



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactériennes et virales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant d'initier un traitement par abatacept pour prévenir le risque d'infections bactériennes et virales ?

● Évaluation globale du risque infectieux de la polyarthrite rhumatoïde

Une part de la surmortalité observée chez les patients atteints de PR est d'origine infectieuse. L'augmentation de la fréquence et de la sévérité des infections observées au cours de la PR est d'origine multifactorielle. Parmi les facteurs prédisposant aux infections, on peut retenir les dysfonctionnements du système immunitaire qui sous-tendent la maladie, son niveau d'activité et sa sévérité, son retentissement en terme d'incapacité fonctionnelle, l'existence d'éventuelles comorbidités (notamment diabète, affections respiratoires, ulcérations cutanées, matériel étranger, dont prothèses articulaires, valvulaires ou cathéters), ainsi que les autres traitements immunosuppresseurs éventuellement mis en œuvre (au premier rang desquels les glucocorticoïdes et les anti-TNF) (1-3).

L'ensemble de ces facteurs favorisants doit être pris en compte dans l'évaluation globale du risque infectieux des patients atteints d'une PR, notamment avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur tel que l'abatacept.

Les données du registre Français ORA ont montré que les infections sévères étaient plus fréquentes dans les six mois suivant l'initiation du traitement par abatacept, comme cela est aussi observé sous d'autres biomédicaments (4, 5).

● Prévention du risque d'infections bactériennes

- L'abatacept est contre-indiqué chez les patients présentant des infections sévères et non contrôlées telles que les sepsis et les infections opportunistes. Son utilisation doit être envisagée avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'infections récurrentes (ex. : herpès...) ou un terrain les prédisposant aux infections (ex. : diabète, BPCO...) (6).
- Les situations à haut risque d'infections bactériennes (infection prothétique récente, ulcérations cutanées, cathéter veineux à demeure) doivent également être considérées comme des contre-indications à l'initiation d'un traitement immunosuppresseur, tel que l'abatacept.
- Avant d'initier un traitement par abatacept, il convient donc de rechercher à l'interrogatoire et à l'examen physique tout foyer infectieux patent ou latent (voir fiche « Bilan pré-thérapeutique initial »).

● Prévention du risque de tuberculose

- L'ensemble des patients susceptibles d'être inclus dans les études ayant évalué l'abatacept dans la PR ont préalablement bénéficié d'une évaluation du risque de tuberculose latente. Les patients aux antécédents de tuberculose active dans les trois ans ayant précédé la visite de

sélection, ainsi que ceux dont le test de dépistage était positif et qui n'avaient pas reçu de chimioprophylaxie antituberculeuse, n'avaient pas été inclus dans ces études (7). **Malgré ces précautions, un total de huit cas de tuberculose a pu être observé (0,07/100 patient-années [0,03-0,17]) (8). Ce taux est identique que l'abatacept soit prescrit par voie IV ou SC (9).**

- Ainsi, il faut s'assurer qu'un dépistage de la tuberculose latente a été effectué avant d'initier un traitement par abatacept (6). Cette évaluation individuelle du risque de tuberculose latente ou active doit se faire conformément aux recommandations nationales de l'ANSM (10). Depuis 2006, il est proposé de détecter la tuberculose latente avec des tests sanguins spécifiques (*Tests in vitro IGRA (Interferon Gamma Release Assay, Quantiferon)* en remplacement de l'IDR à la tuberculine.
- En cas de décision de chimioprophylaxie antituberculeuse, l'abatacept peut être débuté 2 semaines après le début du traitement antituberculeux.
- Si l'intradermoréaction à 5 UI de tuberculine réalisée préalablement à l'initiation du traitement par abatacept était positive et que le patient a reçu une chimioprophylaxie antituberculeuse conformément aux recommandations nationales, il est inutile de refaire cette intradermoréaction.
- Par contre, si l'intradermoréaction à 5 UI de tuberculine réalisée préalablement à l'initiation du traitement par abatacept a été négative et que son antériorité remonte à plus d'un an, il est conseillé de faire un test comme le Quantiferon ou de refaire l'IDR. En cas de virage du résultat de l'intradermoréaction à 5 UI de tuberculine, le patient doit bénéficier avant traitement par abatacept d'une chimioprophylaxie antituberculeuse conformément aux recommandations nationales de l'ANSM (10), même si ces recommandations concernent d'abord les anti-TNF.

● **Prévention du risque d'infections virales**

- **La fréquence des infections à Herpes simplex virus s'est avérée augmentée dans le cadre des cinq principales études contrôlées du programme de développement clinique de l'abatacept dans la PR (2% dans les groupes abatacept contre 1% dans les groupes placebo). Par contre, aucun cas d'hépatite B ou C, d'infection par le VIH ou d'infection par le virus JC n'a été rapporté dans le cadre de ces études (7). Une publication rapporte deux cas de patients atteints de PR et d'hépatite C traités par abatacept sans complication (11). Une étude récente décrit deux cas d'hépatite E sous abatacept associé au méthotrexate ou au léflunomide sans complication hépatique sévère (12).**
- Cependant, la tolérance de l'abatacept n'ayant pas été établie chez les patients atteints d'infections virales (13), les sérologies pour le VHC, le VHB et le VHE doivent être systématiques avant la mise en route du traitement. Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne sont pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle. La sérologie VIH est conseillée (après obtention du consentement du patient).
- En cas d'infection virale active par le VHB, le VHC et le VHE, l'avis d'un spécialiste sera requis avant toute décision thérapeutique.
- En cas d'infection par le VIH, l'avis d'un infectiologue sera requis avant toute décision thérapeutique.

- En cas d'infections cutanéomuqueuses récidivantes à Herpes simplex virus, l'avis d'un infectiologue sera requis avant toute décision thérapeutique, afin notamment de discuter de l'indication d'un traitement préventif d'au moins six mois par valaciclovir.

● Vaccinations

Il faut mettre à jour le calendrier vaccinal avant la mise en route du traitement. En complément, la vaccination anti-pneumococcique est conseillée avant le début du traitement ainsi que la vaccination annuelle antigrippale.

Dans les études ACQUIRE et ATTUNE, la réponse vaccinale chez des patients atteints de PR traités par abatacept et n'ayant jamais reçu de vaccination auparavant était de 73,9% et 61,3%, dans chacune des études respectivement (vaccination contre le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*) (14).

De nouvelles recommandations de vaccination du patient sous biomédicament sont disponibles depuis février 2012, mises à jour en décembre 2014 (15). En particulier, un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent PCV13 suivi deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PSV23. Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans (sur les données actuelles) nécessité de rappel dans cette indication (16, 17). L'efficacité de ce schéma vaccinal a été évaluée chez le patient infecté par le VIH et le vaccin conjugué 13-valent est aujourd'hui recommandé chez les patients âgés de 50 ans et plus traités par immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique (17).

Ce schéma vaccinal est en cours d'évaluation dans le cadre d'un PHRC national chez les patients atteints de PR débutante au moment de l'introduction d'un traitement par méthotrexate (VACIMRA). Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque peuvent être faites en même temps en deux points d'injection différents (Pour plus d'information sur les schémas vaccinaux, voir fiche « Vaccination »).

Quels sont les signes d'appel d'infection sous traitement ?

- Fièvre
- Frissons
- Asthénie
- Amaigrissement
- Sueurs
- Toux
- Dyspnée
- Eruption cutanée
- Brûlures mictionnelles
- Apparition d'une monoarthrite aiguë ou réapparition brutale des douleurs articulaires fluxionnaires
- Syndrome pseudogrippal avec arthralgies et myalgies
- Cytolyse hépatique
- Modifications de l'hémogramme (hyperleucocytose, leucopénie, syndrome mononucléosique)

Que faire en cas d'apparition de signes infectieux sous abatacept ?

- En cas de signes évocateurs d'une infection grave, justifiant d'une antibiothérapie probabiliste en urgence, une hospitalisation s'impose dans une unité spécialisée, ainsi qu'une interruption du traitement par abatacept et d'autres traitements à risque, mais sans arrêter brutalement les corticoïdes même à faible dose, surtout s'ils sont pris depuis longtemps.

- Dans tous les cas d'infections, des prélèvements à visée bactériologique doivent impérativement être effectués avant la mise en route de toute antibiothérapie probabiliste. Les autres examens complémentaires (prélèvements à visée myco-bactériologique, virologique, mycologique ou parasitaire, imagerie) seront orientés par la symptomatologie.
- Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est orienté par le tableau infectieux (site, germe, antécédents infectieux), les antécédents personnels et les comorbidités éventuelles (18).
 - Devant une infection respiratoire communautaire, l'antibiothérapie de première intention reposera sur une association amoxicilline-acide clavulanique ou sur une céphalosporine de 3^{ème} génération. En fonction des facteurs de risque, l'hospitalisation est à discuter selon les recommandations de la dernière conférence de consensus sur les pneumopathies de 2010 (18). En l'absence d'amélioration sous 48h-72h, un macrolide sera substitué ou associé au premier antibiotique. En fonction du contexte, une quinolone à visée anti-pneumococcique pourra être préférée (lévofloxacine).
 - En présence de signes de pneumonie interstitielle, on évoquera de principe la possibilité d'une pneumonie atypique (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) ou d'une infection opportuniste (légionellose, pneumocystose). Des sérologies pour *Chlamydia pneumoniae* et *psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, et une antigénurie pour *Legionella pneumophila* seront demandées, et des prélèvements endoscopiques (lavage bronchoalvéolaire) seront discutés. Les *Chlamydiae* et mycoplasmes sont sensibles aux macrolides, de même que les *Legionella*. L'identification d'une légionellose impose l'hospitalisation. En cas de suspicion de pneumocystose, les explorations nécessaires seront effectuées et un traitement par cotrimoxazole sera mis en route en hospitalisation.
 - L'antibiothérapie et sa durée seront adaptées aux résultats des prélèvements à visée bactériologique, à son efficacité sur les signes infectieux et à sa tolérance.
 - Toute infection grave fera l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

Quand reprendre le traitement par abatacept ?

À la suite d'un épisode infectieux, le traitement par abatacept ne sera repris qu'après guérison complète, et vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux. La réintroduction du traitement se fera sous étroite surveillance. En cas d'infection sévère ou d'infection opportuniste, la décision de reprendre une biothérapie sera multidisciplinaire, après évaluation du rapport bénéfice/risque.

État des connaissances concernant le risque d'infections bactériennes et virales sous abatacept

- Les données de tolérance concernant 4632 sujets exposés à l'abatacept dans le cadre des cinq principales études contrôlées, des trois études à long terme et d'une étude de tolérance (soit 12 375 patient-années) du programme de développement clinique de l'abatacept dans la PR ont été analysées dans un rapport de l'EMA publié en 2010. L'analyse du risque absolu est difficile car il s'agit de patients sélectionnés par des critères de non-inclusion dans les études, mais cela permet d'évaluer le risque comparé à un placebo ou un traitement de référence. Si les infections demeurent le principal risque identifié sous abatacept, même au long cours, l'incidence des infections n'augmente pas avec le temps et les infections sévères et opportunistes sont restées rares (19). L'analyse des bases de données de tolérance semble montrer que le risque infectieux est plus faible sous abatacept que sous anti-TNF ou rituximab (19).

- Une revue a analysé les résultats de sept études contrôlées contre placebo, d'une étude en ouvert ainsi que les phases d'extension de cinq de ces études. Les arrêts de traitement pour événement indésirable étaient de 1,9% à 8,7% sous abatacept + méthotrexate versus 0,9% à 4,3% sous placebo + méthotrexate (18). Des infections graves sont survenues chez 3% des patients sous abatacept et 1,9% sous placebo, et des néoplasies chez 3,7% des patients sous abatacept et 2,9% sous placebo (20).
- Une autre revue (21) a analysé les données d'études cliniques abatacept correspondant à 10366 patient-années. L'incidence des infections graves a été basse même si celle-ci était plus élevée sous abatacept que sous placebo (3,47 versus 2,41 événements pour 100 patient-années). Par ailleurs, le taux d'infections graves et d'infections ayant nécessité une hospitalisation est resté stable entre les quatre phases en double-aveugle et les phases d'extension en ouvert (respectivement 3,47 versus 2,98 pour 100 patient-années pour les infections graves, et 3,05 versus 2,73 pour les infections ayant nécessité une hospitalisation) (21).

L'extension à 5 ans d'une étude de phase IIB abatacept + méthotrexate versus placebo + méthotrexate chez des patients en réponse insuffisante au méthotrexate (22) a évalué 130 patients sur les 235 initialement randomisés. Les infections en général et les infections sévères surviennent avec des taux de 94,2 et 2,1/100 patient-années dans la période en double aveugle, et 77,3 et 3,0/100 patient-années sur l'ensemble de la période d'étude. Les événements infectieux les plus fréquents sont les pneumopathies et diverticulites. Il n'y a pas eu d'infection opportuniste ou de tuberculose observée sur la durée de l'étude.

Les taux d'infections nécessitant une hospitalisation ont été évalués à partir du programme de développement clinique d'abatacept (23). Ce travail a analysé les patients inclus dans les études contrôlées (1955 patients) et dans les études de suivi en ouvert (nombre total 4134 patients). Les ratios d'incidence (hospitalisation pour infection) ont été comparés entre les patients traités par abatacept et les patients des cohortes de patients PR traités par DMARDs non biologiques.

Globalement, il n'y a pas d'augmentation du risque infectieux sous abatacept comparativement aux autres biomédicaments (24). Il semble même se dégager un profil légèrement plus favorable pour abatacept. En effet, dans l'étude ATTEST, comparant abatacept + méthotrexate (n= 156) versus infliximab + méthotrexate (n=165) sur un an (25), le taux d'infections sévères était 2% dans le groupe abatacept contre 9% dans le groupe infliximab ; les cinq cas d'infections opportunistes sévères ont été observés dans le groupe infliximab.

Il faut cependant rappeler que le risque infectieux augmente en cas d'association d'abatacept à un autre biomédicament. Ainsi dans l'étude de Weinblatt (26), 167 patients atteints de PR en réponse inadéquate à un biomédicament (87% anti-TNF, 13% anakinra) ont été randomisés pour recevoir l'abatacept ou un placebo (ajouté au biomédicament préalable), avec un suivi d'un an. La survenue d'une infection sévère a été plus fréquente dans le groupe abatacept (5,8%) que dans le groupe placebo (1,6%). Dans une autre étude (27) en double aveugle durant un an, les infections sévères étaient plus fréquentes dans le bras abatacept + étanercept (3,5%) comparé au bras abatacept monothérapie (0%).

Les conclusions de la méta-analyse de Singh (28) sont assez proches, l'abatacept et l'anakinra étant associés à un risque d'effets secondaires graves significativement inférieurs aux autres biomédicaments.

Une autre méta-analyse des résultats des cinq principales études contrôlées ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR n'a pas retrouvé d'augmentation statistiquement significative du risque d'infections graves chez les patients sous abatacept en comparaison aux patients sous placebo (OR=1,35 [IC95% : 0,78-2,32 ; p=0,3]). Cependant, la puissance statistique de cette méta-analyse est insuffisante pour conclure à l'absence d'augmentation du risque infectieux sous abatacept (29).

Enfin, il a été récemment présenté que la survenue d'infection sous abatacept n'était pas la conséquence d'une éventuelle diminution du taux d'immunoglobulines sous traitement (30).

Rôle de la voie de costimulation B7-CD28 dans l'immunité anti-infectieuse

- La genèse d'une réponse cellulaire T anti-infectieuse est un processus complexe au cours duquel les cytokines et les molécules de co-stimulation sont à l'origine de signaux qui régulent l'immunité adaptative. En prévenant l'activation des cellules T, via la voie de co-stimulation B7-CD28, l'abatacept est susceptible d'inhiber la réponse cellulaire T spécifique (31).
- Différents modèles d'infection ont démontré l'importance de cette voie de co-stimulation dans l'immunité antivirale, notamment vis-à-vis des infections à Herpes simplex virus et à Influenzae virus (32). La voie de co-stimulation B7-CD28 joue aussi un rôle important dans l'immunité antiparasitaire, notamment vis-à-vis des infections à *Toxoplasma gondii* et à *Leishmania major* (33) ; dans l'immunité antifongique, notamment vis-à-vis des infections à *Pneumocystis jirovecii* (34) ; ainsi que dans l'immunité antibactérienne, vis-à-vis de certains agents intracellulaires, tels que *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* et *Chlamydia trachomatis* (35).
- Cependant, dans des modèles murins, un traitement par abatacept ou par CTLA-4 Ig murin n'a pas affecté la capacité des souris à survivre à une infection chronique par *Mycobacterium tuberculosis*, à une infection latente par *M. tuberculosis*, ou à une infection aiguë par cytomégalo virus ou *P. jirovecii* (36). Par contre, un tel traitement a diminué la capacité de survie des souris à une infection aiguë par H. simplex virus (37).

Il faut cependant rappeler que la réponse immunitaire anti-mycobactérienne chez la souris est très différente de celle de l'homme, ce qui rend les résultats précédents peu extrapolables.

Références

1. Naz SM, Symmons DP Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:871-83.
2. Strangfeld A, Listing J. Infection and musculoskeletal conditions: bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1181-95.
3. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:885-906.
4. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Facteurs prédictifs d'infection sévère chez les patients ayant une PR et traités par abatacept en pratique courante : résultats du registre SFR Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA). *Revue du Rhumatisme* 2014, Vol.81, Supplément 1.
5. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis* 2015 Jun 5. [Epub ahead of print] doi:10.1136/annrheumdis-2015-207362.
6. Résumé des Caractéristiques du produit Oencia®. Avril 2014. Disponible sur www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/.../WC500048935.pdf
7. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(Suppl 46):S46-56.
8. Hochberg M, Westhovens R, Aranda R et al. Long-term safety of abatacept: integrated analysis of clinical program data of up to 7 years of treatment. *Arthritis Rheum* 2010;62(10Suppl):S142. Abstr.390.
9. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol* 2014;41:629-39.

10. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF-alpha. AFSSAPS Juillet 2005. <http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/reco.pdf>
11. Mahajan TD, Hooker R, Maher L et al. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection. *J Clin Rheumatol* 2010;16:332-4.
12. Bauer H, Luxembourger C, Gottenberg JE, et al. Outcome of hepatitis E virus infection in patients with inflammatory arthritides treated with immunosuppressants: a French retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(14):e675.
13. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 3):iii2-22.
14. Genovese M, Bingham CO, Cohen S et al. Antibody Response To Pneumococcal and Influenza Vaccination In Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Subcutaneous Abatacept. *Arthritis Rheum* 2013;65(suppl):S198. ACR San Diego, Abstract 454.
15. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2ème édition - Rapport décembre 2014.
16. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
17. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13®. Avis du 10 juillet 2013.
18. AFSSAPS, Juillet 2010. Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - pneumonie aiguë communautaire – exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.
19. EMA, Scientific discussion for Orenzia®. 21 mai 2010. Téléchargeable à l'adresse www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion__Variation/human/000701/WC500095025.pdf
20. Khraishi M, Russell A, Olszynski W. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis : a review. *Clin Ther* 2010;11:1855-70.
21. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:437-49.
22. Westhovens R, Kremer J, Moreland LW et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background. *J. Rheumatol* 2009;36(4):736-42.
23. Simon TA, Askling J, Laccaille D et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R67.
24. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:327-46.
25. Schiff M, Keiserman M, Codding C et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study in patients with RA and in inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103.
26. Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and non biologic disease-modifying anti rheumatic drugs : a one year randomized, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
27. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-34.
28. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Feb 16;2:CD008794.
29. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
30. Dinis V, Viana VST, Leon EP, et al. Abatacept Related Infections: No Association with Gammaglobulin Reduction. ACR - Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology Boston, MA, November 14-19, 2014. Abstr. 2151. *Arthritis Rheum* 2014;66(10) Suppl.
31. Hunter CA, Reiner SL. Cytokines and T cells in host defense. *Curr Opin Immunol* 2000;12:413-8.
32. Bertram EM, Dawicki W, Watts TH. Role of T cell costimulation in antiviral immunity. *Semin Immunol* 2004;16:185-96.
33. Hunter CA, Lieberman LA, Mason N et al. Costimulation in resistance to infection and development of immune pathology: lessons from toxoplasma. *Immunol Res* 2003;27:331-40.
34. Rose CM, Kimzey SL, Green JM. The host response of CD28-deficient mice to pneumocystis infection. *Microb Pathog* 2006;40:23-8.
35. Marks E, Verolin M, Stensson A et al. Differential CD28 and inducible costimulatory molecule signalling requirements for protective CD4+ T-cell-mediated immunity against genital tract Chlamydia trachomatis infection. *Infect Immun* 2007;75:4638-47.
36. Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G et al. Abatacept treatment does not exacerbate chronic mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum* 2007;56:2557-65.
37. Haggerty HG, Nadler SG, Simon TA et al. Utilization of host resistance models (HRMs) in the prediction of human safety of abatacept (ABA): a translational approach. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl):S701.