; psychose ; revue de la littérature ; ziconotide.

Copyright © 2024 Peraire, Gimeno-Vergara, Pick-Martin, Boscá et Echeverria.

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39479264/>

Frontiers in molecular neuroscience.2024 Oct 16:17:1412855.

doi: 10.3389/fnmol.2024.1412855. eCollection 2024.

Ziconotide and psychosis: from a case report to a scoping review

[Marc Peraire](#) # [1](#) [2](#), [Rita Gimeno-Vergara](#) # [1](#) [2](#), [Jennifer Pick-Martin](#) [1](#) [2](#), [Mireia Boscá](#) [1](#) [2](#), [Iván Echeverria](#) # [1](#) [2](#) [3](#)

Affiliations

- PMID: [39479264](#)
- PMCID: [PMC11523125](#)
- DOI: [10.3389/fnmol.2024.1412855](#)

Abstract

Ziconotide is a non-opioid analgesic that acts on N-type voltage-gated calcium channels. Despite its proven effectiveness in pain treatment, it can induce neuropsychiatric symptoms. The aim of this article is to present a case of psychosis secondary to ziconotide and to explore the variety of

Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires

11

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

neuropsychiatric symptoms it produces, exploring the relationship between these symptoms and the mechanism of action of ziconotide. For this purpose, a clinical case is presented as well as a scoping review of other cases published in the scientific literature. A search on Web of Science, Pubmed and Embase databases was performed on December 11, 2023, following the criteria of the PRISMA-ScR Statement. The clinical case presented shows the variety of neuropsychiatric symptomatology that ziconotide can cause in the same patient. On the other hand, 13 papers were retrieved from the scoping review (9 case reports, 4 case series), which included 21 cases of patients treated with ziconotide who presented adverse effects ranging from psychotic symptoms to delirium. In conclusion, the variety of neuropsychiatric symptoms derived from ziconotide could be related to the blockade of N-type voltage-gated calcium channels in glutamatergic and GABAergic neurons, in turn affecting dopaminergic pathways.

Keywords: Cav2.2; GABA; dopamine; glutamate; neuropsychiatric symptoms; psychosis; scoping review; ziconotide.

Copyright © 2024 Peraire, Gimeno-Vergara, Pick-Martin, Boscá and Echeverria.

+++++

6.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11060815/>

Revue

Expert opinion on investigational drugs. 2000. Oct ; 9(10): 2403-10.

doi: 10.1517/13543784.9.10.2403.

Évaluation du ziconotide intrathécal pour le traitement de la douleur chronique

K K Jain 1

Affiliations

- PMID: **11060815**
- DOI: [10.1517/13543784.9.10.2403](https://doi.org/10.1517/13543784.9.10.2403)

Résumé en français

Le ziconotide, forme synthétique du peptide pi-conotoxine MVIIA, est un inhibiteur calcique de type N spécifique des neurones, doté d'un effet analgésique et neuroprotecteur. Le ziconotide intrathécal a été recommandé pour approbation par la FDA pour la prise en charge de la douleur chronique. Administré par voie rachidienne, le ziconotide produit une analgésie en bloquant la libération de neurotransmetteurs par les afférences nociceptives primaires et en prévenant la propagation des signaux douloureux vers le cerveau. Son avantage par rapport à la

12 Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

morphine intrathécale est l'absence de développement de tolérance après une utilisation prolongée. La toxicité systémique est considérablement réduite par l'administration intrathécale de doses plus faibles et par une délivrance sélective au site d'action dans le système nerveux. Néanmoins, des effets indésirables neurologiques sont observés en raison du retard de clairance du ziconotide des tissus nerveux [NdT : C'est la lenteur d'élimination du Ziconotide des tissus nerveux qui entraîne un surdosage responsable des effets indésirables]. Globalement, le ziconotide présente un rapport bénéfice/risque favorable, avec des avantages par rapport à plusieurs traitements intrathécaux actuellement disponibles contre la douleur.

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11060815/>

Review

Expert opinion on investigational drugs.2000 Oct;9(10):2403-10.

doi: 10.1517/13543784.9.10.2403.

An evaluation of intrathecal ziconotide for the treatment of chronic pain

[K K Jain](#) ¹

Affiliations

- PMID: 11060815
- DOI: [10.1517/13543784.9.10.2403](https://doi.org/10.1517/13543784.9.10.2403)

Abstract

Ziconotide, the synthetic form of cone snail peptide pi-conotoxin MVIIA, is a neurone-specific N-type calcium channel blocker with an analgesic and neuroprotective effect. Intrathecal ziconotide has been recommended for approval by the FDA for the management of chronic pain. Spinally administered ziconotide produces analgesia by blocking neurotransmitter release from primary nociceptive afferents and prevents the propagation of pain signals to the brain. It has an advantage over intrathecal morphine in that there is no development of tolerance after prolonged use. Systemic toxicity is considerably reduced by administration of smaller doses intrathecally and selective delivery to the site of action in the nervous system. Nevertheless, there are neurological adverse effects due to delay in clearance of ziconotide from the neural tissues. Overall, ziconotide has a favourable risk/benefit ratio with advantages over several currently available intrathecal therapies for pain.

+++++

7.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39244617/>

Trials.2024. 7 sept. ; 25(1): 595.

doi : 10.1186/s13063-024-08387-0.

Protocole d'étude SPIDOL pour l'évaluation de l'efficacité antalgique du ziconotide intrathécal dans le traitement des douleurs neuropathiques sévères réfractaires dues à des lésions de la moelle épinière

Andrei Brinzeu ^{1 2 3 4}, Julien Berthiller ⁵, Nathalie Perreton ⁵, Fabien Subtil ⁵, Caroline Gervaise ⁵, Jacques Luaute ^{5 6}, Patrick Mertens ^{5 7 8}; SPIDOL Study Group

Collaborateurs, Affiliations

Collaborateurs

- SPIDOL Study Group:
Michel Lanteri-Minet, Brigitte Perrouin Verbe, Bechir Jarraya, Philippe Menei, Jimmy Voirin, Jean-Marie Regis, Kevin Buffenoir, Marc Lefort, Denys Fontaine, Jean Luc Barat

Affiliations

- 1 Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. andrei.brinzeu@chu-lyon.fr.
- 2 Department of Neurosurgery, Hopital Neurologique et Neurochirurgical "Pierre Wertheimer" de Lyon, 59 Boulevard Pinel, Lyon, 69003, France. andrei.brinzeu@chu-lyon.fr.
- 3 Unite de Recherche « Neuropain », CNRS, Universite de Lyon, Lyon, France. andrei.brinzeu@chu-lyon.fr.
- 4 Neuroscience Research Center, University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes" Timisoara, Timisoara, Romania. andrei.brinzeu@chu-lyon.fr.
- 5 Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.
- 6 Hopital de Reeducation et Readaptation Fonctionnelle "Henri Gabrielle", Saint-Genis-Laval, France.
- 7 Department of Neurosurgery, Hopital Neurologique et Neurochirurgical "Pierre Wertheimer" de Lyon, 59 Boulevard Pinel, Lyon, 69003, France.
- 8 Unite de Recherche « Neuropain », CNRS, Universite de Lyon, Lyon, France.
- PMID: **39244617**
- PMCID: [PMC11380424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39244617/)
- DOI: [10.1186/s13063-024-08387-0](https://doi.org/10.1186/s13063-024-08387-0)

Résumé en français

Justification : La douleur neuropathique centrale résultant d'une lésion médullaire est notoirement invalidante et difficile à traiter, les traitements actuellement disponibles étant rares. Une nouvelle molécule administrée par voie intrathécale : le ziconotide, a été approuvée pour le traitement de la douleur neuropathique réfractaire en général. Il agit comme un inhibiteur calcique présynaptique. Une étude pilote a démontré son potentiel chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques liées à une lésion médullaire.

Objectif : Cette étude vise à déterminer l'efficacité à long terme (6 mois) du ziconotide intrathécal chronique pour le traitement de la douleur neuropathique liée à une lésion médullaire. **Plan d'étude :** Essai clinique multicentrique, randomisé, comparatif, contrôlé par placebo, en double aveugle, avec un cross-over de périodes aléatoires alternées de 6 mois (placebo ou ITZ) pour un total de 15 mois incluant un total de 44 patients.

Population étudiée : • Patients atteints de lésions médullaires d'étiologies diverses présentant une douleur neuropathique réfractaire aux traitements non invasifs. • > 18 ans.

Intervention : Administration intrathécale de ziconotide via une pompe implantée.

Critères d'évaluation : Critère principal : Différence d'intensité de la douleur pour tous les patients entre les périodes de traitement efficace et de placebo. Critères secondaires : 1. Évaluation continue de l'intensité de la douleur. 2. Pourcentage de patients présentant une réduction de la douleur d'au moins 30 %. 3. Niveau de satisfaction du patient quant au soulagement de la douleur. 4. Déclarations d'événements indésirables graves. 5. Durée et intensité de la douleur spontanée et provoquée. 6. Qualité de vie. 7. Impression globale du patient concernant le changement. 8. Quantification des doses quotidiennes de médicaments antalgiques. 9. Mémoire à long terme et effets neurocognitifs. 10. Évaluation de la détresse physique et émotionnelle du patient.

NATURE ET ÉTENDUE DE LA CHARGE ET DES RISQUES ASSOCIÉS À LA PARTICIPATION, AUX BÉNÉFICES ET À L'APPARTENANCE AU GROUPE : La participation à cette étude est conforme aux protocoles de traitement actuels des douleurs neuropathiques liées aux lésions médullaires en

France. Elle propose donc un traitement actuellement considéré comme une pratique courante, même en l'absence de données issues d'essais contrôlés randomisés (ECR). L'étude offre aux patients l'avantage de tester directement, par rapport à un placebo, un traitement qui, par ailleurs, implique des contraintes importantes. Un comité de surveillance des données de sécurité (DSMB) sera créé pour une analyse continue de la sécurité. De plus, les patients seront suivis dans des centres spécialisés dans la douleur, offrant la possibilité de poursuivre leur traitement après la période d'étude.

© 2024. Auteur(s).

Avis de non-responsabilité PubMed

Déclaration de conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent que le protocole a été élaboré en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêts potentiel.

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39244617/>

Trials. 2024 Sep 7;25(1):595.

doi: 10.1186/s13063-024-08387-0.

SPIDOL study protocol for the assessment of intrathecal ziconotide antalgic efficacy for severe refractory neuropathic pain due to spinal cord lesions

[Andrei Brinzeu](#) [1](#) [2](#) [3](#) [4](#), [Julien Berthiller](#) [5](#), [Nathalie Perreton](#) [5](#), [Fabien Subtil](#) [5](#), [Caroline Gervaise](#) [5](#), [Jacques Luaute](#) [5](#) [6](#), [Patrick Mertens](#) [5](#) [7](#) [8](#); [SPIDOL Study Group](#)

Collaborators, Affiliations

Collaborators

- **SPIDOL Study Group:**
[Michel Lanteri-Minet](#), [Brigitte Perrouin Verbe](#), [Bechir Jarraya](#), [Philippe Menei](#), [Jimmy Voirin](#), [Jean-Marie Regis](#), [Kevin Buffenoir](#), [Marc Lefort](#), [Denys Fontaine](#), [Jean Luc Barat](#)

Affiliations

- 1 Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. andrei.brinzeu@chu-lyon.fr.
- 2 Department of Neurosurgery, Hopital Neurologique et Neurochirurgical "Pierre Wertheimer" de Lyon, 59 Boulevard Pinel, Lyon, 69003, France.
andrei.brinzeu@chu-lyon.fr.

- 3 Unite de Recherche « Neuropain », CNRS, Universite de Lyon, Lyon, France. andrei.brinzeu@chu-lyon.fr.
- 4 Neuroscience Research Center, University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes" Timisoara, Timisoara, Romania. andrei.brinzeu@chu-lyon.fr.
- 5 Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.
- 6 Hopital de Reeducation et Readaptation Fonctionnelle "Henri Gabrielle", Saint-Genis-Laval, France.
- 7 Department of Neurosurgery, Hopital Neurologique et Neurochirurgical "Pierre Wertheimer" de Lyon, 59 Boulevard Pinel, Lyon, 69003, France.
- 8 Unite de Recherche « Neuropain », CNRS, Universite de Lyon, Lyon, France.
- PMID: [39244617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39244617/)
- PMCID: [PMC11380424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC11380424/)
- DOI: [10.1186/s13063-024-08387-0](https://doi.org/10.1186/s13063-024-08387-0)

Abstract

Rationale: Central neuropathic pain resulting from spinal cord injury is notoriously debilitating and difficult to treat with few currently available treatments. A novel molecule with intrathecal administration: Ziconotide has been approved for treatment of refractory neuropathic pain in general. It acts as a presynaptic calcium channel blocker. A pilot study has shown its potential in SCI neuropathic pain patients.

Objective: The aim of this study is to determine the long-term (6 months) efficacy of chronic intrathecal ziconotide for the treatment of neuropathic SCI pain.

Study design: Multicenter, Randomized, Comparative, Placebo controlled, Double blind clinical trial, with a crossover of random alternated periods of 6 months (placebo or ITZ) for a total of 15 months including a total of 44 patients.

Study population: • Patients with SCI of various etiologies exhibiting neuropathic pain refractory to non-invasive treatments. • > 18 years.

Intervention: Intrathecal administration of ziconotide via an implanted pump.

Study outcomes: Primary study outcome Difference in pain intensity for all patients between effective treatment and placebo periods. Secondary study outcomes 1. Continuous evaluation of pain intensity. 2. Percentage of patients with at least 30% of pain reduction. 3. Satisfaction level of the patient pain relief. 4. Declarations of serious adverse events. 5. Duration and intensity of spontaneous and provoked pain. 6. Quality of life. 7. Patient global impression of change. 8. Quantification of daily dosages of analgesic drug intake. 9. Long term memory and neurocognitive effects. 10. Assessment of the patient's physical and emotional distress. NATURE AND EXTENT OF THE BURDEN AND RISKS ASSOCIATED WITH PARTICIPATION, BENEFIT, AND GROUP RELATEDNESS: Participation in this study is in accordance with current treatment protocols for SCI neuropathic pain in France therefore it proposes a treatment that would currently be considered regular practice even though no RCT evidence is yet available. The study gives patients the advantage of directly testing versus placebo a treatment that otherwise entails significant constraints. A Data Safety Monitoring board (DSMB) will be created for continuous safety analysis. Furthermore, patients will be followed in specialized pain centers offering the possibility of continuing their treatment after the study period.

© 2024. The Author(s).

PubMed Disclaimer

Conflict of interest statement

The authors declare that the protocol was created in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as potential conflict of interest.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39244617/>

+++++

8.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40634640/>

Guide de pratique

Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2025. 9 juil. ; 33(8): 674.

doi : 10.1007/s00520-025-09685-2.

Analgésie rachidienne dans la prise en charge de la douleur cancéreuse - Recommandations de pratique générale du MASCC

Sebastiano Mercadante 1, Kenneth Candido 2, Peter Staats 3, Mellar Davis 4

Affiliations

- PMID: **40634640**
- DOI: [10.1007/s00520-025-09685-2](https://doi.org/10.1007/s00520-025-09685-2)

Résumé en français

Les patients souffrant de douleurs cancéreuses réfractaires à la prise en charge médicale conventionnelle peuvent bénéficier d'une analgésie rachidienne, bien que certains aspects critiques ne puissent être examinés par une approche fondée sur des données probantes. Un groupe d'experts a été sélectionné par le MASCC pour fournir des conseils de pratique clinique sur l'administration de médicaments par voie rachidienne chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses. La douleur cancéreuse réfractaire doit être considérée comme une affection dans laquelle le patient n'a pas reçu d'analgésie adéquate ou a développé des effets secondaires non contrôlés après une prise en charge complète de la douleur. La voie intrathécale (IT) avec un système d'administration implantable permet l'administration de doses minimales d'analgésiques

avec des effets cliniques significatifs, tout en évitant les effets indésirables majeurs et en réduisant les risques en cas d'utilisation prolongée. La morphine et l'hydromorphone sont les opioïdes de choix pour le traitement par voie intrathécale. Les anesthésiques locaux apportent une valeur ajoutée grâce à leur effet synergique additif sur les zones segmentaires. L'efficacité de l'ajout de petites quantités d'anesthésiques locaux à un dispositif intrathécal repose sur le positionnement de l'extrémité du cathéter à proximité du dermatome d'origine de la douleur. Leur utilisation dépend toutefois du système d'administration, car des volumes plus importants sont nécessaires. Le ziconotide nécessite une titration lente de la dose, mais il peut être utilisé en petits volumes. De plus, une fois les doses stabilisées, aucune tolérance n'apparaît. Un rapport de conversion de 100:1 entre la morphine orale et la morphine intrathécale est recommandé pour les patients recevant de fortes doses d'opioïdes systémiques. Un ratio plus élevé (300:1) doit être utilisé chez les patients principalement passés à la voie IT en raison d'effets indésirables incontrôlables et recevant des doses plus faibles d'opioïdes systémiques. L'utilisation de bolus d'opioïdes hydrophiles, comme la morphine, pour traiter les accès douloureux paroxystiques peut s'avérer inadéquate, car les opioïdes intrathécaux seuls peuvent ne pas être en mesure de traiter efficacement un épisode douloureux d'apparition et de durée rapides. Le processus décisionnel relatif au recours à des thérapies interventionnelles, comme la rachidopathie, doit être partagé, en tenant compte des indications et des besoins réels, des traitements antérieurs, du pronostic, du calendrier, des avantages et des inconvénients, ainsi que des complications, dans chaque situation individuelle, et en prenant en compte tous les aspects des soins.

Mots-clés : Douleur cancéreuse ; Systèmes implantables ; Anesthésiques locaux ; Opioïdes ; Soins palliatifs ; rachidopathie ; Ziconotide.

© 2025. Auteur(s), sous licence exclusive de Springer-Verlag GmbH Allemagne, filiale de Springer Nature.

Avis de non-responsabilité PubMed

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40634640/>

Practice Guideline

Supportive care in cancer :official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.2025 Jul 9;33(8):674.

doi: 10.1007/s00520-025-09685-2.

Spinal analgesia in cancer pain management- MASCC general practice recommendations

[Sebastiano Mercadante](#) ¹, [Kenneth Candido](#) ², [Peter Staats](#) ³, [Mellar Davis](#) ⁴

Affiliations

- PMID: 40634640
- DOI: [10.1007/s00520-025-09685-2](https://doi.org/10.1007/s00520-025-09685-2)

Abstract

Patients with cancer pain refractory to conventional medical management may benefit from spinal analgesia, although there are some critical points regarding some aspects which cannot be examined by an evidence-based approach. A group of experts was selected by MASCC to provide clinical practice advice on the use of spinal drug delivery in patients with cancer-related pain. Refractory cancer pain should be considered a condition in which a patient has failed to receive adequate analgesia or has developed uncontrolled side effects after comprehensive pain management. The intrathecal route (IT) with an implantable drug delivery system allows the administration of minimal doses of analgesics with significant clinical effects while avoiding major adverse effects and lower risks with prolonged use. Morphine and hydromorphone are the opioids of choice for IT treatment. Local anesthetics are an added value because of their additive-synergic effect on segmental areas. The efficacy of adding small amounts of local anesthetics to an ITDD relies on the positioning of the tip of the catheter close to the dermatome where the origin of the pain comes from. Their use, however, depends on the delivery system, because larger volumes are necessary. Ziconotide requires a slow dose titration, but it can be used in small volumes. In addition, once doses are stabilized, no tolerance occurs. A conversion ratio of 100:1 between oral and IT morphine is suggested for patients who receive high doses of systemic opioids. A higher ratio (300:1) should be used in patients prevalently switched to the IT route for uncontrollable adverse effects, receiving lower doses of systemic opioids. The use of boluses of hydrophilic opioids, like morphine, for treating breakthrough pain may be inadequate, as intrathecal opioids alone may be unable to adequately treat an episode of rapid pain onset and duration. The decision-making process for employing interventional therapies, like spinal analgesia, should be shared, taking into account the actual indications and needs, previous treatments, prognosis, timing, advantages and disadvantages, and complications, in any individual situation, managing all the aspects of care.

Keywords: Cancer pain; Implantable systems; Local anesthetics; Opioids; Palliative care; Spinal analgesia; Ziconotide.

© 2025. The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. [PubMed Disclaimer](#).

+++++

9.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321764/>

Revue

Best practice & research. Clinical anesthesiology. 2023. Juin ; 37(2): 157-169.

doi : 10.1016/j.bpa.2023.02.003. Publication en ligne du 21 février 2023.

Administration intrathécale de médicaments dans la prise en charge de la douleur chronique

Jan Van Zundert ¹, Richard Rauck ²

Affiliations

- PMID: **37321764**
- DOI: [10.1016/j.bpa.2023.02.003](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2023.02.003)

Résumé en français

L'administration intrathécale ciblée de médicaments (TIDD) a pour objectif de rapprocher le(s) médicament(s) des récepteurs influençant la modulation de la douleur, réduisant ainsi la dose et les effets secondaires. L'administration intrathécale de médicaments a véritablement débuté avec le développement de l'implantation permanente de cathéters intrathécaux et péri-duraux, associés à des chambres internes ou externes, des réservoirs et des pompes programmables. La TIDD est un traitement précieux pour les patients atteints de cancer et souffrant de douleurs réfractaires. Chez les patients souffrant de douleurs non cancéreuses, la TIDD ne doit être envisagée que lorsque toutes les autres options ont été testées, y compris la stimulation médullaire. Seuls deux médicaments sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour l'administration de la TIDD dans le traitement de la douleur chronique : la morphine et le ziconotide en monothérapie. Dans la prise en charge de la douleur, l'utilisation hors indication de médicaments et les traitements combinés sont souvent rapportés. L'action spécifique des médicaments intrathécaux, leur efficacité et leur sécurité sont décrites, ainsi que les modalités d'essai de l'administration intrathécale de médicaments et les méthodes d'implantation.

Mots-clés : médicament intrathécal ; anesthésiques locaux ; opioïde ; récepteurs ;

Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires

21

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

effets secondaires ; essai ; ziconotide.

Copyright © 2023 Elsevier Ltd. Tous droits réservés.

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321764/>

Review

Best practice & research. Clinical anesthesiology.2023 Jun;37(2):157-169.

doi: 10.1016/j.bpa.2023.02.003. Epub 2023 Feb 21.

Intrathecal drug delivery in the management of chronic pain

[Jan Van Zundert](#) ¹, [Richard Rauck](#) ²

Affiliations

- PMID: 37321764
- DOI: [10.1016/j.bpa.2023.02.003](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2023.02.003)

Abstract

Targeted intrathecal drug delivery (TIDD) has the objective of bringing the drug(s) close to the receptors influencing pain modulation, and thus reducing the dose and the side effects. Intrathecal drug delivery knew its real start with the development of permanent implantation of intrathecal and epidural catheters, combined with internal or external ports, reservoirs, and programmable pumps. TIDD is a valuable treatment for patients with cancer suffering refractory pain. Patients suffering noncancer-related pain should only be considered for TIDD when all other options have been tested, including spinal cord stimulation. Only two drugs are approved by the US Food and Drug Administration for TIDD administration for chronic pain: morphine and ziconotide as monotherapy. In pain management, off-label use of medication and combination therapy is often reported. The specific action of the intrathecal drugs, the efficacy and safety, is described, as well as the modalities for trialing intrathecal drug delivery and the implantation methods.

Keywords: intrathecal drug; local anesthetics; opioid; receptors; side effects; trial; ziconotide.

Copyright © 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

+++++

10.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793643/>

Revue

Pain physician.2021. Déc. ; 24(8) : 549-569.

Stratégies de thérapie médicamenteuse intrathécale combinée pour la prise en charge de la douleur

22 Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

[Jay Karri](#) ¹, [Mani Singh](#) ², [Devas J Modi](#) ², [Vwaire Orhurhu](#) ³, [Caleb Seale](#) ⁴, [Michael Saulino](#) ⁵, [Anuj Marathe](#) ¹, [Darrell Vydra](#) ⁴, [Jonathan M Hagedorn](#) ⁶, [Brian Bruel](#) ⁷, [Alaa Abd-Elsayed](#) ⁸

Affiliations

- PMID: **34793643**

[Article gratuit](#)

Résumé en français

Contexte : De nombreuses stratégies de thérapie médicamenteuse intrathécale combinée (TCIC) existent et sont utilisées pour divers syndromes douloureux, généralement lorsque l'augmentation de la dose en monothérapie ou l'alternance médicamenteuse sont jugées intenable ou irréalisables. Malheureusement, les données probantes justifiant l'utilisation de ces stratégies et de combinaisons médicamenteuses spécifiques sont généralement insuffisantes et peu claires, de nombreux médicaments étant utilisés pour des indications hors AMM.

Objectif : Dans ce manuscrit, nous proposons une exploration et une analyse approfondies de la littérature afin de fournir un exposé fondé sur des données probantes concernant l'utilisation des stratégies de TCID, en ce qui concerne les indications cliniques, les paramètres pharmacologiques, les combinaisons médicamenteuses spécifiques, les profils de sécurité et les orientations futures.

Conception de l'étude : Revue narrative.

Méthodes : Il s'agit d'un exposé fondé sur des données probantes, réalisé après une revue approfondie de la littérature.

Résultats : Les variations de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie intrathécales sont avantageusement exploitées avec les stratégies de TCID pour obtenir un meilleur bénéfice analgésique ; cependant, leur utilisation appropriée peut être limitée par un risque accru ou aggravé d'effets indésirables. Les données probantes justifiant l'utilisation des TCID pour les douleurs chroniques sont largement insuffisantes et se limitent à de petites études observationnelles non contrôlées, dont beaucoup présentent divers facteurs de confusion, notamment l'absence de dosage standardisé. Les stratégies de TCID les plus éprouvées comprennent la polyanalgésie par morphine-ziconotide, opioïde-clonidine et morphine-bupivacaine. Notamment, outre le soulagement de la douleur, il a été démontré que la morphine-bupivacaine

diminue les besoins précoces d'augmentation des doses d'opioïdes.

Limites : Les données probantes à l'appui de l'utilisation de la TCID pour les douleurs chroniques sont largement insuffisantes et se limitent à de petites études observationnelles non contrôlées, dont beaucoup présentent divers facteurs de confusion, notamment l'absence de dosage standardisé.

Conclusions : Les stratégies de TCID et les associations de polyanalgésie peuvent être efficaces pour traiter diverses populations de patients souffrant de douleurs chroniques. L'utilisation appropriée de ces stratégies peut être limitée par un risque accru ou aggravé d'effets indésirables, tous deux fortement dépendants du patient et du scénario. Par conséquent, les praticiens doivent maintenir un seuil de suspicion particulièrement bas concernant les effets indésirables chez les patients atteints de TCID afin de maintenir favorablement les profils de sécurité associés à ce traitement.

Mots-clés : bupivacaïne ; douleur chronique ; clonidine ; morphine ; polyanalgésie ; ziconotide ; Voie intrathécale.

Avis de non-responsabilité PubMed

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793643/>

Review

Pain physician..2021 Dec;24(8):549-569.

Combination Intrathecal Drug Therapy Strategies for Pain Management

[Jay Karri](#) ¹, [Mani Singh](#) ², [Devas J Modi](#) ², [Vwaire Orhurhu](#) ³, [Caleb Seale](#) ⁴, [Michael Saulino](#) ⁵, [Anuj Marathe](#) ¹, [Darrell Vydra](#) ⁴, [Jonathan M Hagedorn](#) ⁶, [Brian Bruel](#) ⁷, [Alaa Abd-Elsayed](#) ⁸

Affiliations

- PMID: 34793643

Free article

Abstract

Background: Numerous combination intrathecal drug therapy (CIDT) strategies exist and are utilized for varying pain syndromes, typically when monotherapy dose escalation or medication alternation is deemed untenable or unfeasible. Unfortunately, the supportive evidence basis for the use of these strategies and specific drug combinations is generally lacking and unclear, with many medications being used for off-label indications.

Objective: In this manuscript, we provide a robust exploration and analysis of the literature to provide

24 **Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires**

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

an evidence-based narrative for the use of CIDT strategies in regard to clinical indications, pharmacologic parameters, specific drug combinations, safety profiles, and future directions.

Study design: Narrative review.

Methods: This was an evidence based narrative performed after extensive review of the literature.

Results: Variances in intrathecal pharmacokinetics and pharmacodynamics are utilized advantageously with CIDT strategies to achieve improved analgesic benefit; however, appropriate use may be limited by increased or compounded risk of adverse effects. The supportive evidence for CIDT use for chronic pain conditions is largely lacking and limited to small, uncontrolled, observational studies, with many having various confounding factors, including a lack of standardized dosing. The most evidenced CIDT strategies include polyanalgesia with morphine-ziconotide, opioid-clonidine, and morphine-bupivacaine. Notably, in addition to pain relief, morphine-bupivacaine has been shown to decrease early opioid escalation requirements.

Limitations: The supportive evidence for CIDT use for chronic pain conditions is largely lacking and limited to small, uncontrolled, observational studies, with many having various confounding factors including a lack of standardized dosing.

Conclusions: CIDT strategies and polyanalgesia combinations can be effective for treating various patient populations with chronic pain. The appropriate use of these strategies may be limited by increased or compounded risk of adverse effects, both of which are highly patient and scenario dependent. Therefore, practitioners should maintain a particularly low threshold of suspicion for adverse effects in patients with CIDT such that safety profiles associated with this therapy can be favorably maintained.

Keywords: bupivacaine; chronic pain; clonidine; morphine; polyanalgesia; ziconotide; Intrathecal.

[PubMed Disclaimer](#)

+++++

11.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16225359/>

Revue

The American journal of hospice & palliative care. 2005. Sept.-Oct. ; 22(5): 369-74.

doi : 10.1177/104990910502200510.

Le Ziconotide : peut-on l'utiliser en soins palliatifs ?

[Eric E Prommer](#) ₁

Affiliations

- PMID: **16225359**
- DOI: [10.1177/104990910502200510](https://doi.org/10.1177/104990910502200510)

Résumé en français

Le ziconotide (PRIALT) est un nouveau traitement non opioïde de la douleur chronique. Il s'agit d'un peptide analogue synthétique de l'oméga-

conotoxine, dérivée de l'escargot marin *Conus magus*. Le bénéfice thérapeutique du ziconotide réside dans son blocage puissant et sélectif des canaux calciques neuronaux voltage-sensibles de type N. L'interférence avec ces canaux inhibe l'entrée des nocicepteurs primaires sensibles à la douleur. Un essai clinique récent a démontré que le ziconotide a un effet analgésique significatif par rapport au placebo chez des patients considérés comme intolérants ou réfractaires à d'autres traitements tels que les analgésiques systémiques, les traitements d'appoint ou la morphine intrathécale (IT). Ainsi, le ziconotide est le premier d'une nouvelle classe d'agents : les inhibiteurs calciques de type N, ou ICCN. Le ziconotide pourrait représenter une autre option pour les patients souffrant de douleurs réfractaires.

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16225359/>

Review

The American journal of hospice & palliative care. 2005 Sep-Oct;22(5):369-74.

doi: 10.1177/104990910502200510.

Ziconotide: can we use it in palliative care?

[Eric E Prommer](#) ¹

Affiliations

- PMID: 16225359
- DOI: [10.1177/104990910502200510](https://doi.org/10.1177/104990910502200510)

Abstract

Ziconotide (PRIALT) is a new nonopioid treatment for chronic pain. It is a peptide that is the synthetic analog of the omega-conotoxin, derived from the marine snail, *Conus magus*. The therapeutic benefit of ziconotide derives from its potent and selective blockade of neuronal N-type voltage-sensitive calcium channels. Interference with these channels inhibits input from pain-sensing primary nociceptors. A recent clinical trial demonstrated that ziconotide has a significant analgesic effect compared to placebo in patients considered intolerant or refractory to other treatment such as systemic analgesics, adjunctive therapies, or intrathecal (IT) morphine. Thus, ziconotide is the first of a new class of agents--N-type calcium channel blockers, or NCCBs. Ziconotide may represent another option for patients with refractory pain.

+++++

12.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655991/>

Journal of the international Neuromodulation Society.2015. Juillet ; 18(5): 397-403.
10.1111/ner.12270. Publication en ligne du 5 février 2015.

Le traitement intrathécal combiné par ziconotide pour les douleurs non cancéreuses est limité en raison d'effets indésirables différés : une série de cas avec un suivi de 24 mois

Salim M Hayek 1, Michael C Hanes 1, Connie Wang 2, Elias Veizi 1 3

Affiliations

- PMID: **25655991**
- DOI: [10.1111/ner.12270](https://doi.org/10.1111/ner.12270)

Résumé en français

Objectifs : L'efficacité et la sécurité du ziconotide en monothérapie ont été évaluées dans le cadre de quelques essais cliniques à court terme et d'études ouvertes. L'utilisation du ziconotide est complexe compte tenu de son profil d'effets indésirables (EI). L'objectif de cette étude est de décrire l'efficacité à long terme et les EI du ziconotide utilisé en complément d'autres agents intrathécaux (IT) chez les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses. **Matériel et méthodes :** Une série de cas de patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses et dont le contrôle de la douleur était sous-optimal grâce à un traitement IT. Le ziconotide a été introduit dans le mélange pour perfusion IT après un essai réussi. Les scores de douleur, les doses IT et les effets indésirables ont été enregistrés et analysés depuis l'essai jusqu'à la perfusion initiale de ziconotide et jusqu'à 24 mois.

Résultats : Quinze patients ont participé à des essais de ziconotide. Quatre sujets ont échoué à l'essai et 11 ont poursuivi un traitement continu par ziconotide. Sept patients sur 11 ont présenté des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du ziconotide. Deux des sept sujets ayant nécessité l'arrêt du ziconotide ont vu leur douleur s'améliorer. Quatre sujets ont pu

poursuivre le ziconotide IT pendant 24 mois.

Conclusions : Une incidence élevée d'effets indésirables limite l'utilité du ziconotide IT comme traitement d'appoint. Nos résultats sont limités par la taille de notre population de patients ; cependant, ils représentent une longue période de suivi, ce qui est limité dans la plupart des publications récentes sur ce peptide IT. Bien que le ziconotide soit un agent IT nécessaire, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les facteurs susceptibles d'améliorer le rapport traitement/essai ainsi que l'efficacité à long terme du traitement IT par le ziconotide.

Mots-clés : Effets indésirables ; administration intrathécale de médicament ; douleur bénigne ; ziconotide.

© 2015 International Neuromodulation Society.

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655991/>

Journal of the international Neuromodulation Society.. 2015 Jul;18(5):397-403.

doi: 10.1111/ner.12270. Epub 2015 Feb 5.

Ziconotide Combination Intrathecal Therapy for Noncancer Pain Is Limited Secondary to Delayed Adverse Effects: A Case Series With a 24-Month Follow-Up

Salim M Hayek ¹, Michael C Hanes ¹, Connie Wang ², I Elias Veizi ^{1, 3}

Affiliations

- PMID: 25655991
- DOI: [10.1111/ner.12270](https://doi.org/10.1111/ner.12270)

Abstract

Objectives: The efficacy and safety of ziconotide as a single agent has been evaluated in few short-term clinical trials and open-label studies. Ziconotide use is challenging given its adverse effect (AE) profile. The objective of this study is to describe the long-term efficacy and AEs of ziconotide used as an adjunct to other intrathecal (IT) agents in chronic noncancer pain patients.

Materials and methods: A case series of chronic noncancer pain patients who had suboptimal pain control from IT therapy. Ziconotide was introduced in the IT infusion mixture after a successful ziconotide trial. Pain scores, IT doses, as well as AEs were recorded and analyzed from trial to initial ziconotide infusion and up to 24 months.

Results: Fifteen patients underwent ziconotide trials. Four subjects failed the trial, and 11 proceeded to continuous ziconotide treatment. Seven out of 11 patients experienced AEs resulting in ziconotide

28 **Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires**

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

discontinuation. Two of the seven subjects who required discontinuation of ziconotide had improved pain. Four subjects were able to continue IT ziconotide through 24 months.

Conclusions: A high incidence of AEs limits the usefulness of IT ziconotide as adjunct therapy. Our results are limited by the size of our patient population; however, they represent a long follow-up period, which is limited in most current publications on this IT peptide. While ziconotide is a needed IT agent, more studies are necessary to better understand the factors that would improve the treatment to trial ratio as well as the long-term efficacy of IT ziconotide treatment.

Keywords: Adverse effects; intrathecal drug delivery; nonmalignant pain; ziconotide.

© 2015 International Neuromodulation Society.

+++++

13.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10692631/>

Études de cas

Pain.2000. Mars ; 85(1-2): 291-6.

doi : 10.1016/s0304-3959(99)00254-7.

Effets indésirables associés à l'administration intrathécale de ziconotide

R D Penn 1, J A Paice

Affiliations

- PMID: **10692631**
- DOI: [10.1016/s0304-3959\(99\)00254-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00254-7)

Résumé en français

Le ziconotide, un oméga-conopeptide, est un inhibiteur calcique de type N dont l'effet antinociceptif a été démontré chez l'animal par des tests au formol et sur plaque chauffante. Les premiers rapports sur l'administration intrathécale de ziconotide chez des patients atteints de cancer ou du sida, dont la douleur n'était pas soulagée par les opioïdes, ont démontré une efficacité analgésique. Bien que des effets indésirables aient été signalés, ceux-ci semblaient facilement contrôlables par une réduction de dose ou un traitement symptomatique. Ce rapport clinique décrit l'expérience de trois patients présentant des effets indésirables graves associés à l'administration intrathécale de ziconotide.

Avis de non-responsabilité PubMed

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10692631/>

Case Reports

Pain. 2000 Mar;85(1-2):291-6.

doi: 10.1016/S0304-3959(99)00254-7.

Adverse effects associated with the intrathecal administration of ziconotide

[R D Penn](#) ¹, [J A Paice](#)

Affiliations

- PMID: 10692631
- DOI: [10.1016/S0304-3959\(99\)00254-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00254-7)

Abstract

The omega-conopeptide, ziconotide, is an N-type calcium-channel blocker that has been shown to produce antinociception in animals using formalin and hot-plate tests. Initial reports of intrathecal administration of ziconotide in cancer and AIDS patients whose pain was unrelieved with opioids demonstrated analgesic efficacy. Although adverse effects were reported, these appeared to be easily managed through dose reduction or symptomatic treatment. This clinical report describes the experiences of three patients with serious adverse effects associated with intrathecal ziconotide.

[PubMed Disclaimer](#)

+++++

14.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34894303/>

Current pain and headache reports.2021. 11 déc. ; 25(12): 79.

doi : 10.1007/s11916-021-00994-9.

Le Baclofène intrathécal en monothérapie et polyalgésie pour le traitement de la douleur chronique chez les patients atteints de spasticité sévère

[Anuj Marathe](#) ¹, [Sameer Allahabadi](#) ², [Alaa Abd-Elseyed](#) ³, [Michael Saulino](#) ⁴, [Jonathan M Hagedorn](#) ⁵, [Vwaire Orhurhu](#) ⁶, [Jay Karri](#) ⁷

Affiliations

- PMID: 34894303
- DOI: [10.1007/s11916-021-00994-9](https://doi.org/10.1007/s11916-021-00994-9)

Erratum dans

Correction : Le Baclofène intrathécal en monothérapie et polyanalgésie pour le traitement de la douleur chronique chez les patients atteints de spasticité sévère.

Marathe A, Allahabadi S, Abd-Elsayed A, Saulino M, Hagedorn JM, Orhurhu V, Karri J. Curr Pain Headache Rep. 2022 mars ;26(3):279. doi : 10.1007/s11916-022-01027-9. PMID : 35218479.

Aucun résumé disponible.

Résumé en français

Objectif de la revue : L'administration intrathécale de médicaments est une stratégie bien établie pour le traitement de nombreux syndromes douloureux chroniques. Si les opioïdes, les anesthésiques et le ziconotide sont les agents les plus couramment utilisés, le baclofène intrathécal (BIT), indiqué pour traiter la spasticité, aurait également des propriétés analgésiques mal comprises. Ces bénéfices analgésiques ont été rapportés avec l'administration de BIT chez des patients atteints de troubles neurologiques centraux souffrant de spasticité sévère et de douleurs chroniques. Notre revue vise à caractériser les effets de BIT sur la douleur, la fonction et la qualité de vie des patients atteints de spasticité sévère. Nous avons réalisé une revue systématique basée sur les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses). Les principaux critères d'évaluation étaient le soulagement analgésique et l'amélioration fonctionnelle. La qualité de vie et les effets indésirables ont également été enregistrés.

Résultats récents : Après une enquête initiale portant sur 393 études, 20 répondaient aux critères d'inclusion finaux. Parmi celles-ci, 16 utilisaient la monothérapie par BIT et 4 la polyanalgésie par BIT. Globalement, les études de forte puissance étaient rares. Les doses moyennes de BIT titrées variaient de 140 à 627,9 µg par jour. Dix-neuf études ont rapporté une amélioration de la douleur et de la spasticité. Sept études ont rapporté une amélioration des résultats fonctionnels et de la qualité de vie. Nos résultats montrent que le BIT pourrait être un agent efficace dans le traitement de la douleur chronique chez les patients atteints de spasticité sévère, indépendamment de ses effets spasmodiques. Bien que ces données proviennent en grande partie d'études ne présentant pas de résultats clairement définis en matière de soulagement de la douleur, il est raisonnable d'envisager l'utilisation du BIT pour la prise en charge concomitante de la spasticité et de la douleur.

Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires

31

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

Des études bien conçues sont encore nécessaires pour caractériser l'efficacité analgésique du BIT chez les patients atteints de spasticité sévère.

Mots-clés : Baclofène ; Douleur chronique ; Intrathécal ; Morphine ; Polyanalgésie ; Spasticité.

© 2021. Auteur(s), sous licence exclusive de Springer Science+Business Media, LLC, filiale de Springer Nature.

Avis de non-responsabilité PubMed

Ci-après, la publication originale en anglais :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34894303/>

Current pain and headache reports.2021 Dec 11;25(12):79.

doi: 10.1007/s11916-021-00994-9.

Intrathecal Baclofen Monotherapy and Polyanalgesia for Treating Chronic Pain in Patients with Severe Spasticity

[Anuj Marathe](#) ¹, [Sameer Allahabadi](#) ², [Alaa Abd-Elseyed](#) ³, [Michael Saulino](#) ⁴, [Jonathan M Hagedorn](#) ⁵, [Vwaire Orhurhu](#) ⁶, [Jay Karri](#) ⁷

Affiliations

- PMID: 34894303
- DOI: 10.1007/s11916-021-00994-9

Erratum in

- [Correction to: Intrathecal Baclofen Monotherapy and Polyanalgesia for Treating Chronic Pain in Patients with Severe Spasticity.](#)

Marathe A, Allahabadi S, Abd-Elseyed A, Saulino M, Hagedorn JM, Orhurhu V, Karri J. Curr Pain Headache Rep. 2022 Mar;26(3):279. doi: 10.1007/s11916-022-01027-9. PMID: 35218479 No abstract available.

Abstract

Purpose of review: Intrathecal drug delivery is a well evidenced strategy for the treatment of many chronic pain syndromes. While opioids, anesthetics, and ziconotide are the most commonly used agents, intrathecal baclofen (ITB), which is indicated to treat spasticity, is also thought to have some analgesic properties that are poorly understood. These analgesic benefits have been reported with ITB use in treating patients with central neurological disorders who suffer from severe spasticity and chronic pain. Our review aims to characterize ITB's effects on pain, function, and quality of life in patients with severe spasticity. We performed a systematic review based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA) guidelines. The primary outcome parameters were analgesic relief and functional improvements. Secondarily, quality of life and adverse effects were also recorded.

32 **Le Ziconotide, un antidouleur efficace contre les douleurs réfractaires**

<http://www.santepublique-editions.fr/objects/Ziconotide-PUBMED-Resume-13-etudes.pdf>

Recent findings: After an initial survey identified 393 studies, 20 studies met final inclusion criteria. Of these, 16 utilized ITB monotherapy and 4 utilized ITB polyanalgesia. Overall, there was a paucity of high-powered studies. Mean titrated ITB doses ranged from 140 to 627.9 μ g daily. Nineteen studies reported improved pain and spasticity. Seven studies reported improved functional outcomes and quality of life. Our results show that ITB may be an effective agent in treating for the treatment of chronic pain in patients with severe spasticity independent of its spasmolytic effects. Although this evidence was largely derived from studies lacking clearly defined outcomes of pain relief, ITB is reasonable to consider for concurrent spasticity and pain management. Well-designed studies are still needed to characterize ITB's analgesic efficacy when used in patients with severe spasticity.

Keywords: Baclofen; Chronic pain; Intrathecal; Morphine; Polyanalgesia; Spasticity.

© 2021. The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature.

[PubMed Disclaimer](#)