

Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'anomalies hépatiques chez des patients traités par anti-interleukine 1?

How to care for patients treated with anti-interleukin-1 therapy who have a current or past history of liver abnormalities

Yvan Jamilloux ^{1,®}, Marion Delplanque ², Hang-Korng Ea ³, Marie-Louise Frémond ⁴, Sophie Georgin-Lavialle ⁵, Véronique Hentgen ⁶, Isabelle Koné-Paut ⁷, Tristan Pascart ⁸, Pierre Quartier ⁹, Pascal Richette ¹⁰, Marie-Elise Truchetet ¹¹, Bruno Fautrel ¹², Stéphane Mitrovic ¹³

® auteur correspondant

¹ Service de médecine interne, Hôpital de la Croix Rousse, CHU Lyon, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Inserm U1111 (CIRI), CNRS UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon-1, Lyon, France.

² Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne Université, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Paris, France.

³ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁴ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Réseau F-CRIN CRI-IMIDIATE, Université Paris Cité, Institut Imagine, Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, INSERM UMR 1163, F-75015 Paris, France.

⁵ Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, FHU INFLAMME, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), INSERM UMRS 1155, Sorbonne Université, Paris, France.

⁶ Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Centre hospitalier de Versailles, France.

⁷ Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Kremlin-Bicêtre, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

⁸ Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁹ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Université Paris Cité, Paris, France.

¹⁰ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

¹¹ Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux, Centre National de Référence Des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest (RESO), Université de Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, Bordeaux, France.

¹² Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Réseau de Recherche Clinique CRI-IMIDiate, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filière Maladies Rares FAI2R, Institut d'Épidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis, UMR S1136, Équipe PEPITES, Sorbonne Université, Paris, France.

¹³ Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filières Maladies Rares FAI2R, INSERM UMRS 959, Immunologie – Immunopathologie – Immunothérapie (i3), Sorbonne Université, Paris, France.

Auteur correspondant :

Dr Yvan Jamilloux, Service de médecine interne, CHU Lyon, Hôpital de la Croix Rousse, 103 Grande rue de la Croix-Rousse 69004, Lyon. E-mail : yvan.jamilloux@chu-lyon.fr

Déclaration de liens d'intérêt :

Y. Jamilloux : consultant, orateur, et/ou frais de congrès pour Sobi, Novartis, Amgen, Chugai, AstraZeneca, Oseus, Eusapharma, DrugFarm. M. Delplanque : aucun. H-K. Ea : aucun. M-L. Frémond : aucun. S. Georgin-Lavialle : oratrice et experte pour SOBI et NOVARTIS. V. Hentgen : conseil scientifique pour Sobi et Novartis. I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, Sobi, Amgen, Pfizer, Fresenius Kabi, Pfizer et LFB. T. Pascart : honoraires et conseil pour Novartis, Conseil pour Avalo Therapeutics. P. Quartier : Expertises sur les 3 dernières années pour Sobi, Lilly, Kiniksa et Chugai-Roche. Participation à un comité de surveillance d'essai clinique pour Sanofi. Prise en charge pour participation à un congrès par Pfizer et un autre par Biocon. P. Richette : aucun. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. B. Fautrel : BF reports a relationship with AbbVie, Lilly, MSD and Pfizer, AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Genzyme, Sobi, UCB and Viatrix that includes: consulting or advisory and funding grants. S. Mitrovic : SM a reçu des honoraires de consultant de BMS, Lilly, Pfizer, Sobi et UCB.

Financements

Cet article est publié dans le cadre d'un supplément développé et soutenu par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Le financement de la publication a été assuré par NOVARTIS et SOBI. Le contenu de cet article relève de la seule responsabilité des auteurs. Les sponsors ne sont pas intervenus dans le contenu ou la rédaction de l'article.

Mots clés

anti-IL1, anakinra, canakinumab, augmentation des transaminases, hépatite médicamenteuse, VHB, VHC, cirrhose

Key words

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, elevated transaminases, drug-induced hepatitis, HBV, HCV, cirrhosis

Résumé

La tolérance hépatique des anti-IL1 est le plus souvent bonne, bien qu'une cytolysse hépatique, voire une hépatite soient possibles. L'insuffisance hépatique n'est pas une contre-indication absolue à l'initiation d'un traitement par anakinra ou canakinumab. Toutefois, l'accord de l'hépatologue est indispensable en cas de pathologie hépatique pré-existante, *a fortiori* en cas d'hépatite virale qui devra être traitée. La surveillance des transaminases sous traitement sera effectuée. En cas d'apparition d'une cytolysse au cours du traitement par anti-IL1, un bilan étiologique habituel doit être systématiquement effectué, avec recherche de consommation de substances potentiellement hépatotoxiques, identification d'une cause sous-jacente liée à la maladie ayant conduit à l'utilisation d'un anti-IL1 (notamment syndrome d'activation macrophagique), recherche d'une maladie hépatique autre, réalisation d'une échographie abdominale couplée à un Doppler et avis hépatologique). Le diagnostic d'hépatotoxicité médicamenteuse ne sera retenu qu'après élimination des diagnostics différentiels et avis de pharmacovigilance. Un avis auprès du centre expert peut également être nécessaire.

Abstract

IL-1 inhibitors are generally well tolerated by the liver, although hepatic cytolysis and even hepatitis are possible. Hepatic insufficiency is not an absolute contraindication to initiating treatment with anakinra or canakinumab. However, the hepatologist's approval is essential in cases of pre-existing liver disease, especially in cases of viral hepatitis, which will need to be treated. Transaminases will be monitored during treatment. If cytolysis occurs during treatment with an IL-1 inhibitor, a routine etiological assessment must be performed, including screening for the use of potentially hepatotoxic substances, identification of an underlying cause related to the disease that led to the use of the IL-1 inhibitor (particularly macrophage activation syndrome), search for other liver disease, abdominal ultrasound coupled with Doppler and hepatological opinion. The diagnosis of drug-induced hepatotoxicity will only be made after elimination of

differential diagnoses and pharmacovigilance advice. Discussion with a reference center may be necessary.

Les anti-IL1 sont soit une protéine recombinante (anakinra, qui s'élimine très majoritairement par le rein) ou un anticorps monoclonal (canakinumab) dont la majeure partie de l'élimination se fait par catabolisme intracellulaire, à la suite d'une endocytose en phase liquide ou médiée par les récepteurs. Une insuffisance hépatique ne devrait donc en théorie pas influencer sur leur clairance. Cependant, les études princeps n'ont pas inclus de patients avec insuffisance hépatique, donc aucune recommandation « *evidence based medicine* » (EBM) ne peut être donnée sur une éventuelle modification de posologie chez le sujet présentant des perturbations du bilan hépatique. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique, mais l'insuffisance hépatique n'est pas une contre-indication absolue à l'initiation d'un traitement par anakinra ou canakinumab.

1. Quel risque hépatique avec les anti-IL1 ?

1.1. Données des Résumés des Caractéristiques du Produit

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'anakinra [1] stipule que :

- L'insuffisance hépatique ne représente pas une contre-indication au début d'un traitement par anakinra. En outre, aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh classe B). Néanmoins, l'anakinra doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Un avis hépatologique est donc souhaitable chez ces patients.
- Les anomalies hépatiques peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

Le RCP du canakinumab [2] indique que :

- Le canakinumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Toutefois, l'anticorps monoclonal est une IgG1, principalement éliminé par catabolisme intracellulaire ; une insuffisance hépatique ne devrait en théorie pas influencer sur sa clairance.
- Les anomalies hépatiques peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10. Lors des essais cliniques, des cas transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés.

1.2. Données de la littérature

1.2.1. Pour l'anakinra

Dans les études cliniques, des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été observées. Ces augmentations (5 patients sur 1346 dans un essai de 3 ans sur la PR) n'ont pas été associées à des signes et des symptômes de lésion hépatocellulaire, sauf chez un enfant atteint d'une maladie de Still qui a développé une grave hépatite en lien avec une infection à cytomégalo virus.

À la suite de sa mise sur le marché, ont été signalés des atteintes hépatiques cliniques (douleurs abdominales, ictère), les plus souvent sans conséquence sur la fonction hépatique, mais parfois plus graves. La quasi-totalité des observations d'hépatite aiguë voire fulminante concernait des patients traités pour une maladie de Still, dont certains présentaient des anomalies hépatiques préexistantes [3-6]. Une amélioration quelques jours après l'arrêt de l'anakinra était le plus souvent observée.

Dans la maladie de Still, les anomalies hépatiques en cours de traitement nécessitent de prendre en compte 3 facteurs confondants possibles :

- l'éventuelle co-prescription de drogues hépatotoxiques (AINS et méthotrexate devant être imputés en priorité),
- l'hépatite spécifiquement liée à l'activité inflammatoire de la maladie,
- l'existence d'un syndrome d'activation macrophagique associé.

Dans les deux dernières situations, l'arrêt du traitement par anti-IL1 peut être délétère et c'est, au contraire, son augmentation qui peut entraîner une amélioration des anomalies hépatiques [7]. L'évaluation de ces situations complexes relève de la pharmacovigilance et d'avis experts, nécessitant de prendre contact avec un centre de référence. Une ponction-biopsie hépatique (si elle est réalisable) peut être utile.

Pour en savoir plus :

Chez la souris, l'IL-1 est impliquée dans l'inflammation hépatique dans des modèles expérimentaux d'hépatite aiguë alcoolique et d'hépatite virale fulminante. Dans ces modèles, l'IL-1Ra (hépatocytaire ou exogène) diminue la réplication virale, améliore la régénération tissulaire, diminue la progression de la maladie et la mortalité [8-10]. Même si ces données ne sont pas directement transposables à l'homme, elles ont pavé la voie à

l'essai de l'anakinra (comparé à la stratégie habituelle) dans l'hépatite aiguë alcoolique, habituellement associée à une mortalité élevée ; la molécule a démontré son équivalence avec la méthylprednisolone.

1.2.2. Pour le canakinumab

Le canakinumab a montré un bon profil de tolérance hépatique dans les différentes études publiées à ce jour. Des rares cas d'élévation des transaminases ou de la bilirubinémie ont été rapportés lors de surveillance biologique systématique.

Dans les CAPS, maladies pour lesquelles le canakinumab a obtenu l'AMM à partir de l'âge de 4 ans, aucune toxicité hépatique n'a été rapportée à ce jour [11,12], même dans des études à long terme [13].

Dans une étude sur l'efficacité et la tolérance du canakinumab dans la maladie de Still chez l'enfant, aucun patient n'a présenté d'anomalie de la fonction hépatique [14].

Des augmentations transitoires des transaminases ont été observées chez 6 des 274 patients traités par canakinumab plus méthotrexate [15]. Parmi ces 6 patients, un a interrompu le traitement à cause d'une élévation des ALAT > 5xLSN, les autres ont poursuivi le canakinumab avec normalisation des transaminases. Aucun patient dans cette étude n'a présenté d'élévation de la bilirubine.

Dans l'étude concernant l'efficacité et la tolérance du canakinumab comme traitement prophylactique des crises de goutte comparé à la colchicine, une élévation des ASAT/ALAT a été observé chez 1,5% des patients traités par canakinumab contre 0,9% des patients traités par colchicine [16].

2. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'anomalies hépatiques (dont insuffisance hépatique) ?

2.1. Principes généraux

Si le bilan avant l'initiation du traitement montre une anomalie du bilan hépatique, un bilan étiologique de maladie chronique du foie doit être réalisé.

Celui-ci comprend :

- Une évaluation de la consommation d'alcool (g/j) et du syndrome métabolique ;
- Un bilan biologique minimal comprenant : les sérologies VHB et VHC, la glycémie à jeun, le bilan lipidique, une électrophorèse des protéines et recherche d'anticorps antinucléaires, anti-muscle lisse, LKM-1, mitochondries ;
- Une échographie abdominale ;
- Un avis hépatologique est largement souhaitable.

NB : Dans certaines situations (par exemple traitement d'une crise de goutte), le traitement par anakinra est instauré pour une durée prévisionnelle courte (quelques jours). Si un bilan pré-thérapeutique reste recommandé, le risque d'hépatite biologique, sur le court terme, semble moindre, et les recommandations décrites ci-dessous peuvent ne pas s'appliquer. Si la durée de traitement prévisionnelle est longue ou inconnue, les mesures ci-dessous doivent s'appliquer pleinement.

En cas de maladie hépatique connue, les modalités d'instauration éventuelle de l'anti-IL1 dépendent à la fois :

- du taux d'élévation des transaminases (**tableau 1**)
- et de l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente : hépatite B ou C, cirrhose (cf. suite).

2.2. Stratégie d'instauration de l'anti-IL1 selon les valeurs de transaminases

Elle est résumée dans le **tableau 1**.

2.3. Conduite à tenir en cas d'antécédents d'hépatite B ou C

Elle est résumée dans la fiche « Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'infections bactériennes ou virales ? », et le lecteur est invité à s'y reporter pour avoir le détail de cette conduite à tenir.

Dans tous les cas, un avis hépatologique est nécessaire.

2.4. Conduite à tenir en cas de cirrhose (qu'elle qu'en soit l'origine)

Les anti-IL1 sont susceptibles d'accroître le risque infectieux et les patients cirrhotiques sont à risque d'infections bactériennes. Il semble prudent de recommander un avis hépatologique pour les patients ayant une cirrhose compensée chez qui un traitement par anti-IL1 est envisagé.

Pour l'anakinra, aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (Child B). Au-delà, une utilisation prudente est recommandée et un avis hépatologique nécessaire.

Il n'y a pas de cas rapporté d'utilisation du canakinumab chez le patient cirrhotique. Un avis hépatologique est nécessaire avant de débiter le traitement.

3. Quand et comment surveiller les transaminases ?

D'après le RCP, il n'existe pas de recommandations concernant la surveillance des transaminases au cours du traitement, chez les patients n'ayant pas d'anomalie hépatique préexistante.

Les protocoles nationaux de diagnostic et soins (PNDS) de l'arthrite juvénile idiopathique (2017) et de la maladie de Still (2018), préconisent une surveillance mensuelle pendant les trois premiers mois de traitement par anakinra, suivie d'une surveillance trimestrielle [17,18].

Les patients doivent être prévenus et incités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes d'atteinte hépatique, ou en cas d'anomalies sur le bilan biologique de surveillance.

4. Que faire en cas d'apparition d'anomalies du bilan hépatique pendant le traitement ?

En cas d'apparition d'une cytolyse (élévation de l'ASAT ou de l'ALAT) au cours du traitement par anti-IL1, un bilan étiologique habituel doit être systématiquement effectué :

- 1) Recherche de consommation de substances potentiellement hépatotoxiques : prises de médicaments (méthotrexate, AINS, colchicine, autres médicaments), consommation d'alcool ou de champignons ;
- 2) Identification d'une cause sous-jacente liée à la maladie ayant conduit à l'utilisation d'un anti-IL1 (par exemple syndrome d'activation macrophagique compliquant une maladie de Still) ;
- 3) Recherche d'une maladie hépatique autre : infection virale, stéatose hépatique non alcoolique (NASH), etc... ;
- 4) Réalisation d'une échographie abdominale couplée à un Doppler doit être réalisée (à la recherche notamment d'une thrombose vasculaire ou d'une tumeur) ;
- 5) Demande d'avis hépatologique, *a fortiori* en cas d'hépatite grave.

Le diagnostic d'hépatotoxicité médicamenteuse ne sera retenu qu'après élimination des diagnostics différentiels et avis de pharmacovigilance. Un avis auprès du centre expert peut être nécessaire.

La suspension du médicament potentiellement responsable d'une hépatotoxicité, le temps de confirmer ou non son imputabilité, est la règle si les transaminases sont $> 5 \times \text{LSN}$. En dessous de cette valeur, la décision de maintien ou d'arrêt dépend de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Tableau 1. Stratégie d'instauration de l'anti-IL1 selon les valeurs de transaminases

ASAT / ALAT	Instauration d'un anti-IL1	Précaution	Surveillance des transaminases
$\geq 3 \times \text{LSN}$	possible	Avis hépatologue conseillé	Tous les 15j pendant 3 mois puis au moins tous les 3 mois
Entre 3 et 5 x LSN	possible (prudente)	Consultation hépatologue conseillée	J7, J15 puis tous les 15j jusqu'à 3 mois puis tous les 1 à 3 mois
$\geq 5 \times \text{LSN}$	à discuter	Consultation d'un hépatologue (et feu vert) obligatoire si le traitement anti-IL-1 est requis	Tous les 7j pendant 1 mois puis tous les 15j pendant 2 mois puis tous les mois

LSN : limite supérieure de la normale (35 à 50 UI/L selon les normes du laboratoires)

NB : Outre les valeurs des transaminases, les modalités d'instauration éventuelle de l'anti-IL1 dépendent également de l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente (hépatite B, C ou cirrhose ; cf.paragraphe 2.3. et 2.4.).

Références

- [1] Résumé caractéristiques produits de l'anakinra. Consultable sur le site :
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf. Date de consultation : 20 avril 2026.
- [2] Résumé caractéristiques produits du canakinumab. Consultable sur le site :
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf. Date de consultation : 20 avril 2026.
- [3] Ahmed O, Brahmania M, Alsahafi M, Alkhwaiter S, Erb S. Anakinra Hepatotoxicity in a Patient With Adult-Onset Still's Disease. ACG Case Rep J 2015;2:173-4.
- [4] Aly L, Iking-Konert C, Quaas A, Benten D. Subacute liver failure following anakinra treatment for adult-onset Still disease. J Rheumatol 2013;40:1775-7.
- [5] Diallo A, Mekinian A, Boukari L, et al. [Severe hepatitis in a patient with adult-onset Still's disease treated with anakinra]. Rev Med Interne 2013;34:168-70.
- [6] Taylor SA, Vittorio JM, Martinez M, et al. Anakinra-Induced Acute Liver Failure in an Adolescent Patient with Still's Disease. Pharmacotherapy 2016;36:e1-4.
- [7] Mylona E, Golfinopoulou S, Samarkos M, Fanourgiakis P, Papadakos V, Skoutelis A. Acute hepatitis in adult Still's disease during corticosteroid treatment successfully treated with anakinra. Clin Rheumatol 2008;27:659-61.
- [8] Guo S, Yang C, Diao B, et al. The NLRP3 Inflammasome and IL-1 β Accelerate Immunologically Mediated Pathology in Experimental Viral Fulminant Hepatitis. PLoS Pathog 2015;11:e1005155.
- [9] Lamacchia C, Rodriguez E, Palmer G, et al. Mice deficient in hepatocyte-specific IL-1Ra show delayed resolution of concanavalin A-induced hepatitis. Eur J Immunol 2012;42:1294-303.
- [10] Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyogyosi B, et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver 2017;37:968-73.
- [11] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med 2009;360:2416-25.
- [12] Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum 2011;63:840-9.

- [13] Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095–102.
- [14] Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012;64:557–67.
- [15] Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1 β monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, Phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:153.
- [16] Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1839–48.
- [17] Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDs 2017 Maladie de STILL de l'adulte et de la forme systémique de l'Arthrite Juvénile Idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte. Consultable sur le site : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_sti_ll_de_ladulte_vfinale_2.pdf. Date de consultation : 20 avril 2026.
- [18] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs) 2017, Arthrites Juvéniles Idiopathiques. Consultable sur le site : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/pnds_aji_decembre_2023_vf.pdf. Date de consultation : 20 avril 2026.