

Hyperéosinophilie majeure isolée sous ranélate de strontium : à propos d'un cas

Stéphanie Delestras, Mélanie Gilson, Edith Schir, Laurent Grange,
Robert Juvin, Benoît Allenet

Résumé

Objectif : Nous décrivons ici un cas d'hyperéosinophilie majeure, isolée, découverte fortuitement, apparue après l'administration de ranélate de strontium, puis régressive à l'arrêt du traitement.

Résumé du cas : Une patiente de 73 ans, suivie pour une polyarthrite rhumatoïde traitée par biothérapie, s'est vue proposer un traitement par ranélate de strontium pour une ostéoporose fracturaire. Trois mois plus tard, à l'occasion du suivi biologique de sa biothérapie, on a découvert une hyperéosinophilie majeure, atteignant $3,7 \times 10^9/L$ sans autre anomalie clinique ou biologique associée. Par la suite, une interruption, par la patiente, de la prise médicamenteuse de ranélate de strontium a entraîné la disparition de l'hyperéosinophilie. Cette anomalie de l'hémogramme est enfin réapparue après la reprise du traitement. Devant cette chronologie évocatrice de l'imputabilité du médicament, le traitement a été définitivement suspendu. La normalisation des éosinophiles un mois plus tard a persisté avec un recul de neuf mois.

Discussion : Vingt-deux cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été rapportés sous ranélate de strontium. Cependant, aucun cas d'hyperéosinophilie isolée n'a été rapporté à ce jour à notre connaissance et aucune surveillance biologique n'est recommandée au cours de ce traitement. Des complications viscérales graves auraient pu apparaître si l'administration du ranélate de strontium à notre patiente avait été poursuivie.

Conclusion : Nous recommandons la surveillance systématique de l'hémogramme sous ranélate de strontium.

Mots clés : ranélate de strontium, ostéoporose, hyperéosinophilie, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, iatrogénie.

Introduction

Le ranélate de strontium est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, indication pour laquelle il bénéficie d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2004 et est commercialisé en France depuis 2006¹. Ce médicament n'est pas commercialisé au Canada ni aux États-Unis. *In*

vitro, il possède la capacité de rééquilibrer le métabolisme osseux en faveur de la formation osseuse par deux mécanismes. Cet agent stimule d'une part la formation osseuse ainsi que la réplication des précurseurs ostéoblastiques, inhibe d'autre part la résorption osseuse de façon directe par diminution du recrutement, de la différenciation et de l'activité de résorption ostéoclastique².

En 2007, l'Agence européenne du médicament (EMEA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ont émis de nouvelles recommandations de prescription et d'utilisation du ranélate de strontium en raison du risque de survenue de réactions allergiques graves^{3,4}. Des cas de syndromes d'hypersensibilité graves ont été rapportés depuis la commercialisation, parmi lesquels figurent 16 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS), dont deux d'évolution fatale⁴. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une toxidermie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital par la survenue de manifestations systémiques allant jusqu'à la défaillance multiviscérale. Le diagnostic est classiquement établi sur des critères clinico-biologiques, incluant la suspicion d'une réaction médicamenteuse, la présence d'une hyperéosinophilie hyperéosinophilie ou d'une lymphocytose atypique (Figure 1) et d'une éruption cutanée associés à au moins une atteinte viscérale, notamment hépatique et rénale. L'atteinte cutanée n'est toutefois pas systématiquement présente au cours du SMH⁵. Des adénopathies diffuses, des pneumopathies interstitielles, une péricardite ou une myocardite peuvent également être présentes. Le délai d'apparition après le début du traitement est généralement de trois à six semaines, avec une évolution favorable dans la plupart des cas à l'arrêt du traitement et après l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes oraux⁴.

Stéphanie Delestras, interne en pharmacie,
Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble, France

Mélanie Gilson, médecin (docteur en médecine, Praticien hospitalier), Clinique de Rhumatologie, CHU de Grenoble, France

Edith Schir, pharmacien (docteur en pharmacie, Praticien attaché), Service de pharmacovigilance, CHU de Grenoble, France

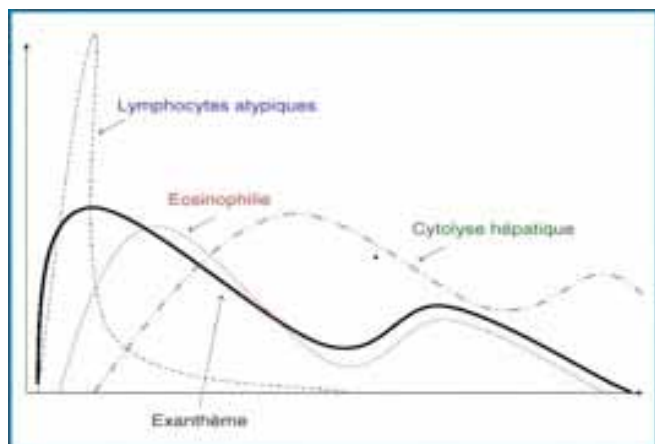
Laurent Grange, médecin, docteur en médecine, Praticien hospitalier, Clinique de Rhumatologie, CHU de Grenoble, France

Robert Juvin, médecin, docteur en médecine, PUPH, Clinique de Rhumatologie, CHU de Grenoble, France

Benoît Allenet, pharmacien, docteur en pharmacie, MCU-PH, Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble, France

La littérature médicale rapporte une vingtaine de cas de syndromes d'hypersensibilité associés à une ou à plusieurs manifestations viscérales survenues sous traitement par ranélate de strontium. Nous rapportons ici un cas d'apparition d'hyperéosinophilie majeure sans manifestation viscérale associée chez une patiente traitée par ranélate de strontium.

Figure 1 : Schéma de l'évolution caractéristique des manifestations cliniques et biologiques du DRESS au cours du temps. D'après V. Descamps et al⁵.



DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndroms

Description du cas

Une patiente de 73 ans, présentant en novembre 2009 une perte de taille de sept centimètres, se voit prescrire des radiographies du rachis dorsolombaire mettant en évidence une fracture de la troisième vertèbre lombaire, d'allure ostéoporotique. La patiente, ménopausée depuis l'âge de 56 ans, ne présente aucun autre antécédent fracturaire. Une ostéodensitométrie révèle une ostéoporose avec un T-score (valeur de référence de la densité minérale osseuse chez un groupe de sujets âgés de 20 à 30 ans de même sexe) au col fémoral à -2,5 déviation standard (DS) et au rachis lombaire L1-L4 à -2,1 DS, soit de l'ostéopénie. Un traitement par ranélate de strontium est alors entrepris le 26 novembre 2009, car une parodontite diffuse contre-indique la mise en place d'un traitement par biphosphonate en raison d'un risque de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire.

Cette patiente présente comme principal antécédent une polyarthrite rhumatoïde (PR) évoluant depuis 2000, antérieurement traitée par corticothérapie puis par différentes lignes de traitement décrits dans le tableau I.

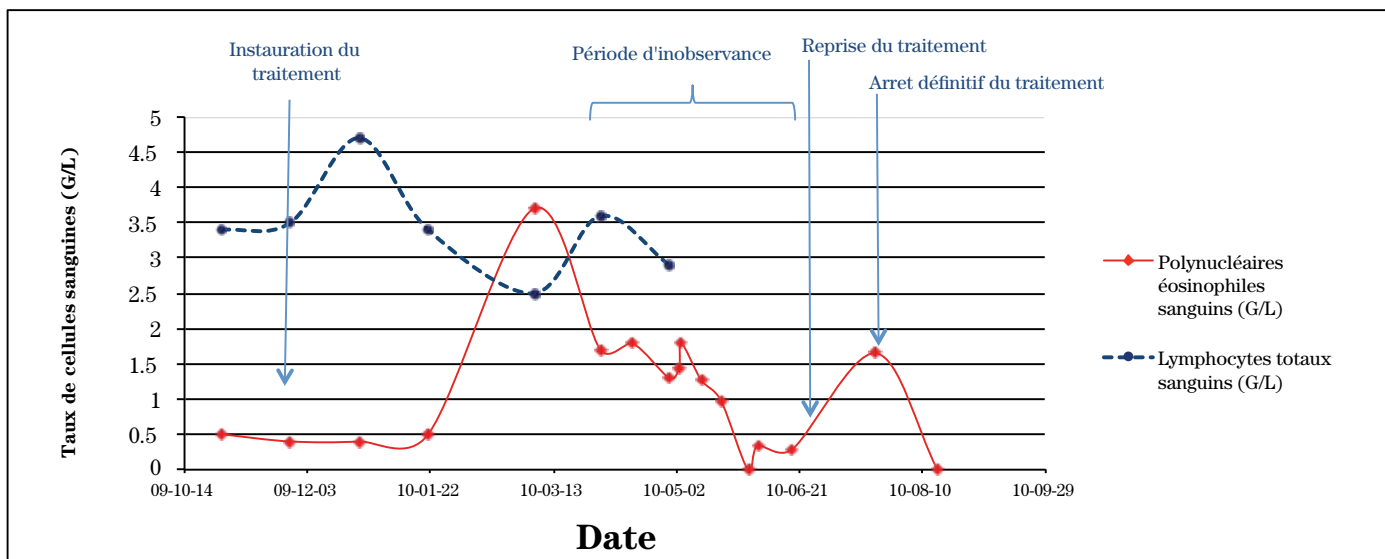
Depuis mai 2008, la patiente est également traitée pour une hypertension artérielle essentielle par une association de bisoprolol et d'hydrochlorothiazide, et depuis plus de quatre ans, pour un diabète de type deux non insulino-dépendant par metformine et glibepride. Elle ne possède aucun antécédent personnel, ni familial de nature allergique et ne voyage pas hors de la France métropolitaine. Enfin, aucune cause d'ostéoporose secondaire autre que la PR et la corticothérapie prise antérieurement n'a pas été retrouvée.

La surveillance biologique mensuelle de la patiente, comprenant notamment une numération de formule sanguine (NFS), n'avait jusqu'en novembre 2009 jamais mis en évidence d'hyperéosinophilie (définie par un taux de polynucléaires éosinophiles (PNE) supérieur à $0,5 \times 10^9/L$; normale = $0,04 \times 10^9 - 0,5 \times 10^9$), en dehors toutefois d'une discrète élévation des PNE à $0,6 \times 10^9/L$ à deux reprises en février et en avril 2009, spontanément régressive lors de ces deux épisodes. L'évolution du taux de lymphocytes et de PNE de la patiente est détaillée à la figure 2. Quarante jours après la mise en place du traitement par ranélate de strontium apparaît une hyperlymphocytose ($4,7 \times 10^9/L$ de lymphocytes totaux fin décembre 2009 : normale = 1-4), rapidement régressive. Trois mois après le début du traitement, on observe également une augmentation des taux circulants de PNE, atteignant un pic à $3,7 \times 10^9/L$ en mars 2010. Le taux de PNE diminue ensuite lentement jusqu'à la fin du mois de juin 2010. Sur le plan clinique, l'examen physique complet de la patiente n'a permis de déceler aucune manifestation particulière et notamment allergique durant le premier semestre de 2010 : absence de prurit, d'éruption cutanée, de diarrhée, d'hyperthermie, de symptômes pulmonaires et d'altération de l'état général. Les autres paramètres biologiques (enzymes hépatiques, créatininémie, ionogramme plasmatique) sont restés normaux. Seule une augmentation parallèle du taux de protéine C réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation est apparue à la fin décembre 2009, pour atteindre un pic, respectivement à 70 mg/L (normale < 5)

Tableau I : Chronologie des traitements de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde de la patiente

Date initiation	Date arrêt	Médicament	Motif d'arrêt
2000	2005	Leflunomide Méthotrexate	Cytolyse hépatique
Décembre 2005	Mai 2007	Adalimumab	Perte de réponse au traitement
Mai 2007	Mars 2008	Etanercept	Perte de réponse au traitement
Avril 2008	-	Abatacept	-
Mai 2010	-	Méthotrexate	-

Figure 2 : Évolution des taux de PNE de la patiente en fonction du temps



PNE : Polynucléaires Éosinophiles

et 56 mm/h (normale = 3-7) en mars 2010. Ces anomalies ont disparu du bilan biologique de mai 2010. Un examen parasitologique des selles trois jours de suite a écarté l'hypothèse d'une parasitose digestive. Un interrogatoire détaillé n'a retrouvé aucune autre prise médicamenteuse et en particulier aucune automédication. Les anticorps anticytoplasme des PNE (ANCA) se sont révélés négatifs. La ferritine à 18 mcg/mL (normale : 12-221) et le dosage de la 25 hydroxy-vitamine D à 77 nmol/L (normale : 75-200) se sont révélés normaux.

À l'interrogatoire, la patiente déclare avoir interrompu par intermittence son traitement par ranélate de strontium durant les mois de mai et de juin 2010. Parallèlement à cette période d'inobservance survient un retour à la normale du taux de PNE. Le 24 juin 2010, on rappelle à la patiente l'importance du traitement, en termes de réduction du risque fracturaire, ce qui aboutit à une reprise du traitement par la patiente. Une nouvelle augmentation du taux de PNE apparaît alors ($1,65 \times 10^9/L$ le 16 juillet). Devant cette cinétique au début, à l'arrêt et à la reprise du traitement et devant la crainte de l'apparition de manifestations viscérales associées à cette hyperéosinophilie, notamment d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse engageant le pronostic vital, un arrêt définitif du traitement par ranélate de strontium est décidé le 16 juillet 2010. Le 13 août 2010, la NFS de la patiente ne présente plus aucune anomalie. Elle est restée normale depuis, avec un recul de neuf mois par rapport à l'arrêt du ranélate de strontium, alors que tous les autres traitements de la patiente ont été poursuivis de manière identique. Devant l'absence de solution thérapeutique de remplacement, la prise en charge de l'ostéoporose de cette patiente ne repose pour le moment que sur une supplémentation en calcium et en vitamine D.

Analyse

Les PNE sont des cellules sanguines de la lignée granulocytaire, dont le nombre varie de $0,04$ à $0,5 \times 10^9/L$. Produits dans la moelle osseuse, ils migrent par voie sanguine vers les tissus, en particulier les poumons, la peau et le tube digestif. Les PNE ont à la fois une activité bénéfique (rôle immunomodulateur et immunoprotecteur) et une activité néfaste en favorisant la dégranulation des mastocytes. L'hyperéosinophilie correspond à un taux de PNE $> 0,5 \times 10^9/L$.

L'étiologie la plus fréquente d'hyperéosinophilie est médicamenteuse. En effet, de nombreux médicaments sont décrits dans la littérature médicale comme étant susceptibles d'entraîner une hyperéosinophilie, mais toutefois rarement de manière isolée (sels d'or, psychotropes, cytolytiques et cytostatiques, allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques, antifongiques, dérivés iodés, etc.)^{6,7}. La clozapine a récemment été décrite comme responsable d'hyperéosinophilie isolée tout comme le tacrolimus et certaines familles d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines) ont également été décrites comme responsables d'hyperéosinophilie isolées asymptomatiques⁸⁻¹⁰. La disparition de l'hyperéosinophilie à l'arrêt du traitement est un argument en faveur du diagnostic médicamenteux. Toutefois, dans la littérature médicale, aucun cas d'hyperéosinophilie isolée sous ranélate de strontium n'a été décrit à notre connaissance. L'Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee répertorie en 2008 un cas d'hyperéosinophilie associée à un rash cutané imputable au ranélate de strontium¹¹. En France, la Commission nationale de pharmacovigilance du 6 juillet 2010 portant sur le suivi national du Protelos^{MD} depuis sa commercialisation a

répertorié tous les effets indésirables notifiés sous ranélate de strontium à la firme ou aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) entre janvier 2006 et le 31 mars 2009 : 22 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ont été répertoriés parmi les cas graves, et deux cas d'hyperéosinophilie isolée ont été répertoriés par la firme ainsi que deux cas d'hyperéosinophilie avec toux et prurit par les CRPV¹². Aucun cas d'hyperéosinophilie n'a été décrit à ce jour sous abatacept. Quelques cas ont été rapportés sous méthotrexate, mais sont survenus pour la plupart en association avec une atteinte pulmonaire. Enfin, la metformine, le bisoprolol, le glimepiride et l'hydrochlorothiazide ne sont pas décrits comme étant responsables d'hyperéosinophilie.

Les étiologies non médicamenteuses d'hyperéosinophilie sont nombreuses ; infections virales ou parasitaires, allergies et maladies spécifiques d'organes ; maladie de Crohn, pemphigoïde bulleuse, tumeurs solides, hémopathies, vascularites et syndromes paranéoplasiques notamment. La PR est classiquement citée comme cause d'hyperéosinophilie, mais aucune donnée chiffrée concernant sa fréquence n'est retrouvée dans la littérature¹³.

Enfin, il est maintenant bien établi que le rôle de la vitamine D ne se limite pas à l'homéostasie phosphocalcique. Récemment, de multiples fonctions de cette hormone ont été mises en évidence, dont toutes ne sont pas encore bien comprises et connues à ce jour¹³. Une équipe française a récemment mis en évidence une corrélation inverse entre le taux de 25 hydroxy-vitamine D et la ferritinémie dans une cohorte de 24 patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Devant cette constatation, l'hypothèse d'un rôle de la carence et de l'insuffisance en vitamine D dans l'apparition ou la gravité des syndromes syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse a été émise¹⁴.

Discussion

S'appuyant sur la méthode française d'imputabilité, méthode générale et officielle d'imputabilité de type algorithmique, le score d'imputabilité intrinsèque du ranélate de strontium se révèle alors vraisemblable (C3S1). L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes : trois critères chronologiques et quatre critères sémiologiques. L'algorithme de Naranjo permet d'imputer également le ranélate de strontium comme « probable » dans la survenue de cette hyperéosinophilie isolée (score compris entre cinq et huit)^{15,16}. Les six autres médicaments pris par la patiente (hydrochlorothiazide, bisoprolol, abatacept, metformine, glimepiride et +/- méthotrexate) n'ont pas été imputés d'autant plus que la NFS s'est améliorée malgré la poursuite de ces traitements.

Nous pouvons nous interroger sur une poussée de PR de manière concomitante à cet épisode d'hyperéosinophilie (augmentation des marqueurs de l'inflammation en mars 2010) et à la prise du ranélate de strontium. Cette patiente a par ailleurs présenté deux petits épisodes inexpliqués d'élévation des PNE (discrète élévation à $0,6 \times 10^9/L$ en février et avril 2009). Seule une nouvelle poussée de PR pourrait permettre de réfuter cette hypothèse en cas d'absence de réascension des PNE. Cette hypothèse explique alors la cotation du score sémiologique à S1 (sémiologie douteuse) dans l'application de la méthode française d'imputabilité.

Aucune autre étiologie n'ayant été retenue, nous nous sommes également penchés sur la responsabilité d'une carence en vitamine D. L'épisode d'hyperéosinophilie chez notre patiente étant survenu en période hivernale, soit au cours d'une période de bas niveau d'ensoleillement, un dosage de 25 hydroxy-vitamine D a été pratiqué, mettant en évidence des stocks en vitamine D normaux. Ceci pourrait avoir eu, chez notre patiente, un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition de complications viscérales associées à l'hyperéosinophilie. Cependant, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou non le rôle de la carence et de l'insuffisance en vitamine D dans la genèse et la gravité du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et en préciser la physiopathologie.

Certains auteurs ne conseillent l'arrêt du médicament qu'en cas d'hyperéosinophilie associée à une atteinte organique. Mais dans le cas présent, malgré l'augmentation isolée des éosinophiles, l'arrêt du traitement a été décidé devant la cinétique de ce phénomène à la mise en place, puis à l'arrêt et à la réintroduction du traitement, la concordance du délai d'apparition avec celui observé dans la littérature scientifique, le risque de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse décrit sous ranélate de strontium et le risque de myocardite ou d'atteinte tissulaire associés en cas d'hyperéosinophilie¹⁷⁻¹⁹. À la suite de l'arrêt définitif du traitement, l'hyperéosinophilie a disparu, et le taux de PNE est demeuré dans les valeurs normales durant une période de surveillance de plus de neuf mois.

Conclusion

Il s'agit ici d'un cas d'hyperéosinophilie majeure, isolée, découverte fortuitement, apparue après la prise de ranélate de strontium par une patiente âgée souffrant d'ostéoporose fracturaire. La cinétique de l'évolution du taux de PNE avant le début, tout au long et après l'arrêt du traitement renforce l'imputabilité de ce principe actif. Les 22 cas publiés de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse sous ranélate de strontium ainsi que les diverses atteintes d'organes pouvant être associées à une hyperéosinophilie chronique décrites dans la littérature médicale sous divers médicaments nous ont poussés à

préconiser l'arrêt de ce médicament. La balance avantage/risque était, dans ce cas, défavorable, bien que nous manquions de recul sur les risques d'une hyperéosinophilie isolée sous ranélate de strontium : évolution vers un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, myocardite, etc. Toutefois, la responsabilité de la pathologie sous-jacente de la patiente (PR) ne peut pas être complètement écartée malgré la chronologie très évocatrice du rôle du médicament.

Nous recommandons de déclarer à la pharmacovigilance d'éventuels autres cas d'hyperéosinophilie isolée survenant sous ranélate de strontium pour évaluer leur fréquence et l'intérêt d'une surveillance systématique de l'hémogramme sous ce traitement.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Dr Mélanie Gilson

Clinique de rhumatologie, CHU de Grenoble

Hôpital Sud, Avenue de Kimberley, BP 338, 38434

Echirolles cedex

France

Téléphone : 04 76 76 54 58

Télécopieur : 04 76 76 56 02

Courriel : mgilson@chu-grenoble.fr

Références

1. Dictionnaire Vidal. Monographie du ranélate de strontium (Protelos®). 87^e éd. Paris: Ed du Vidal 2011. p1816-1817.
2. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-9.
3. European Medicines Agency. EMEA recommends changes in the product information for Protelos/Psseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions. [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015592.pdf (site visité le 16 janvier 2012).
4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Information importante de pharmacovigilance : Syndromes d'hypersensibilité associés à l'utilisation de PROTELOS® (ranélate de strontium). [en ligne] <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Letres-aux-professionnels-de-sante/Syndromes-d-hypersensibilite-associes-a-l-utilisation-de-PROTELOS-R-ranelate-de-strontium> (site visité le 20 janvier 2011).
5. Decamp V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P et coll. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venerol* 2010;137:703-8.
6. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv Hematology* 2009; 2009: 495863. Epub 2009 jul 7.
7. Arnoulet C. Eosinophilie. Dans Sebahoun G, rédacteurs. *Hématologie Clinique et biologique*. 2^e éd. Rueil-Malmaison : Arnette ; 2005. p.151-4.
8. Zipris P, Melamed Y, Weizman A, Bleich A. Clozapine induced eosinophilia and switch to quetiapine in a patient with chronic schizophrenia with suicidal tendencies. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2007;44:54-6.
9. Granot E, Yakobovich E, Bardenstein R. Tacrolimus immunosuppression-an association with asymptomatic eosinophilia and elevated total and specific IgE levels. *Pediatr Transplant* 2006;10:690-3.
10. Lim KG, Weller PF. Eosinophilia and eosinophil-related disorders. Dans: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson FK, Yunginger JW, Busse WW rédacteurs. *Allergy: Principles and Practice Vol II*. 5^e Ed. St Louis: Mosby ; 1998. p.783-98.
11. ADRAC. Severe skin reactions and venous thromboembolism with strontium ranélate (Protos). *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2008; 27: 10. [en ligne] <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0806.htm> (site visité le 10 mai 2011).
12. Commission Nationale de Pharmacovigilance du 06/07/2010. [en ligne] http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/983689c685fa3540ba7ce84211185148.pdf (site visité le 16 janvier 2012).
13. Kahn JE, Girszyn N, Bletry O. Orientation diagnostique devant une hyperéosinophilie. *Hématologie* 2006 ;12: 201-9.

14. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y et coll. Drug-induced hypersensitivity syndrome clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:131-40.
15. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111-8.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
16. Maidment I, Williams C. Drug-induced eosinophilia. *Pharmaceutical J* 2000;264:71-6.
17. Al Ali AM, Straatman LP, Allard MF. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Can J Cardiol* 2006;22:1233-7.
18. Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranélate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009; 64: 658-9.

Isolated hypereosinophilia with strontium ranélate: a case report

Abstract

Objective: We describe a case of isolated hypereosinophilia that was discovered fortuitously, appearing after the administration of strontium ranélate and regressing following treatment discontinuation.

Case summary: A patient age 73 treated with a biologic agent for rheumatoid arthritis was proposed treatment with strontium ranélate for osteoporosis with fragility fracture. During routine follow-up three months later, hypereosinophilia was discovered, reaching values of $3.7 \times 10^9/L$, without any other clinical or biochemical abnormalities. Following discontinuation of strontium ranélate, the hypereosinophilia disappeared. This abnormality of the complete blood count reappeared after treatment was restarted. Given this suggestive chronology of drug causality, treatment was suspended indefinitely. Eosinophils returned to baseline one month later and this was persistent nine months later.

Discussion: Twenty-two cases of drug hypersensitivity syndrome (or drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) have been reported with use of strontium ranélate. To our knowledge, however, no cases of isolated hypereosinophilia have been reported thus far. No monitoring is recommended during treatment. Serious visceral complications could have occurred had the administration of strontium ranélate been continued.

Conclusion: We recommend routine monitoring of the complete blood count when treating with strontium ranélate.

Key words: strontium ranélate, osteoporosis, hypereosinophilia, drug hypersensitivity syndrome, iatrogenic, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).