

Pneumonies virales acquises sous ventilation mécanique

Ventilator-associated viral pneumonia

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

Reçu le 10 février 2011 ; accepté le 21 février 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les infections virales, notamment des voies respiratoires, ne sont pas rares chez les patients non immunodéprimés admis en réanimation. Des tests virologiques comme la *polymerase chain reaction* (PCR) sont largement disponibles et permettent un diagnostic rapide et efficace. Les Herpesviridae (herpès simplex virus et cytomégalovirus [CMV]) sont les virus les plus fréquemment détectés chez ces patients en réanimation. Cependant, une relation de causalité entre la détection de ces virus et leur éventuel impact en termes de morbidité restent controversés, avec un niveau de preuve variable en fonction des virus. Dans cette revue, nous détaillons les arguments en faveur du rôle de ces virus comme agents responsables de pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (VM) chez le patient non immunodéprimé. Nous discutons aussi des pistes physiopathologiques quant à la survenue de ces infections virales, ainsi que de la place d'un éventuel traitement antiviral. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés Virus · Cytomégalovirus · Pneumonie · Ventilation mécanique · Réanimation

Abstract Viral infections (especially respiratory infections) are not rare in critically ill non-immunocompromised patients. Efficient and rapid virologic diagnosis tests such as *polymerase chain reaction* (PCR) are now widely available. Herpesviridae (herpes simplex virus and cytomegalovirus) are the most frequent viruses detected among non-immunocompromised patients admitted to the intensive care unit (ICU). However, causal relationships between detected viruses and outcomes are still debated, with a variable level of demonstration among the different viruses. The aim of this review was to assess the role of viruses in

causing mechanical ventilation-acquired pneumonias in non-immunocompromised ICU adult patients. We also discuss the possible physiopathology of these viral infections, as well as the opportunity for therapeutic interventions. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

Keywords Virus · Cytomegalovirus · Herpes simplex virus · Pneumonia · Mechanical Ventilation · Intensive care unit

Introduction

En dehors du contexte de l'immunodépression (transplantation, sida), la recherche de virus n'est pas souvent effectuée chez le patient de réanimation sous ventilation mécanique (VM). Pourtant, les progrès effectués dans la détection de ces pathogènes ont permis de mieux évaluer l'impact des virus chez ces patients [1]. Certes, les virus peuvent être responsables de tableaux infectieux sévères accompagnés d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) conduisant le patient en réanimation ; il s'agit alors d'infections virales « communautaires » comme celles causées par le virus de la grippe [2]. Mais certains virus peuvent également se manifester chez le patient déjà admis en réanimation et sous VM ; on parlera alors d'infections virales « nosocomiales », essentiellement respiratoires (Tableau 1).

Dans cette mise au point, nous tenterons de faire l'état des connaissances sur les infections virales « nosocomiales » survenant chez l'adulte sous VM considéré comme immunocompétent à son admission.

Quels virus en réanimation ?

Virus « communautaires »

Les virus respiratoires « communautaires » pouvant être responsables de SDRA chez l'immunocompétent (et a fortiori sur un terrain cardiopulmonaire altéré) n'ont été que rarement incriminés en tant qu'agents nosocomiaux chez les

L. Chiche · G. Thomas · J.-M. Forel · L. Papazian (✉)
Service de réanimation-médicale, URMITE CNRS-UMR 6236,
CHU Nord, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille,
université Aix-Marseille-II, Chemin-des-Bourelly,
F-13015 Marseille cedex 20, Marseille, France
e-mail : laurent.papazian@ap-hm.fr

Tableau 1 Virus identifiés chez les patients ventilés		
Virus	Endogène	Exogène
Communautaire	HSV, CMV	Influenza, parainfluenza, adénovirus, rhinovirus, virus respiratoire syncytial (VRS) coronavirus, méta-pneumovirus
Nosocomial	HSV, CMV	<i>Mimivirus</i> CMV (transfusion) H1N1 (pandémie)

patients ventilés. Concernant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), Daubin et al. n'ont identifié ce type de virus (grippe et entérovirus) que chez deux des 39 patients suspects de PAVM, et dans ces deux cas, une bactérie était également identifiée dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) [3]. De la même façon, Luyt et al. ne retrouvait ces virus que chez seulement 11 des 201 patients ayant bénéficié de recherche par PCR sur LBA [4].

Gardons cependant à l'esprit qu'une situation pandémique pourrait, au moins en théorie, modifier cette faible incidence. En effet, les personnels de réanimation étant à haut risque de contracter l'infection dans une telle situation du fait du flux massif de patients infectés, le risque de transmission nosocomiale aux patients ventilés serait alors significativement accru.

Virus « nosocomiaux »

La PAVM est la plus fréquente des infections nosocomiales survenant chez un patient ventilé, et elle est le plus souvent attribuée à des agents bactériens. Cependant, le fait que dans un nombre important de PAVM l'agent causal ne soit pas identifié peut suggérer le rôle dans certaines de ces PAVM de virus, qui ne sont pas recherchés de manière systématique. En 1996, l'existence de véritables pneumonies à cytomégalovirus (CMV) a été montrée chez 25 des 86 patients immunocompétents qui avaient bénéficié d'une histologie pulmonaire [5]. Par ailleurs, dans un autre travail utilisant une technique de *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) multiplex très sensible chez des patients présentant des pneumonies sévères, un virus respiratoire était détecté dans un tiers des LBA, et dans presque deux tiers des LBA dans lesquels aucun agent bactérien n'avait été identifié [6].

De nouveaux agents pathogènes (dont des virus) identifiés plus récemment ont aussi fait l'objet de travaux chez les patients de réanimation [7,8]. Vincent et al. ont montré

que les patients présentant une sérologie positive pour le *mimivirus* présentaient des durées de VM et de séjour en réanimation plus élevées que des patients témoins appariés, suggérant que ce virus puisse être également un agent de PAVM [8]. Finalement, ce sont les herpèsvirus (herpès simplex virus [HSV] et CMV) qui ont été les plus fréquemment identifiés chez le patient ventilé [9–11]. Pour le CMV, la plupart des adultes ont déjà rencontré le virus avec une séroprévalence avoisinant les 70 à 80 % dans les pays industrialisés [12]. C'est donc la réactivation virale endogène qui est retenue comme principal mécanisme de ces infections nosocomiales particulières. La déleucocytation systématique des culots globulaires en France réduit de plus la possibilité d'une transmission exogène. Après la primo-infection, le plus souvent dans l'enfance, le virus reste à l'état latent de façon durable au sein de certaines cellules du système immunitaire (monocytes et macrophages notamment). À l'occasion d'une dysfonction de l'immunité cellulaire, le CMV peut se réactiver causant une récurrence de l'infection de nature endogène. Ce phénomène de latence-réactivation est également observé pour l'HSV qui a été retrouvé dans le travail de Luyt et al., chez plus de la moitié des patients non immunodéprimés et ventilés au moins cinq jours avec une expression clinique (ulcérations muqueuses) pour 44 % d'entre eux [9].

Comment dépister les virus en réanimation ?

Les méthodes de dépistage des virus sont variées et cela explique en partie les difficultés rencontrées lors de comparaisons entre les différents travaux réalisés en réanimation [13]. Les techniques de RT-PCR, rapides et spécifiques, ont souvent remplacé cultures classiques et sérologies. Elles peuvent être réalisées dans le sang ou le LBA. De plus, les PCR multiplex permettent avec très peu de matériel de rechercher simultanément plusieurs virus.

Dans le cas particulier du CMV, des alternatives à la PCR comme l'antigénémie sur leucocytes circulants et la culture rapide dans le LBA, bien que moins récentes, gardent un certain intérêt notamment en termes de disponibilité et de reproductibilité [10,14]. Ces techniques d'identification, utilisées seules ou de manière combinée, ont permis d'estimer l'incidence du CMV en réanimation [15,16]. Celle-ci dépend cependant de plusieurs paramètres, expliquant des chiffres hétérogènes (de 0 plus de 30 %) retrouvés par plusieurs équipes. Elle dépend en premier lieu de la population étudiée. Les patients hospitalisés pour un état septique sévère, ceux ayant un statut séropositif pour le CMV à l'admission (patients ayant déjà fait la primo-infection) ou encore ceux ayant reçu une corticothérapie juste avant l'admission ont un risque accru de présenter une réactivation à CMV durant leur séjour en réanimation [10,11,14–16]. Par contre, les

populations de réanimation de type chirurgicales, médicales ou mixtes sont à peu près également concernées. L'incidence dépend aussi de la méthode de dépistage du CMV utilisée avec des résultats très différents selon que l'on utilise une méthode très sensible et précoce comme la PCR ou l'antigénémie dans le sang, la culture rapide dans les sécrétions respiratoires, ou la présence d'un effet cytopathogène dans le LBA ou la biopsie pulmonaire. De plus, certaines études ont combiné plusieurs méthodes de dépistage (sérologie, antigénémie, culture bronchique), potentialisant ainsi les chances de diagnostiquer une réactivation [10]. Enfin, l'incidence dépend du moment auquel ce dépistage est entrepris. En effet, les études qui se sont limitées à une évaluation au cours de la première semaine ont manqué ces réactivations qui surviennent plus volontiers dans les deux à trois semaines après l'admission. Finalement, et en accord avec les résultats d'autres équipes, les infections à CMV concernent dans notre expérience près d'un patient sur six, et ce, en considérant l'ensemble des patients admis dans l'unité qui ont été dépistés par des antigénémies hebdomadaires jusqu'à la sortie de réanimation ou au décès [10]. Cette incidence peut doubler lorsque l'on s'intéresse seulement aux patients les plus graves (score IGSII > 30 ou restant au moins cinq jours en réanimation).

Concernant HSV, Luyt et al. ont identifié à partir d'une cohorte de 201 patients ventilés, 42 cas de bronchopneumonie à HSV [9]. HSV était identifié de façon concomitante sur le LBA (par PCR et/ou culture) et les biopsies bronchiques chez dix de ces patients.

Faut-il les dépister, les traiter ?

L'incidence non négligeable de certains herpèsvirus en réanimation a logiquement conduit à se poser la question de la réelle pathogénicité de ces derniers. En effet, la détection d'un virus ne signifie pas « infection virale », et la présentation clinique de ces infections (essentiellement des pneumonies) n'est absolument pas spécifique.

Pour HSV, le travail de Cook et al. mené chez des patients de réanimation chirurgicale ne retrouvait pas d'impact de cette infection sur la morbidité des patients (contrairement aux patients infectés par le CMV) [17]. Dans le travail de Luyt et al., les patients présentant une infection à HSV avaient des durées de VM et d'hospitalisation en réanimation plus élevées, mais pas d'impact sur la mortalité [9]. L'identification du virus HSV dans le LBA de patients ventilés pourrait correspondre aussi bien à une contamination à partir de la bouche ou de la gorge, à une réactivation du virus localisé au niveau trachéobronchique sans atteinte du parenchyme pulmonaire, ou enfin dans certains cas à une véritable pneumonie virale. Notons qu'une étude randomisée menée chez 55 patients présentant un SDRA et testant l'effet d'un

traitement prophylactique par aciclovir a certes permis une bonne prévention des réactivations herpétiques, mais n'a montré aucune réduction de la morbidité dans le groupe traité [18].

Dans le cas du CMV, de nombreux arguments plaident en faveur de sa pathogénicité. En effet, à partir de biopsies pulmonaires chirurgicales réalisées chez 86 patients présentant une détresse respiratoire inexplicée (non expliquée par les investigations microbiologiques usuelles dont un LBA), 25 présentaient des signes histologiques compatibles avec une infection pulmonaire à CMV [5]. La même équipe a également retrouvé les mêmes signes histologiques chez 30 des 100 patients ayant bénéficié d'une biopsie pulmonaire dans le cadre de l'évaluation d'un SDRA ne montrant pas d'amélioration (à titre comparatif, dans cette série, seuls trois patients présentaient une atteinte pulmonaire liée à HSV) [19]. Pour autant, ce travail histologique ne permet pas de conclure que la découverte d'une réactivation à CMV par PCR ou antigénémie chez des patients de réanimation soit synonyme de maladie à CMV. D'ailleurs, un certain nombre de ces réactivations guérissent sans aucun traitement antiviral, suggérant que le CMV ne soit chez ces patients qu'un marqueur de gravité indirect, reflet de l'intensité de l'immunodépression acquise en réanimation, et donc non directement pathogène.

La réponse quant à la question de la pathogénicité du CMV est probablement à mi-chemin [20]. De plus, pour complexifier les choses, le CMV pourrait avoir, comme cela a été documenté dans le domaine de la transplantation, de nombreux effets « indirects » (profibrosant, immunosupresseur) pouvant s'avérer plus importants que les effets « directs » de la seule infection virale. Ces effets « indirects » pourraient entre autres expliquer en partie l'excès d'infections nosocomiales bactériennes et fongiques chez les patients ayant présenté une réactivation à CMV. Grâce au modèle murin utilisé par Cook et al., certains de ces effets sont mieux appréhendés [21]. Après induction d'une sepsis (par ligature-ponction cœcale), des souris préinfectées par le CMV présentent certes une réactivation du CMV au niveau pulmonaire, mais également une fibrose importante.

Finalement, dans plusieurs des travaux menés en réanimation [10,11], les patients atteints d'infection à CMV ont une morbidité (durée de VM et durée de séjour en réanimation) et/ou une mortalité plus élevées que les autres patients, indépendamment des autres facteurs pronostiques [15,16]. Bien sûr, seul un essai thérapeutique testant l'impact d'un antiviral (versus placebo) chez les patients admis en réanimation apporterait la preuve irréfutable de la pathogénicité du CMV chez ces patients non antérieurement immunodéprimés. Un traitement prophylactique par ganciclovir dans le modèle murin précité a cependant permis de prévenir la réactivation du CMV mais également l'état pro-inflammatoire (taux de TNF α) et la fibrose pulmonaire associés [21,22].

En pratique clinique, une fois détectée, l'infection par un Herpesviridae pose le problème de l'instauration d'un traitement antiviral au réanimateur. Ce traitement comporte un certain nombre d'effets indésirables qui empêchent clairement de l'administrer en tant que prophylaxie systématique dès l'admission, alors qu'aucun travail n'a pu démontrer formellement la pathogénicité directe du virus, que beaucoup de patients guérissent spontanément, et qu'au mieux un tiers des patients seraient concernés. En dehors des cas où la biopsie pulmonaire est réalisée (il s'agit alors d'un traitement curatif), certains proposent parfois un traitement de type « préemptif », dès la positivité de marqueurs de réactivation que sont l'antigénémie, la PCR ou les cultures respiratoires (Tableau 2). Nous instaurons notamment un tel traitement si ces marqueurs sont à des valeurs élevées, et/ou augmentent lors de deux évaluations successives, et/ou en l'absence d'autres explications microbiologiques à une détresse respiratoire correctement documentée (LBA, antigénémies et sérologies larges), et/ou enfin lors de l'introduction d'une corticothérapie (dans le cadre du traitement d'un état fibrotique post-SDRA par exemple). Cette attitude n'a pas été évaluée et les résultats obtenus récemment par Forster et al. montrent clairement que, chez la souris, un traitement antiviral instauré au moment de la réactivation est en fait déjà trop tardif et bien moins efficace que la prophylaxie pour prévenir les conséquences de la réactivation CMV au niveau pulmonaire [22].

Explication immunologique des infections virales en réanimation ?

Le terme de patient « immunocompétent » est probablement assez inapproprié lorsqu'on parle de la problématique des herpesvirus, et plus particulièrement du CMV en réanimation (Fig. 1). Il fait référence à des patients qui ne sont pas antérieurement immunodéprimés. Le statut immunitaire des patients admis en réanimation a été étudié il y a plusieurs années, et de façon caricaturale mais probablement assez juste, on a pu décrire lors de leur admission un état pro-inflammatoire ou *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) comprenant une activation massive du système immunitaire (« orage cytokinique ») en réponse le plus souvent à un pathogène, suivi assez rapidement d'un état anti-inflammatoire (ou CARS), permettant en théorie un retour à l'état « basal » du système immunitaire [23]. En fait, lors du SIRS, les taux de cytokines comme le TNF α sont extrêmement élevés, on observe rapidement une lymphopénie globale sévère par apoptose notamment [24]. Or, le TNF α est considéré comme responsable d'une réactivation du CMV [25,26] et l'immunité anti-CMV qui permet d'éviter la réactivation du virus est principalement cellulaire, reposant notamment sur les lymphocytes T et les lymphocytes *natural killer* (NK) capables à la fois d'une action cyto-

Tableau 2 Modalités de traitement du CMV chez le patient immunocompétent ventilé

Molécules utilisées	Ganciclovir (Cymévan®) intraveineux
Bilan d'extension ^a	Rétinite (fond d'œil), colite (endoscopie), hépatite (bilan hépatique), syndrome d'activation macrophagique (myélogramme, triglycérides, ferritinémie)
Traitement préventif	Initiation d'une corticothérapie à l'aveugle (biopsie non réalisable) sur suspicion de fibrose post-SDRA
Traitement préemptif	Positivité Ag ^b ou PCR, et/ou cinétique ascendante (doublement sur 2 prélèvements successifs)
Traitement curatif	Pneumonie à CMV certaine (biopsie pulmonaire) ou suspectée (ECP ^c et/ou culture LBA et/ou PCR et/ou Ag en cas de négativité du reste du bilan microbiologique)

^a Ces atteintes extrapulmonaires étant très rares en dehors d'une immunodépression préalable à la réanimation, leur documentation n'est pas systématique, mais orientée par les manifestations clinicobiologiques.

^b Ag : antigénémie pp65.

^c ECP : effet cytopathogène. CMV : cytomégalovirus ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; PCR : *polymerase chain reaction* ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

toxique envers les cellules de l'organisme infectées par le virus, mais aussi d'une sécrétion de cytokines antivirales comme l'interféron gamma [27]. On peut donc suspecter que les patients de réanimation qui présentent un état d'immunodépression acquise (ou « immunoparalysie ») peuvent pour certains développer une infection par le CMV plus ou moins sévère [28]. Pour autant, deux équipes ont récemment étudié de manière plus précise le statut immunitaire des lymphocytes T spécifiques de l'immunité adaptative anti-CMV, sans mettre en évidence un déficit de ces derniers chez les patients ayant présenté une infection à CMV [29,30]. L'immunité innée anti-CMV (et les NK notamment) pourrait jouer un rôle dans cette situation particulière [31].

Par ailleurs, le CMV en lui-même est capable à son tour d'avoir un effet immunomodulateur propre en favorisant la sécrétion de certaines cytokines ; d'une part, le TNF α et le TGF β pouvant causer une activation inflammatoire pathologique au niveau tissulaire et/ou également le développement d'un état de fibrose pulmonaire comme l'en atteste le modèle murin de Cook [21], et d'autre part l'IL-10 pouvant favoriser la survenue d'infections nosocomiales par immunoparalysie.

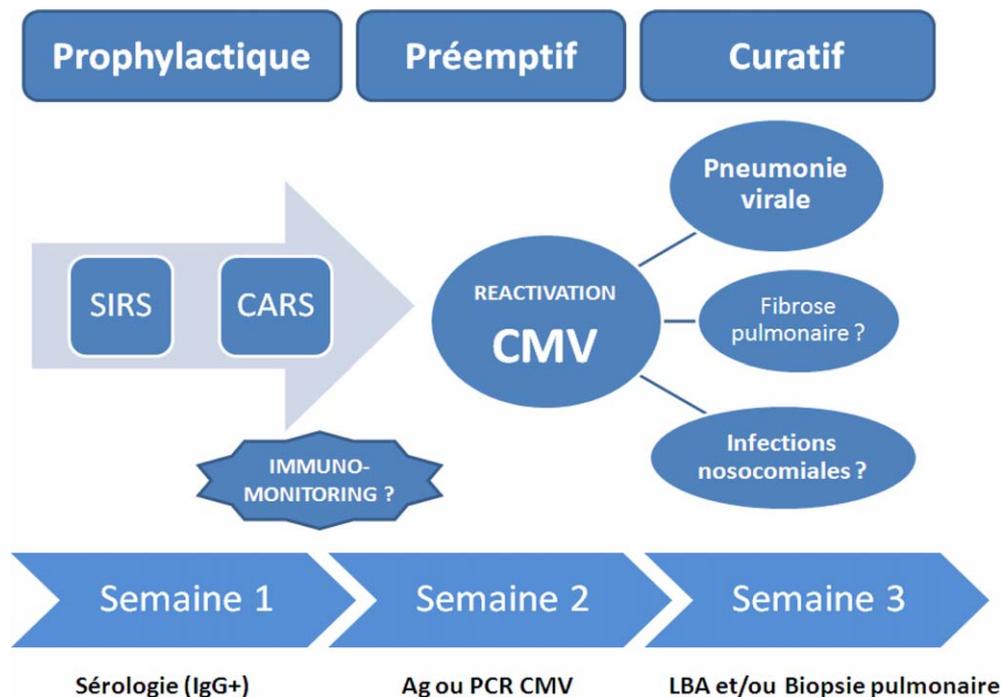


Fig. 1 Prise en charge des infections à CMV en réanimation

Semaine 1 : le statut CMV peut être déterminé à l'admission par la réalisation d'une sérologie (positivité des IgG). Un traitement antiviral prophylactique « large » ne peut être proposé avant la réalisation d'une étude contrôlée. L'identification de paramètres immunologiques définissant un groupe à « haut-risque » de réactivation pourrait permettre une prophylaxie « ciblée ». Semaine 2 : la réactivation du CMV peut être dépistée par réalisation sériée d'antigénémie ou de PCR. Un traitement préemptif peut être discuté dans certaines conditions. Semaine 3 : les conséquences de la réactivation peuvent être directes (pneumonie virale, pouvant bénéficier d'un traitement curatif), et/ou probablement indirectes (fibrose pulmonaire, infections nosocomiales). NB : la chronologie proposée est seulement indicative, mais les réactivations du CMV peuvent survenir dès la première semaine et jusqu'à plusieurs semaines après l'admission en réanimation.

CMV : cytomégalovirus ; CARS : *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* ; SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome*.

Une meilleure compréhension des anomalies immunitaires complexes qui précèdent ou suivent la réactivation du CMV chez certains patients ventilés pourrait permettre de cibler les paramètres d'*immunomonitoring* capables de nous aider à identifier précocement les patients les plus à risque de développer ultérieurement une infection à CMV. Cela pourrait permettre dans un premier temps d'évaluer l'utilisation d'une prophylaxie antivirale, proposée alors seulement à un sous-groupe de patient à haut risque de réactivation, et dans un second temps, peut-être, de choisir d'initier des interventions de type immunothérapie.

Perspectives

Les progrès de la virologie moderne offrent enfin certaines pistes explicatives quant au pronostic défavorable de certains patients de réanimation, avec l'idée qu'une thérapie antivirale pourrait éventuellement avoir un impact en termes de morbidité. L'identification de nouveaux agents viraux demande pour chacun d'entre eux la confirmation d'une réelle pathogénicité. De ce point de vue, le CMV

occupe une place tout à fait particulière, car il est présent à l'état latent chez la majorité des patients adultes admis en réanimation, et sa réactivation, facilement détectée notamment par PCR, concerne jusqu'à un tiers des patients. En attendant qu'une étude prospective testant l'intérêt d'un antiviral soit conduite, le fait d'une part que les patients de réanimation infectés par HSV ou par le CMV présentent une morbidité accrue, et d'autre part que le CMV soit histologiquement incriminé comme un agent responsable de PAVM doit à notre sens inciter les réanimateurs à une recherche virale lorsque des explorations d'une atteinte respiratoire (LBA, voire biopsie pulmonaire) sont réalisées et, dans certaines conditions, à traiter.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Chiche L, Forel JM, Papazian L (2011) The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 24:152–6

2. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, et al (2010) Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 36:1899–905
3. Daubin C, Vincent S, Vabret A, et al (2005) Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 31:1116–22
4. Luyt CE (2006) Virus diseases in ICU patients: a long time underestimated; but be aware of overestimation. *Intensive Care Med* 32:968–70
5. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, et al (1996) Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84:280–7
6. Legoff J, Guérot E, Ndjoyi-Mbiguino A, et al (2005) High prevalence of respiratory viral infections in patients hospitalized in an intensive care unit for acute respiratory infections as detected by nucleic acid-based assays. *J Clin Microbiol* 43:455–7
7. Bousbia S, Papazian L, Auffray JP, et al (2010) Tropheryma whipplei in patients with pneumonia. *Emerg Infect Dis* 16:258–63
8. 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* 7:111–8
9. 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
10. 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
11. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 300:413–22
12. Gandhi MK, Khanna R (2004) Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 4:725–38
13. Freymuth F, Vabret A, Dina J, et al (2007) Techniques actuelles de diagnostic des infections virales respiratoires en réanimation. *Réanimation* 16:200–9
14. Jaber S, Chanques G, Borry J, et al (2005) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 127:233–41
15. Osawa R, Singh N (2009) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 13:R68
16. Kalil AC, Florescu DF (2009) Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 37:2350–8
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. 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
19. 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
20. Cohen JI (2009) Cytomegalovirus in the intensive care unit: pathogen or passenger? *Crit Care Med* 37:2095–6
21. Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, et al (2006) Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med* 34:842–9
22. Forster MR, Trgovcich J, Zimmerman P, et al (2010) Antiviral prevention of sepsis induced cytomegalovirus reactivation in immunocompetent mice. *Antiviral Res* 85:496–503
23. Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Med* 24:1125
24. Hotchkiss R, Tinsley KW, Swanson P, et al (2001) Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD41 T lymphocytes in humans. *J Immunol* 166:6252
25. Döcke WD, Prösch S, Fietze E, et al (1994) Cytomegalovirus reactivation and tumor necrosis factor. *Lancet* 343:268–9
26. 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
27. Reddhase MJ (2002) Antigens and immunoevasins: opponents in cytomegalovirus immune surveillance. *Nat Rev Immunol* 2:831
28. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA (2009) The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat Med* 15:496–7
29. 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
30. Chilet M, Aguilar G, Benet I, et al (2010) Virological and immunological features of active cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed patients in a surgical and trauma intensive care unit. *J Med Virol* 82:1384–91
31. Chiche L, Forel JM, Thomas G, et al (2011) The role of Natural Killer cells in sepsis. *J Biomed Biotechnol* (underpress)