



Mihai Guzu (dipEVDC, DU techniques microchirurgicales, DU carcinologie cervico-faciale, DU chirurgie faciale : maxillo-faciale, plastique, reconstructrice)

CHV Advetia
Département de dentisterie, stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
9 avenue Louis Bréguet
78140 Vélizy-Villacoublay

DENTISTERIE

Conflit d'intérêts : Aucun

GESTION ALTERNATIVE ET ADJUVANTE À LA CHIRURGIE LORS DE GINGIVOSTOMATITE

En cas de gingivostomatite féline réfractaire à la chirurgie, les traitements complémentaires sont indispensables pour améliorer la qualité de vie de l'animal atteint. Des avancées thérapeutiques sont apparues pour participer au contrôle de ces cas.

La gingivostomatite chronique féline (GSCF) demeure une affection fréquente qui peut se révéler particulièrement débiliteuse pour l'animal et difficile à traiter [7, 17, 26, 49]. Chez les chats ayant bénéficié d'avulsions dentaires subtotaux ou totales, 30 à 40 % n'en retirent que peu ou pas d'effet bénéfique [7, 15, 22, 26]. Pour ces cas, les traitements complémentaires revêtent un intérêt primordial. L'ajout d'un traitement médical à visée antalgique, anti-infectieuse et immunomodulatrice apparaît indispensable, afin de restaurer une bonne qualité de vie et permettre une régression des lésions buccales.

1. PRISE EN CHARGE MÉDICALE PRIMAIRE

Chez les chats atteints de GSCF, la prise en charge médicale primaire consiste à recourir à une stratégie médicamenteuse sans y associer de chirurgie buccale. Peu de données fiables existent quant à l'utilisation de traitements médicamenteux dans la gestion primaire de la maladie. Il ressort néanmoins des différentes études réalisées que les traitements médicamenteux seuls ne permettent qu'une amélioration transitoire des signes cliniques [1, 7, 15, 22, 29, 50].

Corticoïdes

L'usage historique de prednisolone, pour diminuer l'inflammation et augmenter l'appétit chez les chats n'ayant subi aucun traitement chirurgical au préalable, n'a bénéficié d'aucun protocole clair ni résultat probant au long cours [23]. Il est recommandé de proscrire l'utilisation de médicaments à action prolongée (formes à longue action ou "dépôt"), car ils ne permettent pas d'ajuster les doses administrées et peuvent entraîner les effets indésirables classiques

RÉSUMÉ

Les gingivostomatites chroniques félines correspondent à une entité d'origine multifactorielle qui nécessite une approche thérapeutique multimodale. Les avulsions dentaires subtotaux à totales demeurent le traitement de référence pour ce syndrome. Néanmoins, près d'un tiers des cas ne présentent que peu ou pas d'amélioration des lésions buccales et de la douleur à la suite de la prise en charge chirurgicale. Une approche médicale adjuvante à visée immunomodulatrice, anti-infectieuse et antalgique permet de restaurer une bonne qualité de vie chez la majorité des chats. L'interféron oméga félin, la ciclosporine ou les cellules souches mésenchymateuses pluripotentes constituent les options thérapeutiques de choix lors de ces présentations complexes.

des glucocorticoïdes. Leur emploi parcimonieux peut néanmoins être intéressant chez certains chats atteints de GSCF en raison de leur effet orexigène et dans l'attente d'une intervention chirurgicale programmée, afin de maintenir un état général satisfaisant. Les corticoïdes n'ont pas d'action curative sur la GSCF et, au-delà d'un mois, ils peuvent avoir un effet néfaste pour l'animal.

Les situations pour lesquelles les corticoïdes se révèlent utiles incluent une maladie très débiliteuse, une dysorexie évoluant vers une anorexie, ou l'absence d'alternative médicamenteuse en raison d'un mauvais goût, de la galénique ou de la difficulté d'administration. Un protocole à base de méthylprednisolone *per os* administré à dose dégressive durant trois semaines, avec une dose de charge à 1 mg/kg par jour *per os*, a montré une bonne tolérance, l'absence d'effets secondaires à long terme et devrait donc être privilégié [1, 23]. Aucune différence significative concernant la sévérité des lésions buccales de GSCF n'a été mise en évidence entre les chats recevant des corticoïdes avec ou sans antibiotiques, ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Keywords

GINGIVOSTOMATITE FÉLINE
FELINE GINGIVOSTOMATITISTRAITEMENT MÉDICAL
MEDICAL TREATMENTTRAITEMENT ADJUVANT
ADJUVANT TREATMENTCICLOSPORINE
CYCLOSPORINECELLULES SOUCHES
STEM CELLSINTERFÉRON
INTERFERON

SUMMARY

ALTERNATIVE AND ADJUVANT
MANAGEMENT TO SURGERY IN FELINE
CHRONIC GINGIVOSTOMATITIS

Feline chronic gingivostomatitis represents a plurifoacorial entity requiring a multimodal therapeutical approach. Multiple dental extractions (subtotal or total) still represent the gold standard treatment in this syndrome. However, nearly one third of those cases shows little or no improvement of the oral lesions and pain associated after the surgical approach. Some adjuvant medical strategies as second line of treatment using adjuvant immunomodulatory, antiinfectious and analgesic drugs may allow restoration of a good quality of life in most of the cats. Feline interferon omega, ciclosporine, or mesenchymal pluripotent stem cells may constitute the options of choice in those complex situations.

avec ou sans antibiotiques [15]. Une période de sevrage (*washout* thérapeutique de cinq à sept jours) doit être respectée avant une transition vers des AINS [27]. En raison de leurs effets indésirables, l'emploi de corticoïdes au long cours est généralement réservé aux cas très réfractaires aux traitements alternatifs [35-37].

Ciclosporine

Une étude s'est intéressée à l'utilisation de ciclosporine *per os* chez huit chats non opérés et réfractaires à un traitement à base de méthylprednisolone.

Les auteurs rapportent une rémission clinique sur une période de trois mois chez quatre animaux [48]. Néanmoins, cette série comporte un faible nombre de cas et n'inclut pas de groupe contrôle. De plus, les critères de scoring demeurent mal définis et tous les chats ont bénéficié d'un mois d'antibiothérapie au début du traitement par la ciclosporine, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats (étude de niveau 4, grade C : faible niveau de preuve scientifique) (tableau).

Cellules souches et autres stratégies
thérapeutiques

Une étude pilote récente, menée chez cinq chats atteints de GSCF non opérés, ne rapporte aucun bénéfice clinique consécutif à des transfusions de cellules souches mésenchymateuses [5].

De nombreux autres traitements médicamenteux (ARA 3000 Alpha®, lactoférine bovine et piroxicam), des modalités externes (thérapie au laser, acupuncture), les implants d'or et les suppléments alimentaires (oméga 3, L-lysine) sont limités dans leur utilisation pour diverses raisons : biais, faible puissance statistique, disparité des critères d'évaluation clinique, absence de groupe témoin, faible durée du suivi. Pour le moment, ils ne sont pas inclus dans les standards de prise en charge [11, 25, 30, 42].

2. PRISE EN CHARGE ADJUVANTE DES CAS
RÉFRACTAIRES À LA CHIRURGIE

Lors du contrôle à un mois postopératoire permettant d'estimer la réponse clinique à la gestion chirurgicale primaire (avulsions dentaires subtotaux à totales, après un bilan radiographique rétro-alvéolaire),

Tableau

Niveaux de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques

GRADE	NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE
A (preuve scientifique établie)	Niveau 1 : - essais comparatifs randomisés de forte puissance - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - analyse de décision fondée sur des études bien menées
B (présomption scientifique)	Niveau 2 : - essais comparatifs randomisés de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - études de cohortes
C (faible niveau de preuve scientifique)	Niveau 3 : études cas-témoins Niveau 4 : - études comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)

D'après https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

le praticien est amené à considérer l'emploi de stratégies médicales complémentaires (adjuvantes) en cas d'amélioration insatisfaisante [18].

Interféron oméga recombinant félin

L'interféron oméga recombinant félin (rFeIFN- ω) appartient à une famille de cytokines produites naturellement par les cellules et responsables de la régulation de la réponse immunitaire innée non spécifique (par exemple lors d'infections virales, de cancers) [28, 31].

Étude comparative de niveau 2

Une étude comparative, randomisée en double aveugle et multicentrique, a été menée dans treize centres européens spécialisés en stomatologie et dentisterie vétérinaires sur des cas réfractaires aux extractions dentaires multiples. Elle a comparé l'efficacité du rFeIFN- ω , à la dose de 0,1 MU par jour *per os* (utilisation hors autorisation de mise sur le marché, AMM) durant 90 jours chez 24 chats, avec celle de la prednisolone à dose dégressive (1 mg/kg une fois par jour pendant sept jours, puis 1 mg/kg un jour sur deux pendant sept jours et 0,5 mg/kg un jour sur deux) administrée par voie orale durant trois semaines, chez 15 chats du groupe contrôle (étude de niveau 2, grade B: présomption scientifique) (encadré) [23]. Les auteurs ne rapportent aucune différence significative entre les deux groupes concernant les scores lésionnels, avec une très bonne tolérance au traitement. Une différence significative est en revanche apparue quant au score de douleur, qui diminue de façon constante dans le groupe rFeIFN- ω , contrairement au groupe contrôle. En outre, le recours à un traitement antalgique de secours, administré lors de récurrence des signes cliniques (ptyalisme, dysorexie, mouvements de patte dirigés vers la bouche, vocalisations, etc.), s'est révélé nécessaire dans 33 % *versus* 60 % des cas, respectivement. Il consistait en des injections itératives de butorphanol (à la dose de 0,2 à 0,4 mg/kg par voie sous-cutanée) et/ou de méloxicam à 0,5 mg/ml (à raison de 3 gouttes/kg pendant sept jours au maximum). Tous les chats ont bénéficié d'une antibiothérapie à base de clindamycine (à la dose de 11 mg/kg une fois par jour *per os* pendant trois semaines). Au total, une amélioration clinique patente a été observée chez 45 % des chats traités par le rFeIFN- ω , *versus* 23 % de ceux du groupe prednisolone [23].

Étude comparative de niveau 4

Un protocole hors AMM d'injections sous-cutanées itératives de 1 MU/kg de rFeIFN- ω à J1, J2, J3, J7, J8, J9, J14 et J21 rapporte une amélioration significative des scores cliniques et de stomatite, ainsi que de l'excrétion de calicivirus chez treize chats, en comparaison d'un petit groupe contrôle comprenant quatre chats et traités aux mêmes intervalles par des injections de méthylprednisolone à la dose de 1 mg/kg par voie sous-cutanée. Néanmoins, l'uti-

lisation d'échelles de scoring différentes et la présence de multiples biais dans l'étude (absence de randomisation, faible taille des groupes, faible puissance statistique) ne permettent pas de comparer cette approche à la précédente et d'en extraire une conclusion claire (étude de niveau 4, grade C: faible niveau de preuve scientifique) [40].

Conclusions pratiques

Bien que peu d'études soient disponibles, l'interféron oméga félin bénéficie d'un niveau de preuve satisfaisant, notamment sous sa forme orale diluée (photos 1a et 1b). Au vu de son goût salé bien toléré chez le chat et du peu d'effets indésirables décrits, son utilisation apparaît intéressante en première ligne en tant que traitement adjuvant, chez les cas réfractaires à la chirurgie.

Ciclosporine

La ciclosporine est un métabolite fongique inhibiteur de la calcineurine qui exerce un effet immunomodulateur via la réponse cellulaire, notamment par l'inhibition de la fonction et de la prolifération des cellules T [12].

Présentation d'une étude

Une étude sur un nombre de cas réduit, de niveau 2 (grade B: présomption scientifique), s'est penchée sur l'utilisation de ciclosporine hors AMM chez des chats réfractaires au traitement chirurgical par extraction des prémolaires et des molaires ou édentation complète. Neuf chats ont reçu de la ciclosporine à la dose de 2,5 mg/kg deux fois par jour par voie orale, et un groupe contrôle de sept chats a reçu une supplémentation alimentaire en oméga 3 [33]. Un suivi durant six semaines s'est traduit par une différence significative entre les deux lots, avec 77,8 % d'amélioration dans le groupe ciclosporine *versus* 14,3 % dans le groupe contrôle, selon une échelle clinique semi-quantitative (plus de 40 % d'amélioration globale) comprenant plusieurs scores lésionnels, un suivi du poids et une évaluation par le propriétaire. Un traitement médicamenteux

Encadré

PROTOCOLE DE PRÉPARATION ET D'APPLICATION DE L'INTERFÉRON RECOMBINANT FÉLIN (HORS AMM)

Dans l'étude qui compare l'utilisation de l'interféron recombinant félin avec la prednisolone à dose dégressive, le protocole est le suivant:

- diluer le flacon de Virbagen® Omega avec son diluant (1 ml);
- prélever 0,9 ml de solution en la répartissant dans trois seringues de 0,3 ml;
- congeler deux seringues pour une utilisation ultérieure;
- diluer le contenu de la seringue de 0,3 ml de Virbagen® Omega dans 15 ml de NaCl à 0,9 % stérile (à conserver à 4 °C);
- administrer 0,5 ml dans la bouche tous les jours pendant un mois: prélever stérilement 0,5 ml de solution avec une seringue de 1 ml et administrer dans la cavité buccale fermée au niveau de la commissure labiale.

D'après [23].

1. Aspect clinique de la gueule d'un chat atteint de gingivostomatite réfractaire aux avulsions dentaires subtotaux.

1a. Aspect un mois après l'opération.

1b. Aspect après l'instauration d'un traitement adjuvant à base d'interféron oméga recombinant félin durant trois mois : une excellente réponse clinique est observée.

© CHV Advetia



teux antalgique de secours (non précisé dans l'étude) n'a été nécessaire chez aucun animal du groupe ciclosporine, *versus* 57,1 % dans le groupe contrôle. La réponse clinique est significativement dépendante de la ciclosporinémie (analyse non disponible en France) qui se révèle très variable selon les cas. Une ciclosporinémie au-delà de 300 ng/ml est associée à une amélioration du score semi-quantitatif utilisé dans cette étude (*stomatitis disease activity index*, ou SDAI) dans 72,3 % des cas, *versus* 28,2 % lorsque celle-ci est inférieure à 300 ng/ml. Des effets indésirables gastro-intestinaux ne sont rapportés que dans deux cas pour le groupe ciclosporine et un pour le groupe contrôle. Enfin, un schéma de *cross-over* a été effectué à la fin des six semaines de suivi chez six des sept chats du groupe contrôle, afin qu'ils puissent bénéficier du traitement par la ciclosporine. Le suivi au long cours (6 à 42 mois) chez onze chats rapporte 45,5 % de guérison clinique, qui s'est traduite par un sevrage de ciclosporine pendant plus de quatre mois.

Conclusions pratiques

Les données disponibles dans la littérature concernant l'utilisation de la ciclosporine chez le chat mentionnent de potentiels effets indésirables

gastro-intestinaux et, dans une moindre mesure, le développement d'infections opportunistes, voire de cancers. Dans le cadre de la GSCF, cette molécule devrait être réservée au traitement de seconde ligne, adjuvant à la chirurgie, après l'utilisation préalable de l'interféron oméga félin. Certains auteurs contre-indiquent l'usage de ciclosporine en cas de portage du virus de l'immunodéficience féline (FIV) ou du virus leucémogène félin (FeLV) en raison de l'augmentation des titres viraux plasmatiques [10].

Cellules souches

Des propriétés antimicrobiennes, dont antivirales contre le calicivirus et l'herpèsvirus félin de type 1 (FHV-1) *in vitro*, mais aussi immunomodulatrices, antifibrotiques, anti-apoptotiques, hématopoïétiques, chimiotactiques, angiogéniques, neuroprotectrices et régulatrices de la fonction mitotique ont été attribuées aux sécrétomes produits par les cellules souches mésenchymateuses fraîches. Les sécrétomes sont définis comme un ensemble de molécules bioactives et de vésicules extracellulaires. Ces dernières comprennent notamment des exosomes, c'est-à-dire des nano-vésicules d'origine endocytaire qui transportent une multitude de protéines, de lipides, de microfragments d'ARN et d'autres cytokines participant à la communication intercellulaire (paracrine) [2, 13, 44, 46].

Études préliminaires de phases I-II

Plusieurs essais cliniques préliminaires de phases I-II se sont intéressés à la sûreté et à l'efficacité (évolution clinique, histologique et immunologique) des cellules souches mésenchymateuses autologues (étude sur neuf chats) et allogéniques (étude sur sept chats) dérivées de lignées adipocytaires. Elles ont été injectées par voie intraveineuse (deux transfusions à un mois d'intervalle) à la dose de 20.10^6 cellules souches chez des individus séronégatifs au FeLV et au FIV, et réfractaires à l'édentation complète et aux traitements immunomodulateurs [3, 4]. Sur les neuf chats de la première étude, sept ont poursuivi le protocole jusqu'à son terme [3]. Seuls des effets indésirables immédiats minimes (vomissements, fièvre, léthargie et troubles respiratoires), apparaissant comme débit dépendants, ont été observés lors de la transfusion de cellules autologues [3]. Ces données préliminaires décrivent un effet clinique plus précoce du traitement à base de cellules souches mésenchymateuses autologues (trois à neuf mois) que celui à base de cellules allogéniques (douze à vingt mois). Lors du suivi sur six mois, les deux études (autologues et allogéniques) ont respectivement rapporté 3 sur 7 (43 %) et 2 sur 7 (28,5 %) rémissions cliniques, 2 sur 7 (28,5 %) améliorations patentes, ainsi que peu ou pas d'amélioration clinique dans 2 cas sur 7 (28,5 %) et 3 sur 7 (43 %) [3].

Étude multicentrique

Une dernière étude multicentrique, réalisée aux États-Unis chez treize chats ayant bénéficié de

transfusions de cellules souches mésenchymateuses autologues et cinq chats de cellules allogéniques, rapporte 5 sur 18 (27,8 %) guérisons, 8 sur 18 (44,4 %) améliorations sensibles et 5 sur 18 (27,8 %) absences de bénéfice clinique. L'amélioration survient généralement entre trois et six mois après la première injection, avec une réponse plus marquée chez les animaux ayant reçu des cellules souches autologues (77 %) que chez ceux ayant bénéficié de cellules autologues (60 %) [4]. En outre, certains biomarqueurs (faible ratio CD4/CD8, taux de cellules T cytotoxiques CD8 à pourcentage d'expression CD8 inférieur à 15 %) semblent constituer des critères d'inclusion potentiels pour la sélection de chats répondants [3, 4]. Les auteurs ont finalement abandonné l'utilisation des cultures de cellules souches mésenchymateuses autologues de lignée adipocytaire en faveur des cellules allogéniques provenant d'individus exempts d'agents pathogènes spécifiques, en raison de leur moindre propension à être porteurs de spumavirus qui se révèle délétère à la culture en cellules [2, 4].

Conclusions pratiques

Bien que prometteuses, ces données nécessitent d'être interprétées avec précaution en raison du faible nombre de cas dans chaque échantillon et du caractère préliminaire de ces études (absence de groupe témoin). La faible disponibilité (arrêt de la production par certains laboratoires), la variété des présentations de cellules souches (autologues, allogéniques, hétérologues) préparées pour traiter la GSCF en France et le coût du traitement constituent des limites importantes à une recommandation d'utilisation à plus grande échelle. La transfusion de cellules souches mésenchymateuses constitue par conséquent la troisième ligne de traitement adjuvant à la chirurgie.

Autres stratégies médicamenteuses

Lutte contre le calicivirus félin

Bien que la charge virale en calicivirus soit plus élevée lors de GSCF que dans la population générale et qu'il ait été isolé chez près de 100 % des chats atteints de stomatite caudale, aucun lien de cause à

effet n'a été prouvé (postulats de Koch) [6, 14, 19, 24, 34]. En outre, les stratégies visant à réduire la réplication de calicivirus (par exemple méfloquine, monogalactosyl diacylglycérol, 2'-C-méthylcytidine, nitazoxanide, NITD 008, technologie à ARN) demeurent pour la plupart à l'état de recherche *in vitro* et n'ont pas été transposées aux présentations buccales chez le chat [9, 16, 21, 41, 45]. Seul l'interféron oméga recombinant félin est disponible dans la pharmacopée vétérinaire et semble montrer une activité antivirale indirecte contre le calicivirus *via* son action immunomodulatrice, ce qui vient conforter son utilisation clinique lors de GSCF si l'animal est considéré comme réfractaire à l'approche chirurgicale primaire [32, 40].

Lutte contre l'herpèsvirus félin de type 1

Le contexte particulier de portage du FHV-1 invite à l'emploi d'un antiherpétique (famciclovir à la dose de 90 mg/kg *per os* deux ou trois fois par jour pendant 21 jours, hors AMM), *via* la cascade thérapeutique. La supplémentation en L-lysine est également suggérée par certains auteurs, mais une revue de la littérature la décrit comme inefficace pour la prévention ou le traitement des infections à FHV-1 [8, 38, 39, 43, 47]. Aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'utilisation de ces médicaments lors d'ulcérations buccales, une situation dans laquelle son usage demeure donc empirique.

En cas d'immunodéficience

Le portage d'autres agents pathogènes, tels que les rétrovirus, motive généralement la mise en place d'une antibioprophylaxie peropératoire, ainsi que d'une antibiothérapie postopératoire. Une phase de décompensation de la maladie constituerait néanmoins une contre-indication opératoire [15]. L'emploi de traitements à visées immunomodulatrice et antivirale (interféron oméga recombinant félin) est possible, notamment lors de syndrome d'immunodéficience acquise [20]. Une concertation pluridisciplinaire, ainsi qu'avec les propriétaires, est alors recommandée, afin de discuter de la pertinence des soins dont le protocole est à adapter selon les cas.

CONCLUSION

Aucun traitement ne permet d'atteindre un taux de succès de 100 % lors de gingivostomatite chronique féline. L'approche chirurgicale demeure le traitement de choix en première ligne, avec une gestion secondaire individualisée, notamment à l'aide de traitements médicaux adjuvants. Plusieurs avancées thérapeutiques considérables sont apparues ces dernières années pour le contrôle des cas réfractaires à la chirurgie. L'essor des biotechnologies, notamment des thérapies cellulaires, ouvre des perspectives intéressantes qui permettraient de compléter l'arsenal thérapeutique actuel pour les cas les plus complexes. Des études complémentaires demeurent nécessaires, afin d'améliorer la prise en charge de cette affection débilitante et développer des stratégies prophylactiques.

Références

- Anderson JG, Hennet P. Management of severe oral inflammatory conditions in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2022;52(1):159-184.
- Arzi B, Kol A, Murphy B et coll. Feline foamy virus adversely affects feline mesenchymal stem cell culture and expansion: implications for animal model development. *Stem Cells Dev.* 2015;24(7):814-823.
- Arzi B, Mills-Ko E, Verstraete FJ et coll. Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Transl. Med.* 2016;5(1):75-86.
- Arzi B, Peralta S, Fiani N et coll. A multicenter experience using adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for cats with chronic, non-responsive gingivostomatitis. *Stem Cell Res. Ther.* 2020;11(1):115.
- Arzi B, Taechangam N, Lommer MJ et coll. Stem cell therapy prior to full-mouth tooth extraction lacks substantial clinical efficacy in cats affected by chronic gingivostomatitis. *J. Feline Med. Surg.* 2021;23(6):604-608.
- Belgard S, Truyen U, Thibault JC et coll. Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and *Bartonella henselae* in cats with chronic gingivostomatitis. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2010;123(9-10):369-376.
- Belle E, Dalla F, Masetti L et coll. Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS). *Vet. Res. Commun.* 2008;32:231-234.
- Bol S, Bunnik EM. Lysine supplementation is not effective for the prevention or treatment of feline herpesvirus 1 infection in cats: a systematic review. *BMC Vet. Res.* 2015;11:284.
- Bordicchia M, Fumian TM, Van Brussel K et coll. Feline calicivirus virulent systemic disease: clinical epidemiology, analysis of viral isolates and *in vitro* efficacy of novel antivirals in Australian outbreaks. *Viruses.* 2021;13(10):2040.
- Colombo S, Sartori R. Cyclosporin and the cat: current understanding and review of clinical use. *J. Feline Med. Surg.* 2018;20(3):244-255.
- Corbee RJ, Booi-Vrieling HE, van de Lest CHA et coll. Inflammation and wound healing in cats with chronic gingivitis/stomatitis after extraction of all premolars and molars were not affected by feeding of two diets with different omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid ratios. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2012;96(4):671-680.
- Cridge H, Kordon A, Pinchuk LM et coll. Effects of cyclosporine on feline lymphocytes activated *in vitro*. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2020;219:109962.
- Dias IE, Pinto PO, Barros LC et coll. Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases? *BMC Vet. Res.* 2019;15(1):358.
- Dowers KL, Hawley JR, Brewer MM et coll. Association of *Bartonella* species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2010;12(4):314-321.
- Druet I, Hennet PR. Relationship between feline calicivirus load, oral lesions, and outcome in feline chronic gingivostomatitis (caudal stomatitis): retrospective study in 104 cats. *Front. Vet. Sci.* 2017;4:209.
- Enosi Tuipulotu D, Fumian TM, Netzler NE et coll. The adenosine analogue NITD008 has potent antiviral activity against human and animal caliciviruses. *Viruses.* 2019;11(6):496.
- Falcão F, Faísca P, Viegas I et coll. Feline oral cavity lesions diagnosed by histopathology: a 6-year retrospective study in Portugal. *J. Feline Med. Surg.* 2020;22(10):977-983.
- Farcas N, Lommer MJ, Kass PH et coll. Dental radiographic findings in cats with chronic gingivostomatitis (2002-2012). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2014;244(3):339-345.
- Fried WA, Soltero-Rivera M, Ramesh A et coll. Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats. *Am. J. Vet. Res.* 2021;82(5):381-394.
- Gil S, Leal RO, McGahie D et coll. Oral recombinant feline interferon-omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: clinical and laboratory evaluation. *Res. Vet. Sci.* 2014;96(1):79-85.
- Hayashi K, Komatsu S, Kuno H et coll. Virucidal and immunostimulating activities of monogalactosyl diacylglyceride from *Coccomyxa* sp. KJ, a green microalga, against murine norovirus and feline calicivirus. *Mar. Drugs.* 2022;20(2):131.
- Hennet P. Chronic gingivo-stomatitis in cats: long-term follow-up of 30 cases treated by dental extractions. *J. Vet. Dent.* 1997;14(1):15-21.
- Hennet P, Camy GA, McGahie D et coll. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *J. Feline Med. Surg.* 2011;13(8):577-587.
- Hou J, Sánchez-Vizcaino F, McGahie D et coll. European molecular epidemiology and strain diversity of feline calicivirus. *Vet. Rec.* 2016;178(5):114-115.
- Hung YP, Yang YP, Wang HC et coll. Bovine lactoferrin and piroxicam as an adjunct treatment for lymphocytic-plasmacytic gingivitis stomatitis in cats. *Vet. J.* 2014;202(1):76-82.
- Jennings MW, Lewis JR, Soltero-Rivera MM et coll. Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000-2013). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2015;246(6):654-660.
- Lascelles BD, McFarland JM, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet. Ther.* 2005;6(3):237-251.
- Leal RO, Gil S. The use of recombinant feline interferon omega therapy as an immune-modulator in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus: new perspectives. *Vet. Sci.* 2016;3(4):32.
- Lee DB, Verstraete FJM, Arzi B. An update on feline chronic gingivostomatitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2020;50(5):973-982.
- Lewis JR, Tsugawa AJ, Reiter AM. Use of CO₂ laser as an adjunctive treatment for caudal stomatitis in a cat. *J. Vet. Dent.* 2007;24(4):240-249.
- Li SF, Zhao FR, Shao JJ et coll. Interferon-omega: current status in clinical applications. *Int. Immunopharmacol.* 2017;52:253-260.
- Liu Y, Liu X, Kang H et coll. Identification of feline interferon regulatory factor 1 as an efficient antiviral factor against the replication of feline calicivirus and other feline viruses. *Biomed Res. Int.* 2018;2018:2739830.
- Lommer MJ. Efficacy of cyclosporine for chronic, refractory stomatitis in cats: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study. *J. Vet. Dent.* 2013;30(1):8-17.
- Lommer MJ, Verstraete FJM. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. *Oral Microbiol. Immunol.* 2003;18(2):131-134.
- Lowe AD, Campbell KL, Barger A et coll. Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. *Vet. Rec.* 2008;162(24):777-783.
- Lowe AD, Campbell KL, Graves T. Glucocorticoids in the cat. *Vet. Dermatol.* 2008;19(6):340-347.
- Lowe AD, Graves TK, Campbell KL et coll. A pilot study comparing the diabetogenic effects of dexamethasone and prednisolone in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2009;45(5):215-224.
- Maggis DJ, Nasisse MP, Kass PH. Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. *Am. J. Vet. Res.* 2003;64(1):37-42.
- Malik R, Lessels NS, Webb S et coll. Treatment of feline herpesvirus-1 associated disease in cats with famciclovir and related drugs. *J. Feline Med. Surg.* 2009;11(1):40-48.
- Matsumoto H, Teshima T, Iizuka Y et coll. Evaluation of the efficacy of the subcutaneous low recombinant feline interferon-omega administration protocol for feline chronic gingivitis-stomatitis in feline calicivirus-positive cats. *Res. Vet. Sci.* 2018;121:53-58.
- McDonagh P, Sheehy PA, Fawcett A et coll. *In vitro* inhibition of field isolates of feline calicivirus with short interfering RNAs (siRNAs). *Vet. Microbiol.* 2015;177(1-2):78-86.
- Squarzonni P, Bani D, Cialdai F et coll. NIR laser therapy in the management of feline stomatitis. *SM Dermatolog. J.* 2017;3(3):1021.
- Stiles J, Townsend WM, Rogers QR et coll. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. *Am. J. Vet. Res.* 2002;63(1):99-103.
- Taechangam N, Iyer SS, Walker NJ et coll. Mechanisms utilized by feline adipose-derived mesenchymal stem cells to inhibit T lymphocyte proliferation. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):188.
- Taharaguchi S, Matsuhira T, Harima H et coll. Suppression of feline calicivirus replication using small interfering RNA targeted to its polymerase gene. *Biocontrol Sci.* 2012;17(2):87-91.
- Teshima T, Yasumura Y, Suzuki R et coll. Antiviral effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secretome against feline calicivirus and feline herpesvirus type 1. *Viruses.* 2022;14(8):1687.
- Thomasy SM, Lim CC, Reilly CM et coll. Evaluation of orally administered famciclovir in cats experimentally infected with feline herpesvirus type-1. *Am. J. Vet. Res.* 2011;72(1):85-95.
- Vercelli A, Raviri G, Cornegiani L. The use of oral cyclosporin to treat feline dermatoses: a retrospective analysis of 23 cases. *Vet. Dermatol.* 2006;17(3):201-206.
- White SD, Rosychuk RA, Janik TA et coll. Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992;200(9):1377-1380.
- Winer JN, Arzi B, Verstraete FJM. Therapeutic management of feline chronic gingivostomatitis: a systematic review of the literature. *Front. Vet. Sci.* 2016;3:54.