




This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



## CAS CLINIQUE

## Une cause rare de cyanose : sulfhémoglobinémie imputable au thiocolchicoside (Miorel®)☆

A rare cause of cyanosis: Sulphaemoglobinaemia related to thiocolchicoside (Miorel®)

J. Dupouy<sup>a</sup>, F. Petureau<sup>a</sup>, J.-L. Montastruc<sup>b</sup>,  
 S. Oustric<sup>c</sup>, B. Degano<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pneumologie, centre hospitalier de Montauban, 100, rue Léon-Cladel, 82013 Montauban cedex, France

<sup>b</sup> Service de pharmacologie clinique, centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et d'information sur le médicament, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>c</sup> Département universitaire de médecine générale de Midi-Pyrénées, facultés de médecine, 31059 Toulouse cedex, France

Reçu le 23 mars 2009 ; accepté le 2 juillet 2009  
 Disponible sur Internet le 8 décembre 2009

## MOTS CLÉS

Sulfhémoglobinémie ;  
 Thiocolchicoside ;  
 Cyanose ;  
 Spectrophotométrie

## Résumé

**Introduction.** — La cyanose est un signe fréquent de causes variées. En l'absence d'une étiologie cardiaque ou pulmonaire, une anomalie de l'hémoglobine peut être évoquée.

**Observations.** — Une femme de 50 ans, atteinte de sclérose latérale amyotrophique, a été hospitalisée pour une dyspnée faisant découvrir une cyanose persistant malgré une oxygénothérapie. La discordance entre une diminution de la saturation artérielle en oxygène (O<sub>2</sub>) et une pression partielle artérielle en O<sub>2</sub> normale a motivé la recherche d'une anomalie acquise de l'hémoglobine. Une sulfhémoglobinémie a été alors détectée. La sulfhémoglobinémie est due à la fixation irréversible d'un radical thiol sur l'hème, entraînant une baisse d'affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub>. Une cause médicamenteuse est le plus souvent identifiée. La patiente suivait un traitement par thiocolchicoside (Miorel®). Cette molécule a été incriminée en raison de sa structure chimique renfermant un radical thiol facilement hydrolysable. L'arrêt du thiocolchicoside s'est accompagné d'une disparition de la sulfhémoglobinémie.

**Conclusions.** — Cette observation souligne l'intérêt de la recherche d'une anomalie acquise de l'hémoglobine devant une cyanose réfractaire à l'oxygénothérapie en l'absence d'étiologie

☆ Observation déclarée au centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance le 12 février 2009.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bruno.degano@univ-fcomte.fr (B. Degano).

**KEYWORDS**

Sulphaemoglobinaemia;  
Cyanosis;  
Thiocolchicoside;  
Spectrophotometry

cardiorespiratoire. Ce cas est le premier suspectant le thiocolchicoside d'être à l'origine d'une sulfhémoglobinémie.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary**

*Introduction.* – An acquired abnormality of haemoglobin is among the many causes of cyanosis, especially in patients with no identified cardiorespiratory cause.

*Case report.* – A 50-year-old woman, suffering from amyotrophic lateral sclerosis, was hospitalised for dyspnoea. Physical examination revealed cyanosis that persisted despite oxygen therapy. Discordance between the reduced arterial oxygen saturation and normal arterial oxygen tension led to a search for a dyshaemoglobinaemia as a possible cause. Use of co-oxymetry with spectrophotometry revealed sulphaemoglobinaemia. Sulphaemoglobinaemia is due to irreversible incorporation of a thiol radical into the porphyrin ring of a haem group. This decreases the affinity of haemoglobin for oxygen and thus reduces oxygen carrying capacity. A drug-induced cause is often identified. However, no previously described cause for sulphaemoglobinaemia was identified in our patient. The patient was currently being treated with thiocolchicoside (Miorel®). Thiocolchicoside was suspected as the cause because its chemical structure contains an easily hydrolysable thiol radical. Withdrawal of thiocolchicoside led to regression of the sulphaemoglobinaemia.

*Conclusions.* – This report underlines the importance of searching for an acquired abnormality of haemoglobin (methaemoglobinaemia or sulphaemoglobinaemia) in patients with cyanosis resistant to oxygen, in the absence of any cardiorespiratory abnormality. This case is the first to suspect thiocolchicoside as a possible cause of sulphaemoglobinaemia.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

La cyanose est un signe fréquent de causes variées. Le plus souvent, elle s'explique par une hypoxémie qui est soit d'origine pulmonaire, soit due à un shunt intracardiaque. En l'absence d'une de ces étiologies, il convient de rechercher une anomalie de l'hémoglobine, perturbant sa capacité de transport de l'oxygène. Ces anomalies sont de deux types, congénitales (thalassémie, drépanocytose) ou acquises (carboxyhémoglobine, méthémoglobinémie, sulfhémoglobinémie). La sulfhémoglobinémie est une cause rare de cyanose, acquise le plus souvent suite à une prise médicamenteuse. Ce cas rapporte la description d'une sulfhémoglobinémie d'origine médicamenteuse.

**Observation**

En juillet 2008, une femme de 50 ans a été hospitalisée en pneumologie pour encombrement bronchique dans un contexte d'infection aiguë. Cette patiente, sans antécédent bronchopulmonaire connu du service, était atteinte d'une sclérose latérale amyotrophique évoluant depuis 15 ans. Son traitement au long cours consistait en thiocolchicoside (Miorel®) depuis quelques mois, ainsi que baclofène (Lioresal®), riluzole (Rilutek®) vitamine E, ginkgo biloba (Ginkor fort®), lactulose (Transulose®) depuis plusieurs années. À l'admission, la patiente était cyanosée (peau comme muqueuses) malgré une pression partielle artérielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) normale à 12,9 kPa en air ambiant. L'épisode aigu a régressé sous antibiotiques (ceftriaxone Rocephine®) et corticoïdes (méthylprednisone Solumédrol®), associés à oméprazole (Mopral®) et fondaparinux sodique à dose préventive (Arixtra®, 2,5 ml/j).

Toutefois, la cyanose a persisté malgré la résolution de la bronchite aiguë. La saturation transcutanée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) restait basse à 85 %, contrastant avec une PaO<sub>2</sub> normale à la gazométrie artérielle. L'hémoglobinémie était à 14,2 g/dL. Devant ce tableau, une analyse en co-oxymétrie a été effectuée à la recherche d'une hémoglobine anormale : elle a révélé la présence d'une sulfhémoglobinémie à 10 %, avec une carboxyhémoglobinémie à 0,4 % et une méthémoglobinémie à 0,1 %.

Les étiologies médicamenteuses sont les causes les plus fréquentes de sulfhémoglobinémie [1]. Cependant, cet effet indésirable n'avait été décrit pour aucun des médicaments pris par la patiente. Le thiocolchicoside et le riluzole ont néanmoins été suspectés de par leur nature chimique car ils comprennent un groupement thiol. En raison de la pathologie neurologique sous-jacente grave, nous avons choisi, dans un premier temps, d'arrêter le thiocolchicoside. La patiente a été revue six mois plus tard : la co-oxymétrie a montré l'absence de sulfhémoglobinémie, avec une méthémoglobinémie à 1,7 %, une carboxyhémoglobinémie à 0,6 %, une saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) à 96,4 % et une PaO<sub>2</sub> à 12,1 kPa. Dans le même temps, la SpO<sub>2</sub> était à 94 %.

**Discussion**

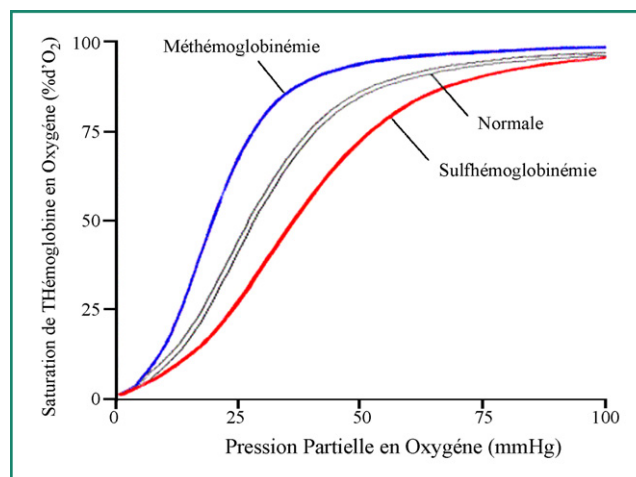
Une cyanose peut avoir deux origines : périphérique (ralentissement circulatoire localisé) ou centrale (en général, défaut d'enrichissement en oxygène du sang veineux à l'étage pulmonaire par une pathologie cardiaque ou respiratoire). Si elle est centrale, la cyanose touche la peau comme les muqueuses, et celles-ci sont de température normale. La cyanose s'explique souvent alors par une déoxyhémoglobinémie à la concentration minimale de 2,5 g/dL [2].

Une anémie peut de ce fait masquer une cyanose en diminuant la concentration de déoxyhémoglobine sanguine, et ce même si la proportion de déoxyhémoglobine est importante. Si la cyanose résulte d'une malformation cardiaque (communication inter-auriculaire ou interventriculaire) réalisant un shunt anatomique droit-gauche, elle n'est pas corrigée par l'oxygénothérapie. Si elle est d'origine pulmonaire (par exemple, effet shunt résultant d'une modification du rapport ventilation/perfusion), elle est corrigée par l'oxygénothérapie pour que la pression partielle alvéolaire en oxygène puisse augmenter dans les zones insuffisamment ventilées.

En l'absence d'une pathologie cardiaque ou pulmonaire, une cyanose persistant malgré l'apport d'oxygène doit faire rechercher une anomalie de structure et/ou de fonction de l'hémoglobine. Une discordance entre  $SaO_2$  et  $PaO_2$  est un argument supplémentaire pour rechercher une telle anomalie. Celle-ci peut être congénitale (thalassémie, drépanocytose) ou acquise (méthémoglobinémie ou, plus rarement, sulfhémoglobinémie). L'anomalie congénitale n'a pas été évoquée ici dans un premier temps devant l'absence de contexte et d'arguments cliniques évocateurs.

Le diagnostic d'une anomalie acquise de l'hémoglobine nécessite une analyse en co-oxymétrie, mesurant l'absorption de plusieurs longueurs d'onde par l'échantillon sanguin. En effet, chaque forme d'hémoglobine possède un pic d'absorption spécifique. Les différentes fractions d'hémoglobine identifiées sont quantifiées en appliquant la loi de Beer-Lambert, et les résultats exprimés en pourcentage d'hémoglobine totale. La plage de mesure s'étend généralement de 470 à 680 nm. Le pic d'absorption de la sulfhémoglobinémie est à 622 nm. Deux écueils existent toutefois : d'une part, des interactions peuvent exister avec la mesure de la méthémoglobinémie (pic d'absorption à 626 nm) si le nombre de longueurs d'onde est limité [3,4] ; d'autre part, l'hémoglobinoase M est un faux-positif de la sulfhémoglobinémie [5]. L'oxyhémoglobine a deux pics d'absorption à 540 et 570 nm et la déoxyhémoglobine, un pic d'absorption à 560 nm. Par opposition à l'analyse en co-oxymétrie, l'oxymétrie de pouls repose sur la mesure d'absorption de seulement deux longueurs d'onde, l'une à 660 et l'autre à 940 nm [5]. L'oxymétrie de pouls ne permet donc pas de faire la différence entre une hypoxémie et une méthémoglobinémie (ou une sulfhémoglobinémie) en raison de la proximité des pics d'absorption des différentes formes d'hémoglobine mises en jeu.

La sulfhémoglobine est une hémoglobine non fonctionnelle, car son affinité pour l'oxygène est cent fois plus faible que celle de l'hémoglobine fonctionnelle, ce qui entraîne un déplacement de la courbe de dissociation Hb-O<sub>2</sub> sur la droite (Fig. 1) [2] ; la capacité de transport de l'oxygène est de ce fait nettement diminuée, d'où la cyanose. La sulfhémoglobinémie résulte de l'adjonction d'un groupement thiol sur le noyau protoporphyrinique d'une molécule d'hème oxydée, la transformant en cycle chlorine [6]. Cet ajout d'un groupement thiol est le plus souvent d'origine médicamenteuse : triptans [2], phénazopyridine [7], métoclopramide [8], sulfadiazine, sulfaméthizol [1]. Le thicolchicoside n'est pas connu pour cet effet indésirable, mais on retrouve un radical thiol dans sa formule chimique. Le thicolchicoside pourrait être à l'origine d'une sulfhémoglobinémie car la liaison



**Figure 1.** Modification de la courbe de dissociation de l'oxygène en fonction de la présence de sulfhémoglobinémie ou méthémoglobinémie. Par contraste avec la méthémoglobinémie, la sulfhémoglobinémie déplace la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine sur la droite. Cela traduit une augmentation de la capacité de délivrance de l'oxygène aux tissus, ce qui peut atténuer les effets de la diminution de la capacité de transport de l'oxygène, mais explique la cyanose.

carbone-soufre est facilement hydrolysable. Après photoirradiation, le thicolchicoside peut perdre son groupe méthylthiol ou donner du sulfoxyde [9]. La fixation du groupement thiol sur l'hème est irréversible et seul le turnover des globules rouges assure l'élimination de la sulfhémoglobinémie. Celui-ci étant de 120 jours, la co-oxymétrie est contrôlée après six mois dans le cas décrit plus haut. La disparition de la sulfhémoglobinémie, alors que la seule modification thérapeutique a été l'arrêt du thicolchicoside, rend son imputabilité « plausible » selon la procédure d'évaluation officielle française [10].

Au total, ce cas illustre le fait qu'une cyanose peut-être secondaire à une modification acquise de l'hémoglobine. C'est la première description d'une sulfhémoglobinémie attribuable au thicolchicoside.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## Références

- [1] Brandenburg RO, Smith HL. Sulfhemoglobinemia: a study of 62 cases. *Am Heart J* 1951;42:582–8.
- [2] Flexman AM, Del Vicario G, Schwarz SK. Dark green blood in operating theatre. *Lancet* 2007;369:1972.
- [3] Lu HC, Shih RD, Marcus S, Ruck B, Jennis T. Pseudomethemoglobinemia: a case report and review of sulfhemoglobinemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:803–5.
- [4] Aravindhan N, Chisholm DG. Sulfhemoglobinemia presenting as pulse oximetry desaturation. *Anesthesiology* 2000;93:883–4.
- [5] Volter F. Oxygen saturations. Which is the best? *Ann Biol Clin* 2003;61:175–81.
- [6] Finch CA. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. *N Engl J Med* 1948;239:470–8.

- [7] Gopalachar AS, Bowie VL, Bharadway P. Phenazopyridine-induced sulfhemoglobinemia. *Ann Pharmacother* 2005;39:1128–30.
- [8] Van Veldhuisen PJ, Wyatt A. Metoclopramide-induced sulfhemoglobinemia. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1010–1.
- [9] Vargas F, Méndez H, Fuentes A, Sequera J, Fraile G, Velásquez M, et al. Photosensitizing activity of thiocolchicoside: photochemical and in vitro phototoxicity studies. *Pharmazie* 2001;56:83–8.
- [10] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985;40: 111–8.