

## À PROPOS DES AUTEURS



### **Maham Bushra, M.D.**

La D<sup>re</sup> Maham Bushra est actuellement en quatrième année de résidence en gastro-entérologie à l'Université de Toronto (Toronto, Canada). Elle a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université de Toronto (2021) et a terminé sa formation de base en médecine interne à l'Université de Toronto en 2024. Au terme de sa résidence en gastro-entérologie, la D<sup>re</sup> Bushra envisage de suivre un programme de bourse de recherche clinique spécialisé en maladies inflammatoires de l'intestin.

**Affiliations de l'autrice :** *Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Réseau universitaire de santé, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada*



### **Parul Tandon, DO, Ph.D., FRCPC**

Le D<sup>r</sup> Tandon est gastro-entérologue et clinicien-chercheur au Réseau universitaire de santé (UHN) de Toronto (Ontario) et professeur adjoint à l'Université de Toronto. Il est également chercheur adjoint au centre de l'ICES. Il a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université d'État du Michigan et a effectué sa résidence en médecine interne à l'Université d'Ottawa et sa résidence en gastro-entérologie à l'Université de Toronto. Ensuite, il a accompli un programme de bourse de recherche clinique sur les maladies inflammatoires de l'intestin avancées à l'hôpital Mount Sinai de Toronto (Ontario), tout en effectuant un doctorat en épidémiologie clinique à l'Institut des politiques, de la gestion et de l'évaluation de la santé de l'Université de Toronto. Il est diplômé du programme de formation de clinicien-chercheur *Elliot Phillipson* du département de médecine de l'Université de Toronto et du programme de formation de clinicien-chercheur accrédité par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. Ses recherches portent notamment sur les soins des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) dans les minorités raciales et ethniques, y compris les immigrants qui évoluent dans de nouveaux systèmes de santé. Le D<sup>r</sup> Tandon est titulaire de la chaire *David & Elyssa Feldberg and Family* pour la recherche sur les MII à l'UHN.

**Affiliations de l'auteur :** *Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Réseau universitaire de santé, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

# Colite à cytomégalovirus dans les maladies inflammatoires de l'intestin l'éternelle controverse : ennemi ou spectateur innocent?

Maham Bushra, M.D.

Parul Tandon, DO, Ph.D., FRCPC

## Principaux points à retenir :

- La prévalence de l'infection à CMV chez les patients atteints d'une MII varie de 2 à 29 %, avec une prévalence plus élevée chez les patients atteints de CU par rapport aux patients atteints de MC.
- L'immunohistochimie et la PCR sur tissus, ou les deux, sont les tests recommandés pour diagnostiquer la colite à CMV active.
- Le CMV peut être un acteur pathogène actif dans les cas de densité élevée du CMV et d'activité intense de la maladie. Par conséquent, nous recommandons le dépistage de la colite à CMV chez les patients présentant une charge inflammatoire importante et qui ne répondent pas au traitement classique des MII.
- Les patients présentant une faible charge virale de CMV peuvent probablement être traités par un immunosuppresseur seul, tandis que les patients présentant une densité virale élevée ou une maladie médicalement réfractaire doivent être traités par des antiviraux.

## Cytomégalovirus : vue d'ensemble

Le cytomégalovirus (CMV), également dénommé *Herpesvirus-5*, est un virus à ADN (acide désoxyribonucléique) double brin et un membre de la famille des *Herpesviridae*. Sa séroprévalence mondiale est d'environ 83 %, alors qu'elle est d'environ 46 % dans la population canadienne.<sup>1</sup> La transmission du CMV peut être horizontale par contact étroit avec des liquides biologiques,<sup>2</sup> verticale de la mère au fœtus, entraînant des infections congénitales virales, ou par transplantation d'organes pleins ou de cellules souches hématopoïétiques.<sup>3,4</sup>

Le CMV pénètre et se réplique dans de nombreux types de cellules, dont les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les monocytes. L'entrée dans les cellules hôtes est médiée par les glycoprotéines de l'enveloppe virale du CMV qui interagissent avec des récepteurs situés sur la surface des cellules et permettent ainsi la pénétration du

virus par divers mécanismes en fonction du type cellulaire.<sup>5</sup> Une fois acquis, le virus persiste dans les cellules, ce qui entraîne une latence virale à vie. Chez les personnes en bonne santé, une combinaison de réponses immunitaires innées et adaptatives permet d'éviter la réactivation et la réplication du CMV.<sup>5</sup> Par conséquent, l'infection à CMV chez les personnes en bonne santé est généralement asymptomatique ou n'entraîne que des symptômes légers et spontanément résolutifs. Toutefois, des facteurs entraînant une altération du système immunitaire, tels que l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, la grossesse, la transplantation d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, le syndrome d'immunodéficience acquise, la chimiothérapie ou une septicémie grave, peuvent induire une réactivation du CMV. Dans ces états d'immunodépression, l'infection à CMV peut déclencher des maladies des organes cibles, telles qu'une colite, une œsophagite, une hépatite, une rétinite, une pneumonie, une encéphalopathie et une infection à CMV disséminée.<sup>6</sup>

La pathogénèse du CMV dans le tractus gastro-intestinal n'est pas entièrement comprise. Il est possible que l'infection à CMV dans le côlon entraîne des modifications de l'endothélium vasculaire et par conséquent des lésions ischémiques de la muqueuse colique et des ulcérations localisées.<sup>7</sup> De plus, la réplication du CMV peut perturber les jonctions serrées épithéliales et mener à la translocation des bactéries intestinales, et finalement à l'inflammation de l'intestin.<sup>8</sup>

## **Le CMV dans les maladies inflammatoires de l'intestin**

La prévalence de l'infection à CMV chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) varie de 2 à 29 %, avec une prévalence plus élevée chez les patients atteints de colite ulcéreuse (CU) par rapport à la maladie de Crohn (MC).<sup>9</sup> Chez ces personnes, l'infection à CMV peut résulter de la réactivation d'un virus latent, d'une primo-infection par un nouveau virus ou d'une réinfection par une autre souche virale.

L'implication du CMV dans les MII fait l'objet d'une controverse impliquant deux hypothèses : **1)** le CMV est un spectateur innocent qui se réactive en réponse à l'inflammation intestinale ou **2)** le CMV joue un rôle pathogène actif où la réactivation du virus entraîne l'exacerbation de la maladie et des résultats cliniques plus défavorables.

Les données à l'appui de l'hypothèse du spectateur innocent proviennent essentiellement d'études rétrospectives. Selon des études antérieures évaluant des biopsies coliques de patients présentant des exacerbations de MII, l'ADN du CMV n'a été détecté que dans 10 % de toutes les biopsies.<sup>10</sup> De plus, aucune corrélation n'a été trouvée entre la gravité des MII et les niveaux de charge virale du CMV dans la muqueuse colique.<sup>10</sup> Chez la plupart des patients positifs au CMV, le virus disparaît spontanément lors de la rémission de la MII, sans le besoin d'un traitement antiviral.<sup>10</sup> Enfin, une réactivation du CMV a été observée chez des patients atteints de CU et n'ayant jamais reçu de stéroïdes, ce qui suggère qu'une inflammation grave de la muqueuse colique pourrait elle-même déclencher une réactivation du CMV.<sup>11</sup>

Par contre, d'autres études ont associé l'infection à CMV dans les MII à des résultats cliniques plus défavorables, tels qu'une

augmentation du nombre d'hospitalisations, de la durée des séjours hospitaliers, du risque d'intervention chirurgicale, des taux de traitement de secours et de la mortalité.<sup>12,13</sup> Dans une méta-analyse récente portant sur plus de 2 000 patients atteints de CU, les facteurs de risque de réactivation du CMV comprenaient des phénotypes graves, une pancolite, un âge plus avancé et une exposition antérieure aux corticostéroïdes ou à l'azathioprine.<sup>14</sup> L'utilisation d'acide 5-aminosalicylique était le seul facteur de protection contre la réactivation du CMV.<sup>14</sup> Il est intéressant de noter que le traitement par infliximab n'a pas augmenté le taux de réactivation du CMV chez les patients atteints de CU.<sup>14</sup> Une méta-analyse ultérieure a démontré que le pronostic des patients atteints d'une MII et d'une infection à CMV concomitante était globalement plus mauvais que celui des patients sans infection à CMV.<sup>13</sup>

L'incidence réelle de la réactivation du CMV dans les MII dépend probablement non seulement de sa présence dans le tissu colique, mais aussi de la densité virale.<sup>15</sup> Dans une étude cas-témoins, parmi les patients infectés par le CMV et traités par antiviraux, ceux qui présentaient une densité élevée d'inclusions de CMV (définie comme au moins cinq inclusions par fragment de biopsie) avaient des taux de colectomie inférieurs par rapport à ceux qui présentaient une faible densité de CMV.<sup>15</sup> Une autre étude a démontré qu'une charge dense de CMV, plus précisément plus de 10 inclusions par section histologique, était prédictive d'une résistance accrue aux stéroïdes, de taux plus élevés d'interventions chirurgicales urgentes et de séjours hospitaliers postopératoires plus longs.<sup>16</sup> De plus, une analyse multicentrique rétrospective de patients atteints de CU grave aiguë (CUGA) a montré que les patients présentant des niveaux élevés d'ADN de CMV dans la muqueuse (> 2 000 copies/mg) étaient exposés à un risque considérablement plus élevé d'échec du traitement par stéroïdes et de colectomie, indépendamment d'autres indicateurs pronostiques.<sup>17</sup> Ces résultats suggèrent que le CMV peut être un acteur pathogène actif dans les cas présentant une densité élevée de CMV et une activité importante de la maladie. Il est donc raisonnable d'envisager et de dépister la colite à CMV chez les patients présentant une charge inflammatoire importante et qui ne répondent pas aux traitements classiques des MII.

## Le CMV dans les MII : diagnostic

Les lignes directrices les plus récentes de l'*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) et de l'*American College of Gastroenterology* (ACG) recommandent le dépistage du CMV chez les patients atteints d'une MII qui présentent une colite grave ou réfractaire aux stéroïdes.<sup>18,19</sup>

Les caractéristiques endoscopiques typiques de l'infection à CMV peuvent comprendre des ulcères longitudinaux bien définis et un aspect en pavé de la muqueuse.<sup>20</sup> Toutefois, l'examen endoscopique seul n'est pas suffisant pour confirmer la colite à CMV et nécessite un prélèvement de tissu pour établir un diagnostic définitif. L'emplacement et le nombre de biopsies coliques lors de l'évaluation endoscopique sont importants, avec une préférence pour les échantillons de tissus provenant de la base de l'ulcère et des marges si elles sont présentes.<sup>18</sup> Pour éviter les faux négatifs et parvenir à une probabilité de 80 % de détection du CMV dans des contextes cliniques appropriés, il est recommandé de prélever un minimum de 11 biopsies en cas de CU et de 16 biopsies en cas de MC.<sup>18</sup>

Les tests commerciaux disponibles pour la détection du CMV comprennent des tests sanguins tels que le test d'antigénémie pp65 et la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) sur sang, ainsi que des tests sur le tissu colique tels que la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HE), l'immunohistochimie (IHC) et la PCR sur tissus (PCRt). La PCR sur sang offre une excellente spécificité d'environ 99,9 %, mais une faible sensibilité de 50,8 %, ce qui limite son utilisation pour le diagnostic de la colite à CMV dans les MII.<sup>21</sup> La PCR sur sang n'est également pas fiable pour distinguer les états de réactivation latente des états de réactivation pathologique. Étant donné que la réactivation du CMV survient d'abord localement dans la muqueuse colique des patients atteints d'une MII, les lignes directrices cliniques actuelles recommandent des techniques de diagnostic du CMV reposant sur les tissus pour une détection précise.<sup>18,19</sup> Dans une étude menée auprès de patients atteints de CU active, la PCR sur tissus du CMV était positive chez 63 % de ces patients, tandis que la PCR sur plasma était positive chez 59 %. Toutefois, la confirmation histologique par IHC était rare, avec seulement 10 % de coloration positive.<sup>22</sup> Par conséquent, bien que des taux élevés d'ADN de CMV soient souvent détectés dans la muqueuse colique active des patients atteints d'une MII, cela n'indique pas

toujours une véritable infection invasive des tissus. Lors de la coloration HE de la muqueuse colique, la présence de corps d'inclusion « en forme d'œil de hibou » est considérée comme pathognomonique de l'infection par le CMV. Toutefois, étant donné la faible sensibilité de la coloration HE, l'IHC (qui permet une semi-quantification de l'infection virale), la PCRt, ou les deux, sont les tests recommandés pour le diagnostic de la colite à CMV active.<sup>18</sup>

Aucun seuil viral spécifique n'a été établi pour la détection du CMV par PCR dans le tissu colique. Actuellement, les tests utilisés pour le dépistage du CMV par PCR ne sont pas normalisés et, par conséquent, les valeurs seuils peuvent ne pas être directement comparables ou généralisables entre différents établissements et plateformes de test. Une étude de cas-témoins portant sur des patients atteints de CU réfractaires aux stéroïdes a montré que la positivité au CMV, définie comme une charge virale de 250 copies/mg de tissu obtenue par PCR sur tissus, était associée à une résistance aux stéroïdes ainsi qu'à trois lignes de traitement supplémentaires. Ces résultats suggèrent que l'instauration d'un traitement antiviral au début de la maladie chez ces patients peut retarder la résistance au traitement et donc améliorer le pronostic global.<sup>23</sup>

## Traitement de l'infection à CMV dans les MII

Le traitement de l'infection à CMV par des antiviraux peut ne pas être nécessaire pour tous les patients atteints d'une MII. Une étude prospective portant sur 31 patients atteints de CU et d'infection à CMV a montré qu'un traitement antiviral n'était pas indispensable chez les personnes dont les symptômes s'étaient améliorés sous stéroïdes.<sup>24</sup> Toutefois, les autres patients qui n'avaient pas répondu aux stéroïdes ont eu besoin d'un traitement par ganciclovir.<sup>24</sup> Une autre étude prospective évaluant des patients atteints d'une MII a montré une positivité de l'ADN du CMV par biopsie colique chez trois patients avant un traitement par infliximab; cependant, après l'infliximab, les tests histologiques et immunohistochimiques classiques de détection du CMV se sont avérés négatifs chez tous les patients.<sup>25</sup> Ainsi, les patients présentant une faible charge virale démontrée par la présence de seulement quelques inclusions et répondant au traitement médical peuvent probablement être traités avec l'immunosuppresseur seul. Par contre,

les patients présentant une densité virale élevée ou chez qui la maladie est médicalement réfractaire doivent être traités par des antiviraux. En cas de colite à CMV invasive des tissus, le traitement recommandé comprend une phase d'induction par ganciclovir intraveineux à 5 mg/kg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours, suivi par l'administration de valganciclovir oral à 900 mg par jour jusqu'à la fin d'une cure de 2 à 3 semaines.<sup>18</sup> Les protocoles pour déterminer la clairance du CMV et donc l'arrêt du traitement ne sont pas bien définis et peuvent nécessiter l'intervention de collègues spécialisés en maladies infectieuses. Chez les patients qui ne tolèrent pas le ganciclovir, ou dans de rares cas de CMV résistant au ganciclovir, une autre solution de traitement est l'utilisation de foscarnet. Tout au long du traitement antiviral, les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit des effets indésirables, notamment la neutropénie, l'anémie, la thrombocytopénie, les lésions rénales et les déséquilibres électrolytiques.<sup>18</sup>

Les lignes directrices de l'ECCO recommandent que le traitement immunosuppresseur soit généralement poursuivi chez les patients atteints d'une MII qui présentent une réactivation du CMV dans l'intestin, étant donné son rôle crucial dans la maîtrise de l'activité de la maladie.<sup>18</sup> Toutefois, en cas d'infection à CMV disséminée grave et symptomatique, tous les agents immunosuppresseurs doivent être interrompus.<sup>18</sup> En raison du risque fortement accru de réactivation du CMV associée à l'utilisation de glucocorticoïdes, il est recommandé de réduire progressivement les doses d'immunosuppresseurs.<sup>18</sup>

## Conclusion

La colite à CMV demeure une difficulté importante dans les MII en raison de ses caractéristiques communes avec une maladie grave, ce qui entraîne souvent des retards de diagnostic et d'instauration d'un traitement antiviral approprié. La contro­verse éternelle sur le rôle « de spectateur innocent ou d'ennemi » du CMV peut probablement être tranchée si l'on se concentre sur la densité du CMV dans le tissu intestinal, l'augmentation des charges virales suggérant une

pathogénicité. Dans le cadre des MII graves et réfractaires aux stéroïdes, la colite à CMV peut être un facteur de risque important de résultats cliniques défavorables, y compris de décès. Ainsi, le maintien d'un indice de suspicion élevé dans le contexte clinique approprié permettra d'obtenir un diagnostic tissulaire précis de la colite à CMV et d'instaurer un traitement approprié.

## Coordonnées

**Parul Tandon, DO, Ph.D., FRCPC**

**Courriel :** parul.tandon@uhn.ca

## Divul­gation de renseignements financiers

**M.B. :** Aucun déclaré.

**P.T. : Conseils consultatifs :** Takeda, Johnson & Johnson; **Honoraires des conférenciers :** Abbvie, Johnson & Johnson, Takeda

## Références :

1. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034. doi:10.1002/rmv.2034
2. Staras SA, Flanders WD, Dollard SC, Pass RF, McGowan JE Jr, Cannon MJ. Influence of sexual activity on cytomegalovirus seroprevalence in the United States, 1988–1994. *Sex Transm Dis.* 2008;35(5):472–479. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181644b70
3. Leruezville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):330–349. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.018
4. Atabani SF, Smith C, Atkinson C, Aldridge RW, RodriguezPerálvarez M, Rolando N, et al. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. *Am J Transplant.* 2012;12(9):2457–2464. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04087.x
5. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(12):759–773. doi:10.1038/s41579-021-00582-z
6. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):87–91. doi:10.1093/cid/ciw668



7. D'Cruz RT, Lau CC-L, Thamboo TP. Severe ischemic cytomegalovirus proctocolitis with multiple perforation. *Arch Virol.* 2018;163(7):1927–1931. doi: 10.1007/s00705-018-3792-z
8. Maidji E, Somsouk M, Rivera JM, Hunt PW, Stoddart CA. Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction. *PLoS Pathog.* 2017;13(6):e1006202. doi:10.1371/journal.ppat.1006202
9. Röm­kens TEH, Bulte GJ, Nissen LHC, Drenth JP. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1321–1330. doi:10.3748/wjg.v22.i3.1321
10. Lévêque N, Brixi-Benmansour H, Reig T, Renois F, Talmud D, Brodard V, et al. Low frequency of cytomegalovirus infection during exacerbations of inflammatory bowel diseases. *J Med Virol.* 2010;82(10):1694–1700. doi:10.1002/jmv.21877
11. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, et al. Cytomegalovirus infection in patients with new onset ulcerative colitis: a prospective study. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(117):1098–1101. doi:10.5754/hge10217
12. Gholami Shahre­babak M, Kouchaki H, Gholami Shahre­babak A, Ravankhah M, Abdollahi M, Akbari M, et al. Systematic review and meta-analysis of cytomegalovirus-associated adverse outcomes and healthcare resource utilization in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2025;40(1):101. doi:10.1007/s00384-025-04886-x
13. Zhang WX, Ma CY, Zhang JG, He F, Liu QM, Cheng A, et al. Effects of cytomegalovirus infection on the prognosis of inflammatory bowel disease patients. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):3287–3293. doi:10.3892/etm.2016.3763
14. Qin Y, Wang G, Kong D, Li G, Wang H, Qin H, et al. Risk factors of cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients: a metaanalysis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11):1952. doi:10.3390/diagnostics11111952
15. Jones A, McCurdy JD, Loftus EV Jr, Bruining DH, Enders FT, Killian JM, et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):949–955. doi: 10.1016/j.cgh.2014.09.042
16. Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2007;42:823–829. doi:10.1007/s00535-007-2103-3
17. Jain S, Namdeo D, Sahu P, Kedia S, Sahni P, Das Pet al. High mucosal cytomegalovirus DNA helps predict adverse shortterm outcome in acute severe ulcerative colitis. *Intest Res.* 2021;19(4):438–447. doi:10.5217/ir.2020.00055
18. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. [published correction appears in *J Crohns Colitis.* 2023 Jan 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104.]. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):879–913. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab052
19. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD; ACG Clinical Guideline Committee. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413. doi:10.14309/ajg.0000000000000152
20. Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16(10):1245–1251. doi:10.3748/wjg.v16.i10.1245
21. Tandon P, James P, Cordeiro E, Selvanderan S, Aruljothy A, Nguyen TM, et al. Diagnostic accuracy of blood-based tests and histopathology for cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):551–560. doi: 10.1097/MIB.0000000000001073
22. Esen S, Saglik I, Dolar E, Cesur S, Ugras N, Agca H, et al. Diagnostic utility of cytomegalovirus DNA quantitation in ulcerative colitis. *Viruses.* 2024;16(5):691. doi:10.3390/v16050691
23. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):2001–2008. doi:10.1038/ajg.2011.202
24. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):51–6. doi:10.1097/MCG.0b013e3182160c9
25. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi MR, Marcheggiano A, Viscido A, et al. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNFα therapy. *J Clin Virol.* 2008;43(2):180–3. doi:10.1016/j.jcv.2008.06.002