

Virus nosocomiaux : mythe ou réalité ?*

Nosocomial Viral Infections: Myth or Reality?

G. Thomas · S. Hraiech · L. Chiche · L. Papazian · J.-M. Forel

Reçu le 6 novembre 2014 ; accepté le 3 décembre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé La prévention et la prise en charge des pneumonies acquises sous ventilation mécanique d'origine bactérienne ont donné lieu à de nombreuses publications et recommandations. Les infections virales respiratoires « nosocomiales », regroupant principalement les réactivations des virus du groupe herpès, ont été décrites au cours des deux dernières décennies chez des patients de réanimation non immunodéprimés. La réelle pathogénie de ces infections a souvent été discutée avec l'hypothèse qu'elles n'étaient que le marqueur de la sévérité des patients. Elles restent encore aujourd'hui peu diagnostiquées, car rarement recherchées chez le patient immunocompétent en réanimation. Néanmoins, plusieurs études et méta-analyses récentes semblent indiquer qu'elles représentent un facteur indépendant de morbidité importante et de surmortalité et qu'elles constituent une entité nosologique à part entière. Le but de cette revue est donc de faire un état des lieux sur les infections respiratoires virales développées en réanimation en détaillant les mécanismes physiopathologiques supposés, les facteurs de risque et le pronostic associé, ainsi que les études en cours concernant leur traitement.

Mots clés Infections nosocomiales · Virus · Réanimation · Virus herpès · Cytomégalo­virus

Abstract Prevention and treatment of ventilator-associated bacterial pneumonia resulted in numerous publications and

G. Thomas · S. Hraiech · L. Papazian · J.-M. Forel (✉)
Réanimation des détresses respiratoires et infections sévères,
hôpital Nord, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille,
Aix-Marseille université, F-13015 Marseille, France
e-mail : jean-marie.forel@ap-hm.fr

L. Chiche
Service de médecine interne, hôpital Conception,
Assistance publique-Hôpitaux de Marseille,
Aix-Marseille université, F-13005 Marseille, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Pathologies virales graves*.

guidelines. Respiratory viral “nosocomial” infections, consisting mainly in the reactivation of viruses from the herpes group, were described in the past two decades in the non-immunocompromised intensive care unit (ICU) patients. The actual pathogenesis of these infections has often been discussed with the assumption that they were the marker of severity of patients' illness rather than a real disease. To date, they are still underdiagnosed since rarely investigated in previously immunocompetent ICU patients. Several recent studies and meta-analyses suggested that they represent an independent risk factor for mortality and major morbidity to be considered as one separate disease entity by itself. Our purpose is to review respiratory viral infections occurring in the ICU focusing at the supposed pathophysiological mechanisms, risk factors, prognosis and ongoing studies regarding their management.

Keywords Nosocomial infections · Virus · Intensive care unit · Herpes virus · Cytomegalovirus

Introduction

Les infections virales ont récemment fait l'objet de nombreux travaux chez les patients de réanimation. Ce nouvel intérêt est lié à plusieurs facteurs. D'une part, les progrès techniques réalisés en termes de tests d'identification et de quantification des virus ont facilité la réalisation de ces travaux en permettant notamment de s'intéresser à plusieurs virus à la fois sur des échantillons biologiques de plus en plus petits. D'autre part, le développement de nombreux antiviraux dont l'utilisation a été validée pour des populations de patients immunodéprimés (transplantation, oncologie) et le consensus obtenu sur le fait qu'une partie des patients de réanimation les plus graves développent un véritable état d'immunodépression prolongé (ou « immuno­paralysie ») ont laissé entrevoir la possibilité d'interventions thérapeutiques antivirales.

Pourtant, il existe encore de nombreuses controverses quant à l'attention que les réanimateurs doivent ou non porter aux virus en général et/ou à certains plus particulièrement. L'objectif de cette mise au point est de revoir les virus qui ont été à ce jour identifiés chez les patients au cours de leur séjour en réanimation, et les arguments concernant l'éventuelle causalité entre ces virus et le devenir clinique de ces patients.

Infections virales nosocomiales en réanimation : de quels virus parle-t-on ?

Le fait d'identifier un virus chez un patient admis en réanimation peut correspondre à plusieurs situations (Fig. 1). Dans cette mise au point, nous nous focaliserons sur les authentiques infections virales nosocomiales bien que certaines infections virales communautaires puissent en imposer du fait soit d'une incubation prolongée (ex. : la durée d'incubation peut atteindre cinq, huit et neuf jours respectivement pour l'adénovirus, le virus respiratoire syncytial ou VRS et le métapneumovirus), soit du fait d'une transmission d'un agent communautaire par un soignant ou un autre patient, situation qui reste peu documentée en réanimation adulte [1,2].

Nous n'aborderons pas le cas des patients déjà immunodéprimés avant leur séjour en réanimation [3], et nous nous intéresserons aux virus à tropisme respiratoire, tout en gardant à l'esprit que certains de ces virus ont également un retentissement systémique.

Virus herpès

Les virus herpès dont le virus de l'herpes simplex (HSV) et le cytomégalovirus (CMV) sont les virus les plus fréquemment détectés parmi les patients de réanimation non immunodé-

primés avant leur admission. Chez la plupart des patients qui ont déjà rencontré ces virus et sont séropositifs à l'admission, la réactivation est considérée comme le mécanisme clé de ces infections virales nosocomiales [4]. Bien que la pathogénicité de ces virus dans ce contexte clinique soit toujours débattue, il existe un faisceau d'arguments en faveur d'une causalité entre la réactivation de ces virus herpès, certaines manifestations cliniques et le devenir des patients.

Données histologiques

Dans une série de 100 patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez lesquels une biopsie pulmonaire a été réalisée, Papazian et al. ont retrouvé chez 30 patients des éléments histologiques compatibles avec une pneumonie à CMV et chez trois patients avec une pneumonie à HSV [5]. Dans un autre travail, Luyt et al. ont rapporté que sur 201 patients ventilés depuis au moins cinq jours et suspects de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), un diagnostic de bronchopneumonie à HSV a été porté chez 42 patients grâce à la positivité du LBA, des biopsies bronchiques ou des deux dans respectivement 25, 7 et 10 cas [6]. Dans le cas du HSV, il s'agirait en fait le plus souvent d'une trachéobronchite, la vraie pneumonie herpétique étant beaucoup plus rare chez les patients non immunodéprimés antérieurement à leur admission en réanimation.

Données de prévalence et impact clinique

L'infection à CMV est fréquente en population générale avec une séroprévalence en constante augmentation de 65 % entre 40 et 49 ans à plus de 90 % chez les plus de 80 ans [7]. La prévalence chez les patients de réanimation non immunodéprimés par ailleurs est plus difficile à évaluer du fait de résultats parfois discordants (Tableau 1). Ces divergences sont expliquées par des différences de dessin des études, en termes de populations de patients et/ou de méthodes diagnostiques virologiques utilisées [8–24]. Pour le CMV, il existe différentes méthodes diagnostiques : les cultures virales, l'antigénémie pp65 et la *polymerase chain reaction* (PCR). Les cultures ont une sensibilité faible et sont des techniques chronophages souvent délaissées pour les autres modalités, l'antigénémie et la PCR qui sont très sensibles et quantitatives [25]. Les études prospectives les plus récentes ayant utilisé ces techniques de manière hebdomadaire ont retrouvé une prévalence de réactivation à CMV entre 15 et 30 %, selon que l'on considérait uniquement les patients séropositifs pour le CMV à l'admission ou les patients les plus graves. Presque toutes les études réalisées (Tableau 1) ont retrouvé une association entre une infection/réactivation à CMV et une augmentation de la durée de ventilation mécanique (VM), de la durée du séjour en réanimation, du taux d'infections nosocomiales (en particulier de pneumonies

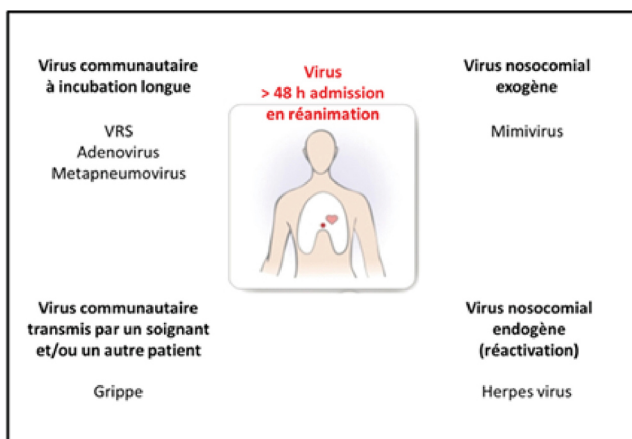


Fig. 1 Quels virus « nosocomiaux » en réanimation ?

Tableau 1 Synthèse des études cliniques relatives aux infections à cytomegalovirus chez les patients admis en réanimation et non immunodéprimés							
Auteurs, année	Population/ dessin	Critères d'inclusion	n patients	Méthode(s) diagnostique(s)/tissu(s) et rythme de prélèvements	Prévalence du CMV	Morbidité CMV + > CMV-	Mortalité CMV + > CMV-
Domart et al., 1990 [8]	MED-CHIR Rétrospectif	Médiastinite postchirurgie cardiaque	115	Culture sang + urine	29 (25 %)	DH ^a	55 vs 37 %
Papazian et al., 1996 [9]	MED-CHIR Prospectif	PAVM sans documentation	86	Biopsie pulmonaire	25 (29 %)	ND	ND
Stephan et al., 1996 [10]	MED-CHIR Prospectif	Ventilation mécanique IgG CMV+	23	Culture + PCR sang ± LBA	0 (0 %)	ND	ND
Kutza et al., 1998 [11]	CHIR Prospectif	Sepsis	34	Ag + PCR sang 2/sem	11 (32 %)	ND	64 vs 74 %
Cook et al., 1998 [12]	CHIR Rétrospectif	Sepsis sans documentation	142	Culture sang + Aspi + LBA	12 (8 %)	DSR	66 vs 35 % ^a
Heininger et al., 2001 [13]	CHIR Prospectif	SAPS II > 40 IgG CMV+	56	PCR + culture sang + Aspi 1/sem	20 (35 %)	DSR ^a	55 vs 36 %
Desachy et al., 2001 [14]	MED-CHIR Prospectif	± SDMV	96	Ag + PCR sang	1 (1 %)	ND	ND
Razonable et al., 2002 [15]	MED-CHIR Prospectif		120	PCR sang	1 (1 %)	ND	ND
Jaber et al., 2005 [16]	MED-CHIR Rétrospectif	Fièvre > 72 heures sans documentation	237	Ag	40 (17 %)	DSR ^a ; DVM ^a TIN ^a	50 vs 28 % ^a
Cook et al., 2003 [17]	CHIR Prospectif	DSR ≥ 5 jours	104	Culture sang + Aspi 1/sem	10 (10 %)	DSR ^a	50 vs 26,6 %
von Müller et al., 2006 [18]	CHIR Prospectif	Choc septique DSR > 7 jours	25	Ag + culture sang/Aspi/urine 2/sem pdt 1 sem puis 1/sem	8 (32 %)	DSR ^a	63 vs 35 %
Limaye et al., 2008 [19]	MED-CHIR- BRU Prospectif	Brûlures > 40 % SC ; sepsis ; trauma ISS > 15 ; IDM aigu	120	PCR sang 2/sem	39 (33 %)	DH ^a	j30 ^a
Ziemann et al., 2008 [20]	CHIR Rétrospectif	DSR > 14 jours	99	PCR sang Prélèvement aléatoire	35 (35 %)	DSR ^a	28,6 vs 10,9 % ^a
Chiche et al., 2009 [21]	MED Prospectif	DVM ≥ 2 jours	242	Ag ± culture LBA 1/sem	39 (16 %)	DSR ^a ; DVM ^a TIN ^a	54 vs 37 % ^b
Bordes et al., 2011 [22]	BRU Prospectif	Brûlures > 15 % SC	21	PCR sang 1 à 2/sem	15 (71 %)	DSR DVM	33 vs 20 %
Heininger et al., 2011 [23]	MED-CHIR Prospectif	Sepsis sévère	86	Culture Aspi + PCR sang + Aspi 2 fois/sem	35 (40,7 %)	DSR ^a DVM 22 vs 7,5 jours ^a	37 vs 33 %
Walton et al., 2014 [24]	MED-CHIR Prospectif	Sepsis	356	PCR sang 2 à 3 fois/sem	86 (24,2 %)	DSR ^a TIN ^a	j90 ^a

^a Résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$).

^b Résultats non significatifs, mais certains patients CMV+ ont reçu un traitement antiviral.

Ag : antigénémie pp65 ; Aspi : aspiration bronchique ; BRU : brûlés ; CHIR : chirurgical ; DH : durée d'hospitalisation ; DSR : durée de séjour en réanimation ; DVM : durée de ventilation mécanique ; LBA : lavage bronchoalvéolaire ; MED : médical ; PCR : *polymerase chain reaction* ; ND : non disponible ; SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale ; SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II ; SC : surface cutanée ; TIN : taux d'infection nosocomiale.

acquises sous ventilation mécanique [PAVM]) et pour certaines de la mortalité.

La prévalence d'HSV en réanimation est à peu près du même ordre (42/201, soit 20 % dans la série de Luyt et al. [6]). Les données disponibles concernant les infections à HSV sont un peu moins homogènes, y compris avec certains travaux montrant des résultats différents entre HSV et CMV au sein de la même population de réanimation. Cook et al. ont rapporté une prévalence endémique (22–49 %) des virus herpès chez des patients chirurgicaux [12]. Dans cette étude, les patients HSV+CMV–, présentent une morbidité comparable aux patients HSV–CMV– contrastant avec l'augmentation de la durée de VM et du séjour en réanimation des patients CMV+HSV–. La même discordance est retrouvée dans des travaux récents de Walton et al. [24] et de Scheithauer et al. [26] qui ne retrouvent pas non plus d'impact sur la morbidité d'HSV. Par contre, dans les travaux de Tuxen et al. [27], de De Vos et al. [28], de Linszen et al. [29] et de Luyt et al. [6], les patients avec trachéobronchite herpétique présentaient des durées de ventilation et de séjour plus élevées. Luyt et al. ont aussi rapporté une augmentation modeste du nombre d'épisodes de PAVM chez les patients HSV+ [6].

Données physiopathologiques : quels patients ?

Le poumon est considéré comme le site principal de latence du CMV [30], et il est donc logique que les réactivations soient le plus souvent documentées au niveau pulmonaire bien que des patients de réanimation puissent aussi présenter d'autres manifestations (ex. : colites, hépatites, syndrome d'activation macrophagique...). Concernant l'HSV, il est retrouvé chez 20 à 50 % des patients ventilés au niveau pharyngé [31]. Dans l'étude de Luyt et al., 109 des 201 patients ventilés depuis au moins cinq jours avaient de l'HSV au niveau pharyngé, soit 54 % [6]. La réactivation HSV était symptomatique chez 44 % de ces patients avec ulcérations herpétiques labiales ou gingivostomatite. La présence d'HSV dans le pharynx était un facteur de risque pour le développement d'une infection à HSV dans les voies respiratoires inférieures, suggérant une contamination descendante des voies aériennes à partir de l'oropharynx plutôt qu'une réactivation locale comme dans le cas du CMV.

L'identification de facteurs de risque de développer une infection à virus herpès en réanimation est complexe du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées. Pour le CMV, l'âge, la VM, la gravité à l'admission, l'utilisation de corticoïdes ou l'admission pour sepsis ont été identifiés dans certaines études comme des facteurs de risque potentiels [4]. von Müller et al. ont rapporté jusqu'à un tiers des patients atteints de choc septique pouvant développer une infection à CMV [18]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la propension des patients septiques à développer

une infection à CMV. Le rôle du *Tumor necrosis factor* (TNF- α), produit en quantité très importante lors d'un sepsis sévère, a été retrouvé dans un modèle murin [32]. Le TNF- α peut induire directement l'expression du gène précoce du CMV in vitro [33]. Toutefois, les taux de TNF plasmatiques à l'admission n'étaient pas différents entre des patients avec ou sans réactivation CMV suggérant d'autres mécanismes impliqués dans la réactivation virale. Les patients de réanimation les plus graves développent des anomalies profondes de leur système immunitaire regroupées sous le terme d'immunoparalysie. L'immunité cellulaire T et NK est fortement impliquée dans le contrôle de la réplication du CMV [34,35]. Des travaux récents ont identifié un rôle possible d'un déficit de production d'INF- γ par les lymphocytes NK comme favorisant la réactivation à CMV en contexte de lymphopénie T [36–38].

Données thérapeutiques : la preuve de causalité ?

À ce jour, une seule étude prospective a été conduite par Tuxen et al. pour tester l'utilisation des antiviraux chez les patients atteints de SDRA [39]. Quarante-cinq patients atteints de SDRA ont été randomisés en double insu entre un traitement prophylactique à base d'aciclovir par voie intraveineuse ou le placebo. Malgré une prévention effective de la réactivation d'HSV dans le bras aciclovir, aucune amélioration des paramètres respiratoires, de la durée de VM ou de mortalité n'étaient observées. Concernant le CMV, l'utilisation d'une prophylaxie par ganciclovir dans un modèle murin de réactivation post-sepsis du CMV montrait un impact favorable de la prévention de la réactivation sur la fibrose pulmonaire observée chez les animaux témoins [40]. Le traitement des patients de réanimation non immunodéprimés au sens « conventionnel » du terme est actuellement le sujet d'un débat. Il met en effet en balance les bénéfices potentiels (mais non confirmés jusqu'à aujourd'hui) du traitement d'une pathologie qui semble affecter péjorativement le pronostic des patients, avec les effets secondaires des molécules utilisées. Plusieurs études permettront peut-être à l'avenir de préciser l'intérêt de ce traitement et de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement prophylactique ou préemptif par ganciclovir ou aciclovir (Tableau 2). Aucun doute que les résultats de ces travaux vont contribuer à déterminer si les virus herpès sont responsables d'une augmentation de la morbidité observée chez les patients infectés par ces virus. La seule étude randomisée contrôlée actuellement en cours évaluant directement l'impact du traitement des réactivations à HSV et CMV sur le pronostic des patients de réanimation non immunodéprimés est l'étude PTH (*Preemptive Treatment for Herpesviridae*).

Dans l'attente des résultats de ces études, l'initiation d'un traitement antiviral curatif (Tableau 3) peut être discutée chez les patients ventilés, au cours de la deuxième–troisième

Tableau 2 Études en cours évaluant l'intérêt d'un traitement des infections à virus herpès chez les patients immunocompétents en réanimation				
Nom des études	Clinical trial ID	Population	Intervention	Critère de jugement principal
PTH : <i>Preemptive Treatment for Herpesviridae</i>	NCT02152358	VM > 96 heures PCR CMV ou HSV positive	Ganciclovir ou aciclovir vs placebo	Durée de la VM
CCCC : <i>Cytomegalovirus Control in Critical Care</i>	NCT01503918	VM > 24 heures Séropositivité pour le CMV	Ganciclovir vs aciclovir vs placebo	Délai de réactivation du CMV
GRAIL <i>Study of Ganciclovir/Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Acute Injury of the Lung and Respiratory Failure</i>	NCT01335932	VM Séropositivité pour le CMV Défaillance respiratoire chez des patients admis pour sepsis ou traumatisme	Ganciclovir vs placebo	Taux d'IL-6 sérique à j14

CMV : cytomégalovirus ; HSV : virus de l'herpès simplex ; IL-6 : interleukine 6 ; VM : ventilation mécanique.

semaine de ventilation mécanique (VM) et présentant un tableau pouvant associer :

- une dégradation respiratoire ou un tableau de SDRA persistant ;
- une fièvre inexpliquée ;
- des manifestations extrapulmonaires évocatrices de maladie à CMV (hépatite, œsophagite, entérocologie, manifestations hématologiques avec cytopénies) ;
- un aspect de trachéobronchite herpétique visualisé en endoscopie ;
- une antigénémie pp65 positive ou une PCR sanguine et/ou dans le lavage bronchoalvéolaire positive.

L'initiation d'un tel traitement est bien sûr facilitée par la documentation histologique d'une pneumonie virale et semble raisonnable en l'absence de possibilité d'obtention d'une histologie avant l'initiation d'une corticothérapie en cas de suspicion de fibrose postagressive. Les antiviraux utilisés en première intention sont l'aciclovir pour les réactivations herpétiques et le ganciclovir pour les réactivations à CMV ou associant le CMV et l'HSV. La durée du traitement habituelle est de 14 à 21 jours. La surveillance du traitement sera guidée par la connaissance des effets secondaires de ces molécules en particulier rénales pour l'aciclovir et hématologiques pour le ganciclovir. Il existe des alternatives à ces molécules en cas d'effets secondaires ou d'échec clinique du traitement (Tableau 3).

Autres virus nosocomiaux

Une étude récente a suggéré que mimivirus pourrait être un agent de pneumonie, surtout chez le malade de réanimation sous VM. Vincent et al. ont conduit une étude de cohorte

appariée chez 55 patients avec une sérologie positive pour mimivirus et 55 patients séronégatifs [41]. Les patients séropositifs pour mimivirus présentaient des durées de VM et de séjour en réanimation plus importantes. D'autres études ont rapporté des résultats discordants [42–44]. Le rôle de mimivirus ou d'autres virus de la même famille comme un agent de pneumonie nosocomiale reste donc à démontrer. De la même façon, dans une étude très récente, Walton et al. rapportent l'identification d'un ou plusieurs virus, dont des virus herpès, mais aussi des polyomavirus, et l'annevirus TTV [24].

Conclusion

Avec les nouvelles techniques diagnostiques virologiques, les réanimateurs peuvent réaliser en temps réel de véritables cartographies des virus présents chez leurs patients au niveau pulmonaire ou sérique notamment. Ces virus, dont certains sont la conséquence d'une réactivation, sont au minimum un moyen indirect d'évaluer la sévérité de l'état d'immunodépression acquise chez ces patients au cours de leur séjour en réanimation. La pathogénicité suspectée de certains de ces virus, notamment le CMV, devrait être confirmée ou non par les résultats de plusieurs essais en cours testant des traitements antiviraux prophylactiques ou préemptifs. En attendant ces résultats, seul un traitement antiviral curatif peut être proposé au cas par cas dans certaines situations bien précises après une évaluation de la balance bénéfique/risque. Une meilleure compréhension du dysfonctionnement immunitaire des patients de réanimation devrait ouvrir la voie à la combinaison d'antiviraux, éventuellement de nouvelle génération, à une immunothérapie plus ou moins ciblée [45].

Tableau 3 Principales molécules utilisées dans le traitement des infections à virus herpès en réanimation						
DCI de la molécule	Nom commercial	Spectre d'activité	Posologie usuelle et durée	Adaptation posologique en cas d'épuration extrarénale^a	Effets secondaires	Dosage plasmatique disponible
Aciclovir	Zovirax [®]	HSV1/HSV2/ VZV	5 mg/kg par 8 heures 14–21 jours	5 mg/kg par 12 heures ^a (voire 5 mg/kg par 24 heures si ClCr estimée < 25 ml/min)	Insuffisance rénale Cytolyse hépatique Hyperbilirubinémie Éruption cutanée	Oui
Ganciclovir	Cymévan [®]	CMV/HSV1/ HSV2/VZV	5 mg/kg par 12 heures 14–21 jours	2,5 mg/kg par 12 heures	Leuconutropénie, thrombopénie, anémie Coma, convulsions, tremblements Cytolyse hépatique, hyperbilirubinémie Éruption cutanée Insuffisance rénale	Oui
Foscarnet	Foscavir [®]	CMV/HSV1/ HSV2/VZV	Traitement d'attaque : 60 mg/kg par 8 heures Traitement d'entretien : 90–120 mg/kg par jour Hydratation associée	35 mg/kg par 8 heures (traitement d'attaque)	Insuffisance rénale Hypocalcémie Paresthésies Nausées, vomissements Pancréatite	Non
Cidofovir	Vistide [®]	CMV	Traitement d'attaque : 5 mg/kg par semaine pendant 2 semaines Traitement d'entretien : 2 semaines après l'induction, 5 mg/kg par semaine 1 fois toutes les 2 semaines	Contre-indication	Insuffisance rénale Fièvre, asthénie Nausées, vomissements Éruption cutanée	Lyon, Paris

^a Indications posologiques en cas d'épuration extrarénale continue avec une clairance de la créatinine estimée à 30 ml/min. Se référer au Vidal pour des adaptations posologiques précises adaptées à la clairance de la créatinine calculée.
ClCr : clairance de la créatinine ; CMV : cytomegalovirus ; HSV 1 : virus de l'herpès simplex 1 ; HSV 2 : virus de l'herpès simplex 2 ; VZV : varicelle-zona virus.

Liens d'intérêts : G. Thomas, S. Hraiech, L. Chiche, L. Papazian et J.-M. Forel déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Cassir N, Hraiech S, Nougairede A, et al (2014) Outbreak of adenovirus type 1 severe pneumonia in a French intensive care unit, september–october 2012. *Euro Surveill* 19:39
- Huttunen R, Syrjänen J (2014) Healthcare workers as vectors of infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33: 1477–88
- Kim YJ, Boeckh M, Englund JA (2007) Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med* 28:222–42
- Kalil AC, Florescu DF (2009) Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 37:2350–8

5. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al (2007) A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 35:755–62
6. Luyt CE, Combes A, Deback C, et al (2007) Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 175:935–42
7. Gandhi MK, Khanna R (2004) Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 4:725–38
8. Domart Y, Trouillet JL, Fagon JY, et al (1990) Incidence and morbidity of cytomegalovirus infection in patients with mediastinitis following cardiac surgery. *Chest* 97:18–22
9. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, et al (1996) Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84:280–7
10. Stéphan F, Méharzi D, Ricci S, et al (1996) Evaluation by polymerase chain reaction of cytomegalovirus reactivation in intensive care patients under mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 22:1244–9
11. Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, et al (1998) High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. *Clin Infect Dis* 26:1076–82
12. Cook CH, Yenchar JK, Kraner TO, et al (1998) Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 176:357–60
13. Heininger A, Jahn G, Engel C, et al (2001) Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 29:541–7
14. Desachy A, Ranger-Rogez S, François B, et al (2001) Reactivation of human herpesvirus type 6 in multiple organ failure syndrome. *Clin Infect Dis* 32:197–203
15. Razonable RR, Fanning C, Brown RA, et al (2002) Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant a occurs in critically ill immunocompetent hosts. *J Infect Dis* 185:110–3
16. Jaber S, Chanques G, Borry J, et al (2005) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 127:233–41
17. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, et al (2003) Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 31:1923–9
18. von Müller L, Klemm A, Weiss M, et al (2006) Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis* 12:1517–22
19. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 300:413–22
20. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al (2008) Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 36:3145–50
21. Chiche L, Forel JM, Roch A, et al (2009) Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 37:1850–7
22. Bordes J, Maslin J, Prunet B, et al (2011) Cytomegalovirus infection in severe burn patients monitoring by real-time polymerase chain reaction: a prospective study. *Burns* 37:434–9
23. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, et al (2011) Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care* 15:R77
24. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al (2014) Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One* 9:e98819
25. Boeckh M, Boivin G (1998) Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 11:533–54
26. Scheithauer S, Manemann AK, Krüger S, et al (2010) Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection* 38:401–5
27. Tuxen DV, Cade JF, McDonald MI, et al (1982) Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 126:416–9
28. De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A, et al (2009) Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 15:358–63
29. Linszen CF, Jacobs JA, Stelma FF, et al (2008) Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:2202–9
30. Balthesen M, Messerle M, Reddehase MJ (1993) Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. *J Virol* 67:5360–6
31. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, et al (2003) Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 362:1536–41
32. Cook CH, Trgovcich J, Zimmerman PD, et al (2006) Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor alpha, or interleukin-1beta triggers reactivation of latent cytomegalovirus in immunocompetent mice. *J Virol* 80:9151–8
33. Döcke WD, Prösch S, Fietze E, et al (1994) Cytomegalovirus reactivation and tumor necrosis factor. *Lancet* 343:268–9
34. Arase H, Mocarski ES, Campbell AE, et al (2002) Direct recognition of cytomegalovirus by activating and inhibitory NK cell receptors. *Science* 296:1323
35. López-Botet M, Muntasell A, Vilches C (2014) The CD94/NKG2C+ NK-cell subset on the edge of innate and adaptive immunity to human cytomegalovirus infection. *Semin Immunol* 26:145–51
36. Von Muller L, Klemm A, Durmus N, et al (2007) Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *J Infect Dis* 196:1288–95
37. Chilet M, Aguilar G, Benet I, et al (2010) Virological and immunological features of active cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in a surgical and trauma intensive care unit. *J Med Virol* 82:1384–91
38. Chiche L, Forel JM, Thomas G, et al (2012) Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients. *Crit Care Med* 40:3162–9
39. Tuxen DV, Wilson JW, Cade JF (1987) Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 136:402–5
40. Forster MR, Trgovcich J, Zimmerman P, et al (2010) Antiviral prevention of sepsis induced cytomegalovirus reactivation in immunocompetent mice. *Antiviral Res* 85:496–503
41. Vincent A, La Scola B, Forel JM, et al (2009) Clinical significance of a positive serology for mimivirus in patients presenting a suspicion of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 37:111–8
42. Bousbia S, Papazian L, Saux P, et al (2013) Serologic prevalence of amoeba-associated microorganisms in intensive care unit pneumonia patients. *PLoS One* 8:e58111
43. Dare RK, Chittaganpitch M, Erdman DD (2008) Screening pneumonia patients for mimivirus. *Emerg Infect Dis* 14:465–7
44. Vanspauwen MJ, Schnabel RM, Bruggeman CA, et al (2013) Mimivirus is not a frequent cause of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *J Med Virol* 85:1836–41
45. Ponroy N, Taveira A, Mueller NJ, et al (2014) Statins demonstrate a broad anti-cytomegalovirus activity in vitro in ganciclovir-susceptible and resistant strains. *J Med Virol* 87:141–53