



HAL
open science

Intoxication au raisin chez le chien et le chat : analyse épidémiologique et clinique des données du CAPAE-OUEST et du CNITV du 1er juin 2022 au 31 décembre 2023

Ludovic Tessier

► **To cite this version:**

Ludovic Tessier. Intoxication au raisin chez le chien et le chat : analyse épidémiologique et clinique des données du CAPAE-OUEST et du CNITV du 1er juin 2022 au 31 décembre 2023. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04769619

HAL Id: dumas-04769619

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04769619v1>

Submitted on 6 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNÉE 2024 - Thèse n° 51

**INTOXICATION AU RAISIN CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT : ANALYSE
ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DES DONNÉES DU CAPAE-OUEST ET
DU CNITV DU 1^{er} JUIN 2022 AU 31 DÉCEMBRE 2023**

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de
Docteur Vétérinaire

Présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 11 septembre 2024

Par

Ludovic TESSIER

Sous la direction de

Meg-Anne Moriceau

Président du jury : Monsieur Hervé POULIQUEN, Professeur à Oniris

Membres du jury : Madame Meg-Anne MORICEAU, Maître de conférences à Oniris

Monsieur Cyril DUPERRIER-SIMOND, Praticien Hospitalier à Oniris

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNÉE 2024 - Thèse n° 51

**INTOXICATION AU RAISIN CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT : ANALYSE
ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DES DONNÉES DU CAPAE-OUEST ET
DU CNITV DU 1^{er} JUIN 2022 AU 31 DÉCEMBRE 2023**

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de
Docteur Vétérinaire

Présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 11 septembre 2024

Par

Ludovic TESSIER

Sous la direction de

Meg-Anne Moriceau

Président du jury : Monsieur Hervé POULIQUEN, Professeur à Oniris

Membres du jury : Madame Meg-Anne MORICEAU, Maître de conférences à Oniris

Monsieur Cyril DUPERRIER-SIMOND, Praticien Hospitalier à Oniris

Liste des membres du corps enseignant à Oniris

Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment		
Responsable : Emmanuel JAFFRES – Adjointe : Frédérique NGUYEN		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (MC) Martine KAMMERER (PR émérite) Marc GOGNY (Pr émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR)	Grégoire MIGNOT (MC) Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)
Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique		
Responsable : Raphaël GUATTEO – Adjoint : Jean-Michel CAPPELIER		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (MC HDR) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr)	Marie-France PILET (Pr) Sofia STRUBBIA (MC)

Département DSC Sciences cliniquesResponsable : **Catherine IBISCH** – Adjoint : **Marion FUSELLIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMESTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (AERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) Francis FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)

Département GPA Génie des procédés alimentairesResponsable : **Sébastien CURET-PLOQUIN** – Adjointe : **Vanessa JURY**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

Département MSC Management, statistiques et communicationResponsable : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Véronique CARIOU**

Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr émérite) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,

PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,

HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens. Cont. : Enseignant Contractuel

Protection des droits d'auteur

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénom de l'auteur : TESSIER Ludovic
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : Intoxication au raisin chez le chien et le chat : analyse épidémiologique et clinique des données du CAPAE-OUEST et du CNITV du 1^{er} juin 2022 au 31 décembre 2023
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- Ecole de soutenance : ONIRIS : École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation
- Nombre de pages : 86

Table des matières

Liste des membres du corps enseignant à Oniris	5
Protection des droits d'auteur.....	7
Table des matières.....	8
Table des figures.....	12
Table des tableaux.....	14
Table des abréviations.....	15
Introduction	16
Première partie : Revue bibliographique de la toxicité du raisin chez les carnivores domestiques.....	17
I. Le raisin, un toxique méconnu	17
I.1. Description et généralités sur le raisin	17
I.2. Produits impliqués lors d'intoxication.....	19
I.3. Toxines présentes dans le raisin.....	20
I.4. Pharmacocinétique et mode d'action des toxines suspectées	20
I.4.1. Pharmacocinétique de l'acide tartrique chez le chien et le chat	20
I.4.2. Mode d'action de l'acide tartrique chez le chien et le chat	21
I.5. Doses toxiques.....	22
II. Epidémiologie de l'intoxication au raisin	23
II.1. Espèces sensibles.....	23
II.2. Circonstances d'intoxication	23
II.3. Période d'intoxication	23
III. Tableau clinique de l'intoxication	24
III.1. Troubles digestifs	24
III.2. Atteinte rénale	24
III.2.1. Signes cliniques d'atteinte rénale aiguë.....	24
III.2.2. Point d'attention sur l'atteinte rénale aiguë.....	24
III.2.2.1. Définition de l'atteinte rénale aiguë.....	24
III.2.2.2. Présentation des phases de l'atteinte rénale aiguë	25
III.2.2.3. Classification de l'atteinte rénale aiguë	25
III.3. Troubles nerveux.....	28
IV. Diagnostic de l'intoxication au raisin	28

IV.1. Analyses sanguines biochimiques lors d'atteinte rénale aiguë	33
IV.2. Numération formule sanguine lors d'atteinte rénale aiguë	33
IV.3. Analyse d'urine lors d'atteinte rénale aiguë	33
IV.4. Imagerie médicale lors d'atteinte rénale aiguë	34
V. Prise en charge thérapeutique	34
V.1. Prise en charge éliminatoire et préventive	34
V.2. Prise en charge symptomatique	35
V.2.1. Prise en charge de l'atteinte digestive	35
V.2.2. Prise en charge de l'atteinte rénale aiguë.....	36
V.2.2.1. Fluidothérapie.....	36
V.2.2.2. Restauration de la production d'urine lors d'oligo/anurie.....	36
V.2.2.3. Correction des désordres électrolytiques et acido-basiques	37
V.2.2.4. Gestion de l'anémie	38
V.2.2.5. Gestion de l'hypertension artérielle systémique	38
V.2.2.6. Thérapies de supplémentation rénale	38
VI. Pronostic	39
Deuxième partie : Étude épidémiologique et clinique prospective des intoxications au raisin chez le chien et le chat	40
I. Objectifs de l'étude	40
II. Matériel et méthodes	41
II.1. Données du CAPAE Ouest et du CNITV	41
II.1.1. CAPAE-Ouest.....	41
II.1.1.1. Missions du CAPAE-Ouest.....	41
II.1.1.2. Activités du CAPAE-Ouest	42
II.1.1.2.a. L'évolution du nombre d'appels au cours du temps.....	42
II.1.1.2.b. La répartition par demandeur	43
II.1.1.2.c. La répartition par espèce	43
II.1.1.2.d. La répartition par toxique.....	44
II.1.2. CNITV	44
II.1.2.1. Missions du CNITV	44
II.1.2.2. Activités du CNITV.....	45
II.1.2.2.a. L'évolution du nombre d'appels au cours du temps.....	45
II.1.2.2.b. La répartition par demandeur	46
II.1.2.2.c. La répartition par espèce	46

II.1.2.2.d. La répartition par toxique.....	47
II.2. Période d'étude.....	48
II.3. Espèces concernées	48
II.4. Récolte des cas et fiche commémorative	48
II.5. Scoring des intoxications.....	48
II.5.1. Imputabilité	49
II.5.2. <i>Poisoning Severity Score</i> (PSS).....	49
II.6. Définition de la dose ingérée	50
II.7. Critères d'inclusion et d'exclusion	51
II.8. Analyses statistiques	51
III. Résultats et discussion	52
III.1. Population d'étude.....	52
III.2. Étude épidémiologique : résultats et discussion.....	53
III.2.1. Répartition annuelle et mensuelle des appels pour une exposition au raisin	53
III.2.2. Distribution géographique des cas	54
III.2.3. Répartition par demandeur	56
III.2.4. Étude épidémiologique chez le chien.....	56
III.2.5. Étude épidémiologique chez le chat.....	57
III.2.6. Discussion	58
III.3. Étude clinique : résultats et discussion	61
III.3.1. Étude clinique chez le chien	61
III.3.2. Étude clinique chez le chat	65
III.3.3. Discussion	66
.....	68
IV. Limites et discussion générale	69
IV.1. Limites de l'étude.....	69
IV.1.1. Limites concernant l'inclusion des cas dans l'étude	69
IV.1.2. Limites concernant la conception de l'étude	69
IV.1.3. Limites concernant la récolte des informations.....	70
IV.1.4. Limites concernant les résultats de l'étude	70
IV.2. Discussion générale.....	71
Conclusion.....	73
Bibliographie.....	74

Table des figures

Figure 1 : grappes et grains de raisin (photographie personnelle)	17
Figure 2 : pied de vigne de l'espèce <i>Vitis vinifera</i> (photographie personnelle)	17
Figure 3 : coupe longitudinale d'un grain de raisin (Sorbonne université-UFR des sciences de la vie).....	18
Figure 4 : schéma en coupe longitudinale d'un grain de raisin (Sorbonne université-UFR des sciences de la vie)	18
Figure 5 : représentation chimique des différents stéréoisomères de l'acide tartrique d'après Moreno et Peinado, <i>Enological Chemistry</i> 1st edition, 2012	19
Figure 6 : accumulation d'acide tartrique dans les cellules tubulaires proximales (illustration personnelle)	21
Figure 7 : évolution de la créatininémie (mg/ml) en fonction du débit de filtration glomérulaire (ml/kg/min).....	26
Figure 8 : évolution du nombre d'appels au CAPAE entre 2013 et 2023 (N=103 272)	42
Figure 9 : répartition cumulée mensuelle des appels au CAPAE entre 2013 et 2023 (N=103 272).....	42
Figure 10 : répartition des appelants au CAPAE de 2013 à 2023 en fonction de leur catégorie socio-professionnelle (N= 103 280)	43
Figure 11 : répartition des appels au CAPAE de 2013 à 2023 en fonction de l'espèce concernée (N=103 280).....	43
Figure 12 : répartition des appels au CAPAE entre 2013 et 2023 en fonction de la catégorie du toxique concerné (N=103 280)	44
Figure 13 : évolution du nombre d'appels au CNITV entre 2013 et 2023 (N=208 740)	45
Figure 14 : répartition cumulée mensuelle des appels au CNITV entre 2021 et 2022 (N=41 088)	45
Figure 15 : répartition des appelants au CNITV de 2013 à 2023 en fonction de leur catégorie socio-professionnelle (N= 208 731)	46
Figure 16 : répartition des appels au CNITV de 2013 à 2023 en fonction de l'espèce concernée (N=209 582)	46
Figure 17 : répartition des appels au CNITV entre 2013 et 2023 en fonction de la catégorie du toxique concerné (N=244 765)	47
Figure 18 : arbre d'exclusion et de classement des cas reçus (N=634) du 1 ^{er} juin 2022 au 31 décembre 2023	52
Figure 19 : pourcentage de cas « raisin » par rapport au nombre total de cas reçus au CAPAE (N _{tot raisin} = 720) et au CNITV (N _{tot raisin} = 1 765) de 2007 à 2023	53
Figure 20 : répartition mensuelle des cas d'exposition au raisin (données du CAPAE et du CNITV sur 2007-2023 ; N = 2 485).....	54
Figure 21 : répartition de la population française au 1 ^{er} janvier 2023, source INSEE.....	55
Figure 22 : distribution géographique des cas « raisin » reçus au CAPAE et au CNITV de 2007 à 2023 (N=2 305).....	55
Figure 23 : répartition par races des cas inclus concernant des chiens (N=317)	56
Figure 24 : répartition du type de raisin ingéré chez les chiens inclus (N=317).....	57
Figure 25 : dose moyenne de raisin frais ingérée par les chiens symptomatiques (N=36) et par les chiens asymptomatiques (N=156) associée aux intervalles de confiance à 95%.....	64

Figure 26 : dose moyenne de raisin sec ingérée par les chiens symptomatiques (N=9) et par les chiens asymptomatiques (N=54) associée aux intervalles de confiance à 95%.....64

Table des tableaux

Tableau I : critères de classification de l'atteinte rénale aiguë (International Renal Interest Society 2016)	27
Tableau II : diagnostic différentiel des vomissements chez le chien (Gough 2007 ; Ettinger, Feldman, Cote 2016)	29
Tableau III : diagnostic différentiel des atteintes rénales aiguës chez le chien (Gough 2007 ; Ettinger, Feldman, Cote 2016).....	30
Tableau IV : présentation des principales néphrotoxines chez le chien et le chat (Ettinger, Feldman, Cote 2016)	32
Tableau V : imputabilité attribuée par le logiciel Capatox du CAPAE-Ouest	49
Tableau VI : poids de différentes variétés de raisin avec un intervalle de confiance à 95% (moyenne d'une loi de probabilité d'écart type inconnu)	50
Tableau VII : récapitulatif des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude	51
Tableau VIII : fréquence des signes cliniques observés chez le chien parmi les cas totaux (N=317) et les cas probables (N=116)	61
Tableau IX : récapitulatif des caractéristiques des 6 cas d'atteintes rénales aiguës suivant l'ingestion de raisin.....	63
Tableau X : effectifs des chiens ayant reçu une décontamination digestive en fonction de la présence ou de l'absence de symptôme	65
Tableau XI : fréquence des signes cliniques observés chez les chats parmi les cas totaux	65

Table des abréviations

CAPAE-Ouest : Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest

CNITV : Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

OAT1 : *Organic Anion Transporter 1*

OAT4 : *Organic Anion Transporter 4*

MDCK : *Madin-Darby Canine Kidney Cells*

KDIGO : *Kidney Disease : Improving Global Outcomes*

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

IRIS : *International Renal Interest Society*

ARA : Atteinte Rénale Aiguë

SDMA : Symétrique Diméthylarginine

PAL : Phosphatases Alcalines

ALAT : Alanine Aminotransférase

ASAT : Aspartate Aminotransférase

GGT : Gamma Glutamyl Transférase

EPO : Érythropoïétine

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

PO : Per Os

NFS : Numération Formule Sanguine

CRI : *Constant Rate Infusion*

PSS : *Poisoning Severity Score*

VPIS : *Veterinary Poisons Information Service*

Introduction

Depuis la fin des années 90, la littérature fait état d'un lien potentiel entre l'ingestion de raisin frais ou de ses dérivés secs, et l'apparition d'atteintes rénales aiguës parfois mortelles chez le chien, a priori sans relation dose-effet et semblant idiosyncratiques (Gwaltney-Brant et al. 2001 ; Singleton 2001 ; Mazzaferro et al. 2004).

L'hypothèse la plus récente rapporte que cette toxicité rénale serait au moins en partie due à l'accumulation d'acide tartrique – contenu en grande quantité dans les grains de raisin (Moreno, Peinado 2012) – à l'intérieur des cellules tubulaires proximales et aboutissant à la nécrose de ces dernières. Ces lésions s'associent à la présence de cylindres protéiques dans la lumière tubulaire (Morrow et al. 2005 ; Wegenast et al. 2022 ; Coyne, Landry 2023).

De par sa présence dans nos foyers et dans notre environnement agricole, et en raison de la méconnaissance des propriétaires sur sa toxicité, l'ingestion de raisin par le chien est relativement fréquente et potentiellement grave. L'ingestion de raisin par le chat est quant à elle moins fréquente et le caractère toxique ou non du raisin chez cette espèce n'est pas connu.

L'objectif de cette étude sera d'apporter une description épidémiologique, de déterminer l'incidence des signes cliniques et notamment de l'atteinte rénale aiguë lors de ces intoxications. Elle essayera de déterminer la présence ou l'absence de toxicité chez le chat. Enfin une attention sera également portée à l'influence de la décontamination vis-à-vis de la présence de signes cliniques.

Afin de répondre à ces questions, ce travail fera, dans une première partie, un état des lieux des connaissances actuelles sur les intoxications au raisin. Dans une seconde partie, nous réaliserons une étude épidémiologique et clinique des cas d'intoxication recensés par le Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest) et par le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) du 1^{er} juin 2022 au 31 décembre 2023.

Première partie : Revue bibliographique de la toxicité du raisin chez les carnivores domestiques

Dans cette partie nous nous attacherons à présenter tout d'abord le raisin et sa toxicité ainsi que l'épidémiologie des intoxications. Nous traiterons ensuite du tableau clinique, du diagnostic, de la prise en charge thérapeutique et enfin du pronostic des intoxications au raisin.

I. Le raisin, un toxique méconnu

I.1. Description et généralités sur le raisin

Le raisin (Figure 1 et Figure 2) est le fruit de la vigne (*Vitis*). La plante fait partie de l'ordre des Vitales et de la famille des Vitaceae selon la classification phylogénétique APG IV (The Angiosperm Phylogeny Group et al. 2016). En se basant sur des critères morphologiques, anatomiques et chimiques, elle fait partie, d'après Cronquist, de la famille des Vitaceae, sous famille Vitoideae (Cronquist 1981). Il existe une multitude d'espèces comme *Vitis vinifera* (Figure 2), *Vitis amurensis*, *Vitis labrusca*, etc. (Wen et al. 2014). La plus commune de ces espèces en Europe et dans le monde est *Vitis vinifera*, qui est aussi bien cultivée pour le vin, le jus ou encore le raisin de table. La France était, en 2021, le 5^{ème} producteur mondial de raisin en termes de tonnage avec 5 millions de tonnes sur l'année (Food and Agriculture Organisation Of the United States 2021). Au sein de ces espèces nous trouvons différents cultivars, plus couramment appelés « cépages » en ce qui concerne la vigne.



Figure 1 : grappes et grains de raisin (photographie personnelle)



Figure 2 : pied de vigne de l'espèce *Vitis vinifera* (photographie personnelle)

Le raisin se présente sous forme de grappes composées de nombreux grains correspondant à des baies (Figure 3 et Figure 4), c'est-à-dire un fruit dont le péricarpe (épicarpe, mésocarpe, endocarpe) est entièrement charnu et contenant des pépins (Sorbonne Université - UFR des Sciences de la Vie 2010).



Figure 3 : coupe longitudinale d'un grain de raisin (Sorbonne université-UFR des sciences de la vie)

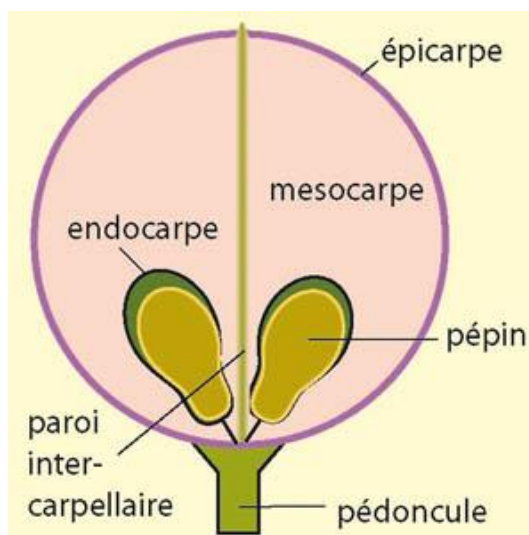


Figure 4 : schéma en coupe longitudinale d'un grain de raisin (Sorbonne université-UFR des sciences de la vie)

Une grappe pèse entre 130 et 200 grammes pour les cépages viticoles (Muller 2016; Badier 2018). Les cépages produisant du raisin de table ont en général des grappes plus lourdes et des baies de plus grande taille. Ces baies pèsent généralement entre 1 et 2 grammes pour les raisins à vin (Reynolds, De savigny 2005; Muller 2016) et en moyenne 7 grammes pour les raisins de table (Rachel 2021) mais peuvent peser de 5 à 11 grammes. Enfin les raisins secs pèsent environ 20% des poids mentionnés ci-dessus (Morrow et al. 2005 ; Moreno, Peinado 2012).

Les principaux éléments chimiques composant la pulpe des baies sont l'eau (70 - 85%), les glucides (14 - 26%) et les acides organiques (0,6 - 2,7%) avec pour ces derniers les principaux représentant suivants : l'acide tartrique, l'acide malique et plus anecdotiquement l'acide citrique (Moreno, Peinado 2012).

L'acide tartrique (Figure 5) qui nous intéresse particulièrement dans le cadre de la toxicité du raisin est l'acide organique présent en la plus grande quantité dans le grain de raisin. C'est une molécule hydrosoluble correspondant à un produit final du catabolisme de l'acide ascorbique et s'accumulant tout au long du processus de maturation du fruit. Sa concentration varie selon les espèces, selon les variétés, selon le stade de maturité et selon les saisons. Elle se situe en général entre 3,5 et 11 g/L de jus et moût de pressage et peut parfois atteindre 20 g/L à la véraison (Moreno, Peinado 2012). Dans un autre article, sa concentration se situe entre 5 et 50 g/kg et varie en fonction de l'espèce et du stade de maturité du fruit (Wen et al. 2014). Il est à noter que sa concentration serait plus élevée dans la peau du raisin en comparaison avec la pulpe ou la tige (Moreno, Peinado 2012).

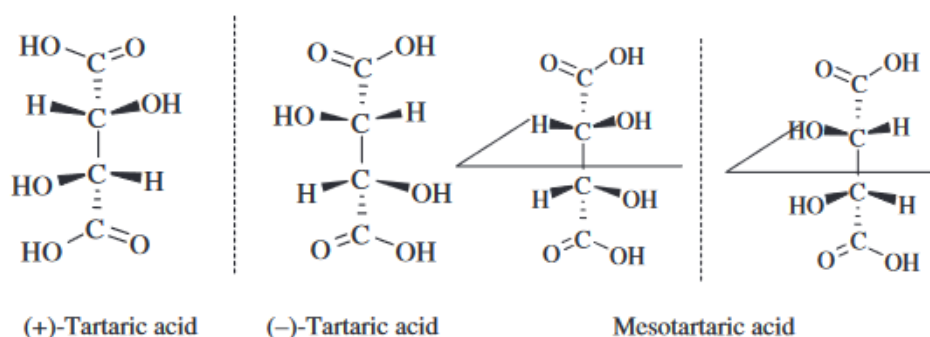


Figure 5 : représentation chimique des différents stéréoisomères de l'acide tartrique d'après Moreno et Peinado, *Enological Chemistry 1st edition, 2012*

I.2. Produits impliqués lors d'intoxication

Le raisin est utilisé de différentes manières, que ce soit comme fruit (frais ou sec), pour produire de l'alcool (vin, champagne, etc.), du jus, de l'huile de pépins de raisin, du pekmez. On utilise également le marc de raisin (résidus secs résultant du pressage) pour produire des engrais organiques azotés.

Les produits à l'origine d'intoxication chez les carnivores domestiques sont le raisin frais, les raisins secs (et les produits cuisinés en contenant), le marc de raisin trouvé à côté des fermes viticoles ou encore les engrais organiques azotés dont la source d'azote est le raisin. En revanche, les jus, le vin ou encore les confitures ne seraient pas toxiques, probablement grâce aux processus de détartrage (retrait de l'acide tartrique) de ces produits (Wegenast et al. 2022 ; Shayanfar, Bodbodak 2014) et à une concentration en acide tartrique plus faible dans la pulpe que dans la peau (Moreno, Peinado 2012). La décomposition thermique de l'acide tartrique expliquerait quant à elle que les produits cuits soient moins impliqués dans des intoxications (Wegenast et al. 2022). Concernant les produits contenant des extraits purifiés de pépins de raisin comme arôme alimentaire pour chien, l'autorité européenne de sécurité des aliments n'a pas pu conclure, face à un manque de données, à leur innocuité (Bampidis et al. 2020). Cependant, à l'heure actuelle, aucun cas de toxicité n'a été mis en évidence (Rothrock 2023).

I.3. Toxines présentes dans le raisin

La molécule responsable des atteintes rénales aiguës a longtemps été inconnue. De nombreux mécanismes ont été proposés, comme des intolérances aux tanins et flavonoïdes, un excès d'ingestion de monosaccharides, un excès de vitamine D ou encore l'accumulation de pigments comme l'hémoxidérine, consécutive à une surcharge en fer ou à une hémolyse intravasculaire (Singleton 2001; Morrow et al. 2005 ; Croft et al. 2021). Ont également été proposées des contaminations environnementales avec des métaux lourds, des pesticides ou des mycotoxines comme l'ochratoxine (Eubig et al. 2005 ; Croft et al. 2021).

Cependant, aucune de ces hypothèses n'a été prouvée et certaines ont même été jugées très peu probables. Concernant la vitamine D, la chronologie diffère de celle observée lors d'intoxication au cholécalférol (Eubig et al. 2005). Pour l'accumulation d'hémoxidérine, aucun élément en faveur d'une accumulation de fer ou d'hémolyse intravasculaire n'a été mis en évidence et le taux de fer au niveau des reins était normal (Morrow et al. 2005). L'absence, quant à elle, d'un excès de concentration en métaux lourds dans les reins rend cette hypothèse très peu probable (Morrow et al. 2005). Enfin, des raisins ayant entraîné la mort d'un chien ont été soumis à une analyse toxicologique et aucune trace d'ochratoxine n'a été retrouvée (Morrow et al. 2005).

Récemment, l'acide tartrique a été mis en avant comme toxique potentiel et très probable. En effet les sels d'acide tartrique utilisés dans l'alimentation humaine et présents dans le tamarin (fruit riche en acide tartrique) ont conduit, après ingestion, aux mêmes lésions rénales que celles observées lors d'intoxication au raisin chez le chien (Wegenast et al. 2022). De plus, à des concentrations présentes dans les raisins (Moreno, Peinado 2012), une étude *in vitro* a montré la toxicité de l'acide tartrique sur des cellules rénales de chien (Coyne, Landry 2023). Enfin, des études assez anciennes *in vivo* chez le chien avaient également montré que l'acide tartrique et ses sels entraînaient des nécroses tubulaires proximales et une oligo/anurie similaires à celles que l'on peut observer lors d'intoxication au raisin (Underhill 1912; Pearce, Ringer 1913).

I.4. Pharmacocinétique et mode d'action des toxines suspectées

I.4.1. Pharmacocinétique de l'acide tartrique chez le chien et le chat

Après une administration par voie parentérale (entre 100 et 600 mg/kg), environ 70% du sel de rochelle (tartrate de sodium et de potassium) administré a été retrouvé dans les urines. Pour les mêmes concentrations administrées par voie orale, ce chiffre montait au-dessus des 90%. Cependant, à des doses supérieures allant de 600 mg/kg à 2 000 mg/kg par voie orale, il n'était plus récupéré qu'une fraction moindre (inférieure à 70%). Aucune biotransformation n'a été mise en évidence dans l'organisme du chien, les sels d'acide tartrique étant excrétés tels qu'administrés (Underhill et al. 1931). D'après les résultats de cette étude, l'élimination de l'acide tartrique et de ses sels se fait donc majoritairement par voie urinaire, induisant ainsi les lésions histologiques rénales précédemment décrites (Underhill et al. 1931 ; Younes et al. 2020). Il est à noter que la littérature est très pauvre concernant la pharmacocinétique de l'acide tartrique chez le chien et qu'elle est inexistante à ce jour chez le chat.

1.4.2. Mode d'action de l'acide tartrique chez le chien et le chat

Le mécanisme d'action précis de l'acide tartrique n'est, à l'heure actuelle, pas connu avec certitude. Cette substance s'accumulerait dans les cellules tubulaires proximales rénales en étant absorbée depuis les capillaires péri-tubulaires vers l'intérieur de ces cellules via le transporteur OAT1 (Coyne, Landry 2023). Ensuite, il ne serait pas, à la différence de l'Homme, excrété vers la lumière des tubules proximaux, et donc vers l'urine, à cause d'un déficit en transporteur OAT4 chez le chien (Basit et al. 2019) (Figure 6). En effet, ce transporteur n'aurait pas été conservé lors de l'évolution chez le chien, le rat et la souris (Basit et al. 2019). C'est cette absence d'expression des récepteurs OAT4 qui serait l'élément clef de la toxicité de l'acide tartrique, et donc du raisin chez cette espèce. *In vitro*, en transformant des cellules de rein de chien (*Madin-Darby canine kidney cells*) en y ajoutant le gène codant pour le transporteur OAT4, l'acide tartrique n'a pas exercé de toxicité sur ces cellules. Au contraire, sur ces mêmes cellules, en présence d'acide tartrique mais sans ajout d'OAT4, une toxicité a été observée (Coyne, Landry 2023). Il est à noter qu'il n'existe pas de données publiées concernant l'expression ou non de ce récepteur chez le chat.

L'accumulation serait à l'origine de dommages dans la membrane cellulaire (Coyne, Landry 2023), caractérisés par des lésions constantes de nécrose et de dégénération des cellules tubulaires proximales mais préservant l'intégrité de la membrane basale (Morrow et al. 2005).

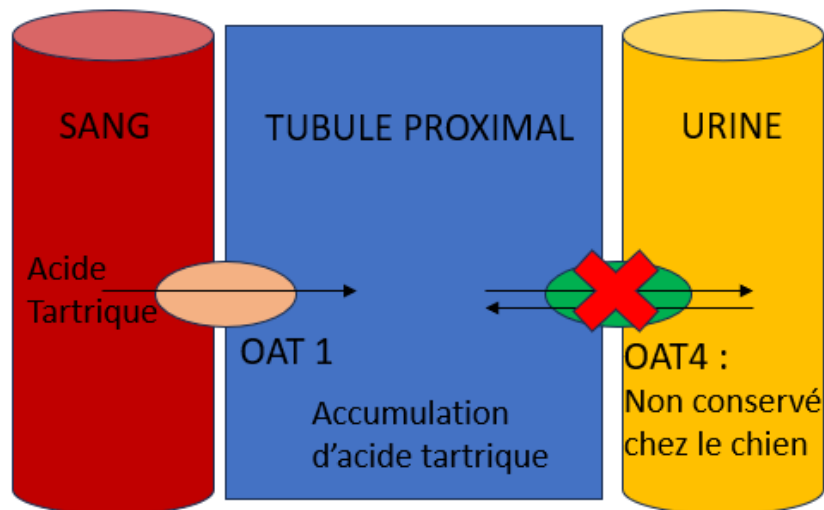


Figure 6 : accumulation d'acide tartrique dans les cellules tubulaires proximales (illustration personnelle)

I.5. Doses toxiques

Aucune relation dose-effet ne semble apparaître concernant la toxicité du raisin. Plusieurs hypothèses ont été émises concernant cette variabilité : notamment la variation de concentration en molécules toxiques dans chaque fruit, la difficulté de connaître la dose exacte ingérée ou le poids d'un fruit. Enfin, une sensibilité individuelle de certains chiens n'est pas à exclure, il s'agirait donc d'une intoxication potentiellement idiosyncratique.

Selon les données de la littérature, les doses minimales ayant entraîné une atteinte rénale aiguë chez le chien sont les suivantes : 2,8 g/kg de raisins secs (Eubig et al. 2005), 3 g/kg de raisins secs (Morrow et al. 2005), 4 à 5 grains de raisin frais chez un chien de 8,2 kg (soit environ 3,2 à 4 g/kg) (Mazzaferro et al. 2004), et même 1 g/kg de raisin frais aurait entraîné une atteinte rénale aiguë de stade IRIS 1 (Reich et al. 2020). D'autres sources font état d'une dose toxique plus élevée pour le fruit frais (19,6 g/kg) et d'une dose toxique similaire pour les fruits secs (2,8 g/kg) (Berny, Queffelec 2014). La dose toxique chez le chat, si elle existe, n'est à ce jour pas connue.

Concernant l'acide tartrique en lui-même, des lésions de nécrose tubulaire ont été détectées à partir de 400 mg/kg de poids vif de sel de rochelle (tartrate de sodium et de potassium) et avec des lésions plus constantes au-dessus de 600 mg/kg de poids vif (Underhill et al. 1931). Un cas d'ingestion par un chien de crème de tartre (additif alimentaire à base de bitartrate de potassium) ayant entraîné une atteinte rénale aiguë avec une dose de 483 mg/kg de poids vif a été décrit (Wegenast et al. 2022). *In vitro* une concentration de 10 mmol/L (soit environ 1,8 g/L de bitartrate de potassium) a montré une toxicité pour les cellules MDCK (Coyne, Landry 2023).

Comme présenté au paragraphe I.1, la concentration moyenne en acide tartrique est comprise entre 3,5 et 11 g/L et peut monter jusqu'à 20 g/L de jus et moût de pressage (Moreno, Peinado 2012). La quantité d'acide tartrique présente dans le raisin et les doses toxiques de raisin ayant entraîné des atteintes rénales aiguës sont concordantes avec les doses toxiques connues d'acide tartrique ou de ses sels.

II. Epidémiologie de l'intoxication au raisin

II.1. Espèces sensibles

L'espèce la plus sensible à la toxicité du raisin semble être le chien, pour lequel les premiers rapports d'atteintes rénales aiguës datent de la fin des années 90. Il est également rapporté dans cette espèce des symptômes purement digestifs comme de la diarrhée, des vomissements ou encore de l'anorexie (Reich et al. 2020 ; Dijkman et al. 2022). Enfin il est décrit une symptomatologie nerveuse dans certaines publications (Schweighauser et al. 2020). L'intoxication chez le chat est bien moins documentée dans la littérature avec seulement 2 cas d'atteinte rénale aiguë rapportés (Sutton, Bates, Campbell 2009) et quelques cas présentant des symptômes digestifs (vomissements, anorexie, etc.) sans problème rénal associé (Dijkman et al. 2022 ; CAPAE-Ouest - données non publiées 2023). Il est également mentionné le cas du décès d'un furet suite à l'ingestion de raisin, sans qu'aucun examen complémentaire ne permette d'identifier les lésions à l'origine du décès (Sutton, Bates, Campbell 2009). Des cas d'appels pour des NAC et un cheval ont été rapportés (Berny, Queffelec 2014 ; CAPAE-Ouest - données non publiées 2023) mais aucun cas avéré d'intoxication ne ressort dans la bibliographie pour ces espèces.

II.2. Circonstances d'intoxication

Les animaux sont le plus souvent intoxiqués de manière accidentelle en ingérant l'un des produits mentionnés au I.2 au sein du domicile familial (fruits frais ou secs et préparations cuisinées en contenant) ou lors de promenades en extérieur ; notamment pour les engrais organiques azotés dont le raisin est la source d'azote, le marc de raisin et les ingestions de grappes de fruits frais sur pied. Il existe également des cas d'intoxication par méconnaissance du propriétaire, ce dernier donnant à son animal du raisin en récompense ou friandise. Concernant les produits à l'origine d'intoxication, une étude mentionne les chiffres suivants : 50,5% de fruits frais, 26,3% de produits alimentaires cuisinés contenant du raisin frais ou sec et enfin 23,2% de fruits secs (Dijkman et al. 2022).

II.3. Période d'intoxication

Il existe relativement peu d'informations sur les périodes à risque majeur d'intoxication. Au Royaume-Uni, il a été rapporté un nombre significativement plus important de cas au mois de décembre, mettant en cause pour une majorité des cas l'ingestion de produits contenant des raisins secs (*cake*, pain, *mince pie*) (Croft et al. 2021). Il semble en effet intuitif de penser que la majorité des cas se produit soit au moment des fêtes de fin d'année lors desquelles la consommation de produits à base de fruits secs est fréquente (notamment dans les pays anglosaxons), soit lors des mois durant lesquels le raisin arrive à maturité, de fin août à début octobre.

III. Tableau clinique de l'intoxication

Le tableau clinique lors d'intoxication au raisin se décline en 3 volets présentés ci-dessous : digestif, rénal et plus anecdotiquement nerveux. On pourra retrouver en parallèle une atteinte peu spécifique de l'état général de l'animal avec de l'abattement ou encore de la déshydratation.

III.1. Troubles digestifs

Les signes digestifs sont précoces et surviennent en général moins de 24 heures suivant l'ingestion. Ils sont représentés par des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie, des ballonnements ou encore une douleur abdominale (Kammerer, Leclerc, Poncet 2012 ; Reich et al. 2020 ; Croft et al. 2021).

III.2. Atteinte rénale

III.2.1. Signes cliniques d'atteinte rénale aiguë

Les signes observés sont ceux d'une atteinte rénale aiguë (ARA). Cette dernière apparaît en général dans les 24 à 72 heures suivant l'ingestion et est caractérisée par l'occurrence de l'un ou plusieurs des signes cliniques suivants : oligurie, anurie, anorexie, abattement, polyuro-polydipsie (Eubig et al. 2005 ; Reich et al. 2020 ; Schweighauser et al. 2020). L'hyperurémie et l'hypercréatininémie de l'animal pourront entraîner la formation d'ulcères buccaux, des vomissements ainsi qu'une acidose métabolique potentiellement à l'origine d'une dyspnée de Kussmaul (respiration tachypnéique et profonde, présentant une pause en fin d'inspiration et d'expiration). L'hypertension artérielle systémique est également une complication possible (Ettinger, Feldman, Cote 2016). L'atteinte rénale aiguë peut, dans certains cas, être à l'origine de la mort de l'animal.

III.2.2. Point d'attention sur l'atteinte rénale aiguë

III.2.2.1. Définition de l'atteinte rénale aiguë

Précédemment connue sous le terme « insuffisance rénale aiguë », l'atteinte rénale aiguë est une entité plus large comprenant l'insuffisance rénale aiguë elle-même (définie comme une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire) et toutes lésions rénales aiguës glomérulaires et/ou tubulaires et/ou d'altération aiguë du fonctionnement rénal (International Renal Interest Society 2016 ; Rothrock et al. 2021). En médecine humaine le groupe de travail « *The Kidney Disease : Improving Global Outcomes* » (KDIGO) établit la durée de l'atteinte rénale aiguë à 7 jours de baisse rapide de la fonction rénale ; au-delà, on parlera de maladie rénale aiguë et à plus de 90 jours on parlera de maladie rénale chronique (Chawla, et al 2017). La présentation clinique inclut les atteintes rénales aiguës pré-rénales, rénales et post-rénales (Ettinger, Feldman, Cote 2016 ; International Renal Interest Society 2016).

III.2.2.2. Présentation des phases de l'atteinte rénale aiguë

L'atteinte rénale aiguë se décompose en 4 phases : initiation, extension, maintenance et récupération (Ettinger, Feldman, Cote 2016 ; Rothrock et al. 2021).

Phase d'initiation : cette dernière se produit immédiatement après l'incident (ischémie, exposition à un toxique, etc.). Elle comprend les phases d'hypoxie et de baisse de la concentration en ATP induisant le dysfonctionnement des pompes Na/K ATPases, la formation de radicaux libres et donc la formation de dommages sur les cellules rénales. On peut avoir la formation de cylindres dans la lumière des tubules et une baisse associée du débit de filtration glomérulaire par augmentation de la pression intratubulaire.

Phase d'extension : pendant cette période qui dure de 1 à 2 jours, les phénomènes d'ischémie, d'inflammation et d'hypoxie se poursuivent, majorant les lésions cellulaires.

Phase de maintenance : à ce moment, le débit de filtration glomérulaire (DFG) atteint son point le plus bas et le débit urinaire peut quant à lui augmenter ou diminuer. Les cellules tubulaires commencent à proliférer pour reconstruire l'intégrité tubulaire, et le débit sanguin rénal peut revenir à la normale.

Phase de récupération : les tubules rénaux se régénèrent et le DFG augmente, tentant de retrouver son niveau basal (ce qui peut arriver ou non en fonction de la sévérité de l'atteinte). Cette régénération peut prendre plusieurs semaines voire plusieurs mois et une maladie rénale chronique séquellaire peut se développer.

III.2.2.3. Classification de l'atteinte rénale aiguë

La classification en vigueur actuellement dans le monde vétérinaire canin est celle de l'IRIS (*International Renal Interest Society*). Elle se décompose en 5 grades (Tableau I), reposant sur la valeur chiffrée et la cinétique de la créatininémie ainsi que sur la production d'urine, dont la surveillance nécessite un sondage urinaire de l'animal (International Renal Interest Society 2016).

Le grade 1 correspond aux animaux non azotémiques présentant une augmentation de la créatininémie de plus de 3 mg/L en moins de 48 heures et/ou une oligurie (< 1 ml/kg/h) ou anurie sur 6 heures et/ou des signes cliniques, biologiques (augmentation de la concentration en Symétrique Diméthylarginine (SDMA), cylindrurie, protéinurie, glucosurie, etc.), ou échographiques d'atteinte rénale aiguë. Il inclut également les animaux dont l'oligo/anurie répond facilement à la fluidothérapie. La réponse à la fluidothérapie correspond à une augmentation de la production d'urine à plus de 1 ml/kg/h pendant 6 heures et à une baisse de la créatininémie par rapport à sa valeur initiale en 48 heures.

Le grade 2 correspond aux animaux ayant une azotémie mineure (créatinine comprise entre 16 et 25 mg/L) et pouvant présenter une oligurie (< 1 ml/kg/h) ou anurie sur 6 heures et/ou des signes cliniques, biologiques (SDMA, cylindrurie, protéinurie, glucosurie, etc.) ou échographiques d'atteinte rénale aiguë. Sont également inclus les animaux souffrant d'une MRC préexistante pour lesquels on observe une augmentation de la créatininémie de plus de 3 mg/L en moins de 48 heures. Ce grade inclut également les animaux dont l'oligo/anurie et l'azotémie répondent facilement à la fluidothérapie.

Les grades 3-4-5 correspondent à des animaux ayant des valeurs de créatininémie modérées à majeures et présentant une atteinte rénale aiguë documentée par la clinique, les analyses biologiques et l'imagerie. Une oligo/anurie peut être ou non associée.

Chaque grade est ensuite subdivisé en fonction de la production d'urine (oligurique ($< 1 \text{ ml/kg/h}$), anurique (pas d'urine produite durant 6 heures) ou non-oligurique ($> 1 \text{ ml/kg/h}$)) et en fonction de la nécessité d'une thérapie de supplémentation rénale.

Cette classification pratique pour le clinicien présente toutefois quelques limites. En effet, il est possible de passer à côté d'ARA de grade 1 car elles sont non azotémiques et que le clinicien n'a pas forcément d'éléments en faveur (imagerie, historique, etc.), bien que des lésions microscopiques qui entraîneront une perte du potentiel rénal pour le futur soient présentes. De plus, l'utilisation de la créatinine comme marqueur biologique reflète assez mal le DFG (corrélation inverse non linéaire, forme $\exp(1/x)$) (Figure 7). Lorsque la fonction rénale est proche de la normale, même si le DFG diminue fortement, la créatininémie n'évoluera que très peu. En revanche, lorsque la fonction rénale est déjà fortement amoindrie, une faible variation du DFG conduira à une forte augmentation de la créatininémie (Ettinger, Feldman, Cote 2016). Le marqueur le plus intéressant à évaluer en clinique serait en conséquence le DFG, cependant ce dernier n'est pas accessible de manière routinière.

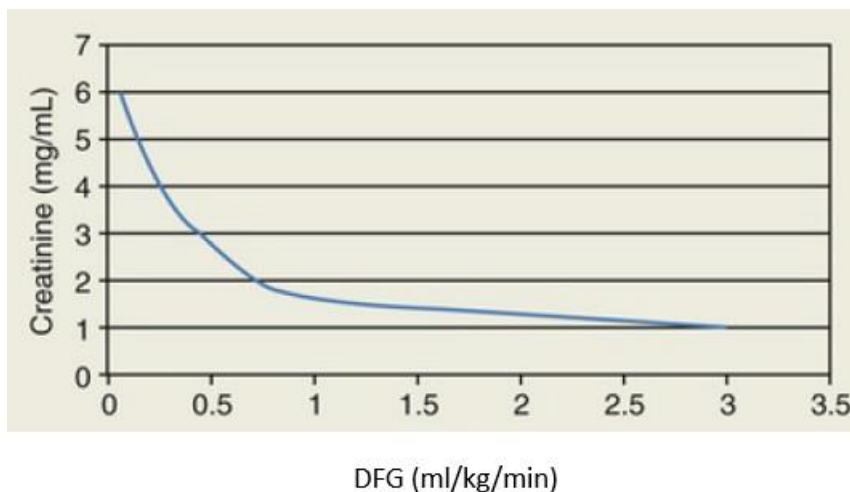


Figure 7 : évolution de la créatininémie (mg/ml) en fonction du débit de filtration glomérulaire (ml/kg/min)

Tableau I : critères de classification de l'atteinte rénale aiguë (International Renal Interest Society 2016)

Grade d'atteinte rénale aiguë ¹	Créatininémie	Description clinique
Grade 1	<16 mg/L (<140 µmol/L)	Non azotémique - ARA documentée (historique, clinique, biochimie, imagerie, oligo-anurie clinique) - Progression de la créatininémie >3 mg/L en 48h tout en restant non azotémique - Oligurie mesurée (< 1ml/kg/h) ou anurie durant 6h - Réponse à la fluidothérapie ²
Grade 2	17 – 25 mg/L (141-220 µmol/L)	Azotémie mineure - ARA documentée (historique, clinique, biochimie, imagerie, oligo-anurie clinique) - Progression de la créatininémie > 3mg/L en 48h - Oligurie mesurée (< 1ml/kg/h) ou anurie durant 6h - Réponse à la fluidothérapie ²
Grade 3	26 – 50 mg/L (221-439 µmol/L)	Azotémie modérée à majeure
Grade 4	51 – 100 mg/L (440-880 µmol/L)	- ARA documentée avec progression des dysfonctionnements rénaux
Grade 5	>100 mg/L (> 880 µmol/L)	et de l'azotémie

- ¹ Chaque grade est ensuite subdivisé en fonction de la production d'urine (oligo/anurie) et en fonction de la nécessité d'une thérapie de supplantation rénale.
- ² La réponse à la fluidothérapie correspond à une augmentation de la production d'urine à plus de 1 ml/kg/h pendant 6 heures et à une baisse de la créatininémie par rapport à sa valeur initiale en 48 heures.

III.3. Troubles nerveux

Dans la littérature étudiant la toxicité du raisin, il est plus rarement décrit des symptômes nerveux (Eubig et al. 2005 ; Schweighauser et al. 2020). On retrouve principalement une baisse de la conscience, de l'ataxie, et plus rarement de la parésie, de l'hypermétrie, des convulsions ou encore des tremblements intentionnels (Schweighauser et al. 2020). Ces signes nerveux semblent être plus fréquents chez les animaux souffrant d'atteinte rénale aiguë consécutive à l'ingestion de raisin que chez les animaux souffrant d'atteinte rénale aiguë due à une autre cause (Schweighauser et al. 2020). A l'heure actuelle, ces signes nerveux ne semblent donc pas être liés à l'état azotémique de l'animal et ne sont pas expliqués (Schweighauser et al. 2020).

IV. Diagnostic de l'intoxication au raisin

Le diagnostic de l'intoxication au raisin se réalisera à l'aide de la synthèse anamnestic-clinique de l'animal ainsi que grâce à l'apport de la biologie médicale et de l'imagerie médicale.

Un diagnostic de certitude pourra être posé chez un animal dont les propriétaires ou une tierce personne auront été témoin de l'ingestion de raisin frais, sec ou de l'un de ses dérivés. Il pourra être également posé lors de vomissements aigus spontanés sans autre cause possible ou de vomissements induits par le vétérinaire à l'intérieur desquels du raisin serait retrouvé.

Chez un animal ne remplissant pas ces critères on pourra émettre une suspicion d'intoxication à la vue du tableau clinique mentionné au paragraphe III. Il conviendra notamment dans la majorité des cas de réaliser le diagnostic différentiel des vomissements (Tableau II) ou de celui des atteintes rénales aiguës (Tableau III et Tableau IV). La suspicion d'atteinte rénale aiguë sera établie à l'aide des analyses sanguines biochimiques (voir paragraphe IV.1), de la numération formule sanguine (voir paragraphe IV.2), de l'analyse d'urine (voir paragraphe IV.3) et de l'imagerie médicale (voir paragraphe IV.4).

Puisqu'il n'existe aucun test diagnostique spécifique, le diagnostic d'intoxication au raisin sera alors un diagnostic d'exclusion des autres causes de troubles digestifs ou d'atteinte rénale aiguë.

Chez un animal décédé, une histologie rénale mettra en évidence des lésions constantes de nécrose et de dégénération des cellules tubulaires proximales, l'intégrité de la membrane basale étant préservée (Morrow et al. 2005 ; Eubig et al. 2005). Bien que non spécifique, cette analyse peut orienter le clinicien et permettre de prévenir la mise en contact d'autres animaux avec le raisin.

Tableau II : diagnostic différentiel des vomissements chez le chien (Gough 2007 ; Ettinger, Feldman, Cote 2016)

Causes digestives	Alimentaire	- Indiscrétion alimentaire - Allergie alimentaire - Changement alimentaire
	Maladie gastrique	- Gastrite - Parasitisme - Corps étrangers - Obstruction - Syndrome dilatation torsion de l'estomac - Ulcères - Néoplasie
	Maladie de l'intestin grêle	- Parasitisme - Corps étrangers - Obstruction (volvulus, intussusception, sténose...) - Infection (virale, bactérienne, fongique) - Néoplasie
	Maladie du gros intestin	- Colite - Constipation
Causes extra-digestives	Endocrinologie	- Hypocorticisme - Diabète acido-cétosique
	Métabolique	- Hyper/hypocalcémie - Hyper/hypokaliémie
	Maladie systémique	- Hyperthermie - Maladie hépato-biliaire - Pancréatite - Insuffisance pancréatique - Péritonite - Prostatite - Pyomètre - Septicémie - Atteinte rénale aiguë ou chronique - Maladie vestibulaire - Néoplasie
	Toxiques et médicamenteux	- Multiples causes

Tableau III : diagnostic différentiel des atteintes rénales aiguës chez le chien (Gough 2007 ; Ettinger, Feldman, Cote 2016)

Atteinte pré-rénale	Métabolique	- Crise d'hypocorticisme
	Hémodynamique	- Hypotension (état de choc, anesthésie, hypovolémie...) - Hypovolémie (déshydratation, hémorragie, diurétique...) - Baisse du débit cardiaque - Hypoperfusion rénale (AINS, IECA...) - Thrombose - Coagulation intravasculaire disséminée - Hyperviscosité sanguine - Polycythémie
Maladie rénale primitivement	Infectieux	- Leptospirose - Pyélonéphrite - Borréliose
	Inflammatoire	- Décompensation aiguë d'une maladie rénale chronique - Glomérulopathies à médiation immune - Vascularite - Lupus érythémateux systémique
	Néoplasie	- Lymphome - Carcinome - Sarcome - Néphroblastome
	Néphrotoxines	Cf Tableau IV
Maladie rénale secondairement	Infectieux	- Babésiose - Leishmaniose - Dirofilariose - Pyomètre - Endocardite bactérienne
	Inflammatoire	- Sepsis - Insuffisance multi-organique - Pancréatite - Anémie hémolytique à médiation immune - Thrombopénie à médiation immune

		<ul style="list-style-type: none"> - Polyarthrite à médiation immune - Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
	Métabolique	<ul style="list-style-type: none"> - Hypercalcémie
	Hémodynamique	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome hépatorénal - Hypertension artérielle systémique - Coagulation intravasculaire disséminée
	Néoplasie	<ul style="list-style-type: none"> - Myélome multiple - Histiocytose - Métastases
Atteinte post-rénale		<ul style="list-style-type: none"> - Obstruction urétrale ou urétérale - Rupture vésicale - Rupture urétrale ou urétérale

Tableau IV : présentation des principales néphrotoxines chez le chien et le chat (Ettinger, Feldman, Cote 2016)

Classe	Exemples
Antibiotiques	Aminosides, céphalosporines (céfaloridine, céfazoline, céfalotine), pénicillines, sulfonamides, fluoroquinolones, tétracyclines, vancomycine, carbapénèmes, aztreonam, rifampicine, nafcilline, polymyxine, triméthoprime sulfamethoxazole
Antiprotozoaires	Sulfadiazine, thiacetarsamide, pentamidine, dapsone
Antifongiques	Amphotericine B
Antiviraux	Aciclovir, forcarnet
Agents de chimiothérapie	Cis-ou-carboplatine, doxorubicine, azathioprine, methotrexate
Immunosuppresseurs	Cyclosporine, interleukine 2
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Tous
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Tous
Diurétiques	Tous
Agents de contraste	Produits iodés
Autres médicaments	Allopurinol, cimétidine, apomorphine, dextran 40, pénicillamine, EDTA, streptokinase, méthoxyflurane, antidépresseurs tricycliques, hypolipémiants, antagonistes du calcium, analogue de la vitamine D3, lithium, acidifiant urinaire contenant du phosphore
Métaux lourds	Mercure, uranium, plomb, sels de bismuth, chrome, arsenic, or, cadmium, thallium, cuivre, argent, nickel, antimoine
Composés organiques	Ethylène glycol, chloroforme, pesticides, herbicides, solvants, tétrachlorométhane, hydrocarbures chlorés
Autres toxiques	Nitrate de gallium, bisphosphonates, champignons, raisins frais et secs, venin de serpents, venin d'abeille, lys, vitamine D3 contenue dans les rodenticides, fluorure de sodium, superphosphates
Toxines endogènes	Hémoglobine, myoglobine

IV.1. Analyses sanguines biochimiques lors d'atteinte rénale aiguë

Lors d'ARA, les paramètres sanguins augmentant le plus constamment et pouvant sortir des intervalles de référence sont la créatinine et l'urée (Eubig et al. 2005 ; International Renal Interest Society 2016 ; Reich et al. 2020). Il a également été montré qu'il était possible d'observer en parallèle une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (PAL, ALAT, ASAT, GGT) et une augmentation des paramètres du fonctionnement hépatique (triglycérides, bilirubine) (Rimer et al. 2022). Enfin il peut être rapporté une acidose métabolique, une hypoprotéinémie ainsi qu'une hypoalbuminémie (Rimer et al. 2022).

Concernant l'ionogramme, différentes modifications peuvent être notées. L'hyperkaliémie est fréquente. En effet, consécutivement à l'oligo/anurie, l'animal ne peut plus excréter le potassium (Eubig et al. 2005 ; Reich et al. 2020 ; Schweighauser et al. 2020 ; Rimer et al. 2022). Le produit phospho-calcique (Ca x P) est lui aussi fréquemment élevé avec une augmentation du phosphore et du calcium total (Eubig et al. 2005 ; Reich et al. 2020 ; Schweighauser et al. 2020).

Il est à noter que l'élévation du phosphore et du produit phospho-calcique est précoce suite à une ARA consécutive à l'ingestion de raisin (Eubig et al. 2005).

IV.2. Numération formule sanguine lors d'atteinte rénale aiguë

Bien que moins classiquement observée que lors de maladie rénale chronique, où la déplétion en érythropoïétine (EPO) est fréquente, une anémie est possible lors d'atteinte rénale aiguë (Vaden, Levine, Breitschwerdt 1997 ; Pak 2013). Elle constitue un facteur pronostic négatif (Rimer et al. 2022). Les causes de cette anémie lors d'ARA sont les saignements gastro-intestinaux, la déplétion possible en EPO si l'atteinte perdure, les prélèvements de sang répétés ou encore la dilution due à la perfusion (Ettinger, Feldman, Cote 2016).

IV.3. Analyse d'urine lors d'atteinte rénale aiguë

Dans la littérature, les anomalies les plus fréquemment rencontrées à l'analyse urinaire lors d'ARA sont les suivantes : iso et hyposthénurie, protéinurie, glucosurie et cylindrurie (Eubig et al. 2005 ; Yoon et al. 2011 ; Rimer et al. 2022). La protéinurie a été mise en évidence dans 56% des cas et la glucosurie dans 50% des cas de cette étude portant sur des ARA consécutives à l'ingestion de raisin (Eubig et al. 2005). La glucosurie sans hyperglycémie et la présence de cylindres granuleux indiquent une atteinte et des lésions tubulaires (Schweighauser et al. 2020).

IV.4. Imagerie médicale lors d'atteinte rénale aiguë

L'imagerie médicale lors d'ARA consécutive à l'ingestion de raisin n'est pas spécifique.

À la radiographie on peut mettre en évidence des reins de taille normale à augmentée. L'échographie quant à elle peut révéler un épanchement périrénal, une hyperéchogénicité du cortex ou de la médulla, une néphromégalie ou encore une dilatation pyélique (Eubig et al. 2005 ; Ettinger, Feldman, Cote 2016).

V. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique repose sur trois volets. Il s'agit premièrement d'un traitement éliminatoire visant à retirer le toxique de l'organisme de l'animal, associé à de la fluidothérapie visant à prévenir le risque d'apparition d'ARA en maintenant le DFG. Ensuite, n'existant pas d'antidote, un traitement symptomatique sera mis en place si l'intoxication provoque des signes cliniques et/ou des modifications biologiques.

V.1. Prise en charge éliminatoire et préventive

À l'heure actuelle, peu importe la dose ingérée, il est généralement recommandé de traiter précocement la potentielle intoxication avec des mesures éliminatoires suivies d'une fluidothérapie pendant au moins 48 heures (Dijkman et al. 2022). La gestion éliminatoire repose sur l'induction de vomissements et sur l'administration répétée de charbon actif (Berny, Queffélec 2014).

La molécule émétisante de choix chez le chien est l'apomorphine. Utilisée à différentes doses et avec différentes voies d'administration (intra veineuse, sous-cutanée, intra musculaire, conjonctivale et gingivale), l'apomorphine a montré une efficacité supérieure à 90% pour déclencher des vomissements dans cette espèce (Cote, Collins, Burczynski 2008 ; Yam, Hosgood, Smart 2016 ; Eurell, Peacock 2021). En France l'utilisation classique est la suivante : 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée (RCP Emedog NDV 2023). Une administration même tardive d'un vomitif peut permettre de retrouver du raisin dans le vomit et ce jusqu'à 12 heures post-ingestion (Berny, Queffélec 2014; Dijkman et al. 2022). D'autres molécules peuvent être occasionnellement administrées pour induire les vomissements comme le ropinirole à la dose de 3,75 mg/m² (RCP Clever NDV 2023) ou encore le peroxyde d'hydrogène à 3% à la dose de 2 ml/kg par voie orale (Rothrock 2023).

Concernant le chat, les vomissements seront induits avec des alpha-2 agonistes à des doses inférieures à celles induisant leurs effets sédatifs. La xylazine peut être utilisée par voie intramusculaire à la dose de 0,44 mg/kg (GUPTA 2018). Il est également possible d'utiliser la dexmédétomidine à la dose de 7 µg/kg IM ou 3,5 µg/kg IV (Thawley, Drobotz 2015). Il est à noter que ces molécules sont utilisées hors AMM en France concernant l'indication « induction de vomissements » chez le chat.

A la suite de l'induction des vomissements, une administration orale de charbon végétal actif à une dose allant de 1 à 5 g/kg (Kenichiro 2019; Rothrock 2023) pourra être mise en place toutes les 4 à 6 heures pendant 24 à 48 heures. Ceci permettra de prévenir l'absorption du toxique en se liant à ce dernier (Berny,

Queffelec 2014 ; Bates, Rawson-Harris, Edwards 2015). Cependant, il n'existe aucune preuve de l'efficacité du charbon sur la toxicité du raisin. En effet, son inefficacité sur les acides (Bates, Rawson-Harris, Edwards 2015) pourrait remettre en cause son utilisation si la toxicité du raisin liée à la présence d'acide tartrique se confirme. Il n'existe également aucune justification (comme la présence d'un cycle entéro-hépatique) de la répétition des doses de charbon actif.

Enfin, une fluidothérapie sera instaurée pendant environ 48 heures, permettant le maintien du débit de filtration glomérulaire, et donc de prévenir l'atteinte rénale aiguë. Mais il n'existe à l'heure actuelle pas de preuve d'efficacité de cette prévention (Dijkman et al. 2022).

V.2. Prise en charge symptomatique

Comme précisé précédemment, il n'existe pas d'antidote ni de traitement spécifique permettant de lutter contre la ou les molécules toxiques présentes dans le raisin. Ainsi, un traitement symptomatique que l'on détaillera ci-dessous s'impose dès lors que l'animal présente des signes cliniques. Sauf mention contraire, les posologies et traitements indiqués sont tirés de la littérature (Ettinger, Feldman, Cote 2016 ; Rothrock et al. 2021).

V.2.1. Prise en charge de l'atteinte digestive

Lors d'atteinte digestive, il conviendra d'utiliser au besoin des anti-vomitifs, des antiacides, des gastroprotecteurs, et d'apporter un soutien nutritionnel.

Chez le chien, les anti-vomitifs utilisables sont le maropitant à la dose de 1 mg/kg PO toutes les 24 heures durant 4 à 5 jours, l'ondansétron à la dose de 0,1 mg/kg PO toutes les 12 à 24 heures ou bien le métoclopramide de 0,1 à 0,5 mg/kg PO toutes les 6 heures ou 0,01 à 0,02 mg/kg/h IV en CRI. Les molécules utilisables chez le chat sont les mêmes avec de légères variations de doses pour l'ondansétron (0,1 mg/kg PO toutes les 6 à 8 heures ou 0,1 à 0,3 mg/kg IV toutes les 6 à 8 heures) et le métoclopramide (0,2 à 0,4 mg/kg PO,SC ou IV toutes les 6-8 heures , même dose en CRI).

Chez le chien, la gastrite occasionnée par les vomissements ou par l'urémie peut être traitée à l'aide, par exemple, d'antagonistes H2 (cimétidine 5 à 10 mg/kg PO ou IV toutes les 6 à 8 heures) ou d'inhibiteurs des pompes à protons (oméprazole 0,5 à 1 mg/kg PO toutes les 24 heures) auxquels on ajoutera un protecteur de la muqueuse gastrique comme le sucralfate (250 à 500 mg PO toutes les 8 à 12 heures). Les différences à noter chez le chat sont les suivantes : oméprazole 0,7 mg/kg PO toutes les 24 heures ; sucralfate 250 mg/chat toutes les 8 heures.

Enfin, il sera nécessaire de veiller à l'alimentation de l'animal en utilisant si besoin des stimulants de l'appétit ; voire, si nécessaire, de procéder à la pose d'une sonde de réalimentation.

V.2.2. Prise en charge de l'atteinte rénale aiguë

Lorsqu'une atteinte rénale aiguë est déclarée suite à une intoxication au raisin, le but premier va être de préserver et restaurer le fonctionnement hémodynamique du rein avec en parallèle le maintien de la production d'urine et de l'excrétion des solutés. La thérapie présente de meilleurs résultats lors des phases d'initiation et d'extension de l'ARA (voir paragraphe III.2.2.2).

La prise en charge repose principalement sur la fluidothérapie, la restauration de la production d'urine lors d'oligo/anurie, la correction des désordres électrolytiques, la gestion de l'anémie, la gestion de l'hypertension, et parfois sur le recours aux thérapies de supplantation rénale permettant l'élimination des déchets de l'organisme.

V.2.2.1. Fluidothérapie

La fluidothérapie intraveineuse a plusieurs objectifs : corriger la déshydratation, diluer les électrolytes dont la concentration est anormalement élevée tout en veillant à ne pas créer ou aggraver une concentration trop basse, lutter contre l'azotémie et promouvoir la diurèse. Le choix du fluide exact dépendra des résultats de l'ionogramme, du statut acido-basique de l'animal et de la composition précise du fluide. Le débit de perfusion sera ajusté en fonction des besoins d'entretien, de l'état d'hydratation de l'animal, des pertes hydriques à venir (vomissements, etc.) et d'une estimation du volume d'urine produite sur les 6 heures précédant la mise sous fluidothérapie. Il variera de 2,5 à 10 ml/kg/h environ. Une attention particulière devra être accordée aux signes de surcharge volémique chez des sujets à risque d'anurie et donc potentiellement incapables de contrôler leur volémie. Il faudra donc veiller à monitorer l'émission d'urine en comparaison aux fluides apportés à l'aide d'un sondage urinaire.

V.2.2.2. Restauration de la production d'urine lors d'oligo/anurie

Si les troubles de la production d'urine persistent malgré la correction de la déshydratation et l'apport de la fluidothérapie, il sera nécessaire de recourir à des diurétiques pour sortir du statut oligo/anurique. Pour ce faire, on utilisera des diurétiques, dont les deux principales classes utilisées sont les diurétiques de l'anse de Henlé (inhibiteurs de la pompe Na/K/2Cl) et les diurétiques osmotiques comme le mannitol ou le glucose.

Les diurétiques de l'anse de Henlé comprennent notamment le furosémide, utilisé chez le chien et le chat soit avec une dose de charge de 0,66 mg/kg IV suivie d'une CRI de 0,25 à 1 mg/kg/h IV soit à l'aide de *boli* de 2 à 4 mg/kg IV répétés toutes les heures. Les diurétiques de l'anse en médecine vétérinaire incluent également le torasémide. Lors d'utilisation de ces diurétiques, un monitoring des électrolytes est nécessaire. Il n'existe aucune preuve d'une amélioration du pronostic avec l'utilisation de ces diurétiques. En médecine humaine, il a été montré qu'ils retardaient la prise en charge vers une hémodialyse. Cependant, en médecine vétérinaire, l'accès à la dialyse n'est pas toujours possible et il est nécessaire de sortir du statut oligo/anurique lorsqu'il est présent.

Le mannitol augmente le débit sanguin rénal, le DFG et le débit tubulaire. Il sera administré soit à la dose de 0,25 à 1 g/kg IV sur 20 minutes, suivi par une CRI de 1 à 2 mg/kg/min IV soit en bolus de 0,25 à 0,5 g/kg

IV toutes les 4 à 6 heures. Le mannitol est contre-indiqué lors de surcharge volumique ou chez un animal déshydraté, et un surdosage (2 à 4 g/kg) peut entraîner ou aggraver une atteinte rénale aiguë.

V.2.2.3. Correction des désordres électrolytiques et acido-basiques

Comme vu au paragraphe IV.1, les modifications de l'ionogramme et de l'équilibre acido-basique sont nombreuses avec le plus souvent une acidose métabolique, une hyperkaliémie, une hypercalcémie et une hyperphosphatémie. Il est à noter que des variations en hypo et des désordres concernant d'autres ions (magnésium, sodium) sont possibles. Ces variations moins courantes ne seront pas abordées ici mais nécessitent une prise en charge lors d'ARA.

L'hyperkaliémie sévère entraîne un risque important d'arythmie cardiaque et peut conduire au décès de l'animal. C'est pourquoi il est nécessaire de la traiter. La baisse de la concentration en potassium peut s'obtenir simplement à l'aide de la perfusion diluante ce dernier et relançant la diurèse. Si la concentration reste élevée malgré la fluidothérapie ou est très élevée à l'admission ($> 7,5$ mEq/L) il conviendra de la faire baisser médicalement. On pourra administrer de l'insuline (0,25 à 0,5 UI/kg IV) associée à 2 g de dextrose par unité d'insuline, ou bien du dextrose 50% seul à 1 - 2 ml/kg IV dilué dans du sérum physiologique, entraînant une décharge endogène d'insuline. L'insuline fait entrer les ions K^+ dans les cellules et donc baisser la kaliémie (Rothrock 2011). Des cardioprotecteurs, comme le gluconate de calcium à 10% (0,5 à 1 ml/kg en IV lente), peuvent être administrés. Leur administration ne fait pas baisser la kaliémie mais restaure l'excitabilité cardiaque. Cette administration peut être à l'origine d'une minéralisation des tissus mous si une hyperphosphatémie est déjà présente.

L'hypercalcémie totale modérée sans hypercalcémie ionisée ne nécessite pas de traitement. Si le calcium ionisé est élevé, la fluidothérapie permet de faire redescendre cette concentration. Il faudra veiller à éviter les fluides contenant du calcium (par exemple le Ringer Lactate). Dans les cas plus sévères, des diurétiques calciurants, comme le furosémide, ou des hypocalcémisants comme la calcitonine pourront être administrés.

L'hyperphosphatémie est consécutive à un défaut d'excrétion rénale lors d'ARA. Hormis la thérapie de supplémentation rénale, il n'est pas possible de diminuer la phosphatémie. Seuls des chélateurs oraux comme l'hydroxyde d'aluminium à la dose de 30 à 90 mg/kg/j ou l'acétate de calcium (à proscrire lors d'hypercalcémie) à la dose de 60 à 90 mg/kg/j peuvent être administrés.

Enfin, l'acidose métabolique, si elle est modérée, se résoudra sous perfusion tandis qu'il faudra perfuser des bicarbonates si le pH est inférieur à 7,2 ou si la bicarbonatémie descend sous 12-15 mEq/L. Cette thérapie présente de nombreux risques, incluant l'œdème pulmonaire et la surcharge volémique. La dose requise s'obtient à l'aide de la formule ci-dessous et on administrera en IV 25 à 50% de la dose totale sur 2 à 6 heures.

→ Dose = $0,3 * \text{Poids (kg)} * \text{déficit en bicarbonate (valeur désirée - valeur mesurée)}$.

V.2.2.4. Gestion de l'anémie

Lors d'anémie pour laquelle l'animal est clinique, la transfusion est indiquée. Si l'animal est anurique ou en surcharge volumique, on préférera une transfusion de concentré érythrocytaire plutôt que de sang total. Il est également possible d'utiliser, pour les ARA qui perdurent et si l'animal est anémié « chroniquement », de l'érythropoïétine de synthèse (ARANESP NDH, darbopoiétine alpha).

V.2.2.5. Gestion de l'hypertension artérielle systémique

L'hypertension artérielle systémique est une complication fréquente de l'ARA (Acierno et al. 2018). Lorsque la pression artérielle atteint les 180 mmHg ou lorsque l'on observe des lésions organiques (cerveau, cœur, yeux, reins) compatibles avec une hypertension artérielle systémique, il est indiqué de lutter contre celle-ci. Chez le chien, on utilisera l'amlodipine à la dose de 0,1 - 0,25 mg/kg toutes les 24 heures tandis que chez le chat on l'utilisera à la dose de 0,625 - 1,25 mg/chat toutes les 24 heures. En cas d'hypertension sévère, il est indiqué de directement commencer à 1,25 mg/chat. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II sont contre indiqués car ils vasodilagent préférentiellement l'artériole efférente du rein et en conséquence, baissent le DFG (Ettinger, Feldman, Cote 2016 ; Acierno et al. 2018). En cas de prise en charge urgente de cette hypertension, il est mentionné dans la littérature un agoniste des récepteurs dopaminergiques 1, le fénoldopam. Ce dernier est d'ailleurs utilisé en médecine humaine (Acierno et al. 2018).

V.2.2.6. Thérapies de supplantation rénale

Les thérapies de supplantation rénale sont indiquées dans les cas d'ARA ne répondant pas aux traitements médicaux, chez des animaux ayant une azotémie et/ou une hyperkaliémie persistantes et/ou une surcharge volumique. Le moment où l'on décide ou non de réaliser une supplantation n'est pas clairement établi. Il existe différentes formes de supplantation rénale comme la dialyse péritonéale, les dialyses sanguines extracorporelles continues ou intermittentes et enfin la greffe rénale. Ces procédures sont onéreuses, non accessibles à tous les praticiens et présentent des risques de complications majeures. Elles sont donc rares et à discuter au cas par cas. Bien que très rarement utilisée, la dialyse péritonéale reste la procédure la plus accessible en clinique de par sa « facilité » de réalisation.

VI. Pronostic

Le pronostic est favorable lorsque la symptomatologie est absente ou bien lorsqu'elle est strictement digestive suite à l'ingestion de raisin (Croft et al. 2021 ; Dijkman et al. 2022).

Malheureusement, d'une manière générale, lorsqu'une atteinte rénale aiguë est installée et diagnostiquée, le pronostic est bien plus réservé. En effet, il est rapporté des taux de mortalité allant chez le chien de 34% (Rimer et al. 2022) à 56 - 60% (Vaden, Levine, Breitschwerdt 1997 ; Ross 2011). Le pronostic dépend toutefois de la cause d'ARA et est très mauvais pour certaines alors que bien meilleur pour d'autres. Lors d'atteinte rénale aiguë ; l'anurie, la diarrhée, un rythme respiratoire augmenté, une anémie, une thrombocytopenie, une hypoalbuminémie, une acidose métabolique, une augmentation de la bilirubinémie ainsi qu'une augmentation de l'activité des enzymes hépato-biliaires sont corrélés à un pronostic négatif (Rimer et al. 2022).

Concernant le raisin à proprement parler, il a été rapporté un taux de mortalité d'environ 47 (Schweighauser et al. 2020) à 57% lors d'ARA (Eubig et al. 2005). Si cette dernière est, ou devient oligo-anuriant alors le pronostic est sombre (Eubig et al. 2005 ; Pak 2013 ; Cortinovis, Caloni 2016). L'ataxie, la faiblesse, la calcémie totale à l'admission et son point le plus haut ainsi que le produit phospho-calcique et son point le plus haut étaient des indicateurs pronostics négatifs (Eubig et al. 2005). Il est toutefois à noter que des soins intensifs lourds et le recours à l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne sont pas toujours entrepris par les propriétaires et/ou le praticien et peuvent influencer le pronostic. Les signes cliniques nerveux sont de bon pronostic car réversibles et ne sont *a priori* pas liés à l'urémie.

Deuxième partie : Étude épidémiologique et clinique prospective des intoxications au raisin chez le chien et le chat

I. Objectifs de l'étude

Le raisin est un toxique assez récemment mentionné dans la littérature scientifique. La majorité des études proviennent, hormis l'étude néerlandaise de Dijkman et al en 2022, de structures d'urgences ou d'hôpitaux vétérinaires. C'est pourquoi il a été décidé de récolter des données à partir des 2 centres antipoison vétérinaires français, le Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest) et le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV), permettant ainsi d'avoir un aperçu global de l'ensemble du territoire concernant ces intoxications. Les objectifs de l'étude sont de fournir une description épidémiologique de l'intoxication chez le chien et le chat, de déterminer l'incidence des signes cliniques et notamment de l'atteinte rénale aiguë lors de ces intoxications chez ces deux espèces et d'évaluer l'influence de la prise en charge éliminatoire sur le tableau clinique. L'inclusion du chat dans cette étude apportera des connaissances supplémentaires sur la présence ou l'absence de sensibilité de cette espèce vis-à-vis de ce toxique. L'étude épidémiologique permettra d'adapter les messages de prévention. En effet, une meilleure connaissance des caractéristiques (âge, races, etc.) des animaux qui s'intoxiquent et des circonstances d'intoxication est primordiale pour adapter ce message. L'étude clinique, quant à elle, permettra, en connaissant l'incidence des signes cliniques ainsi qu'en connaissant l'impact de la décontamination sur ces signes cliniques, de justifier ou non une prise en charge éliminatoire lors de chaque cas d'intoxication.

II. Matériel et méthodes

II.1. Données du CAPAE Ouest et du CNITV

Ce travail porte sur les données générées par les 2 centres antipoison vétérinaires français. Ces structures sont rares en Europe. Elles comprennent les 2 structures françaises, une structure au Royaume-Uni, le *Veterinary Poisons Information Service (VPIS)*, une antenne dans des centres antipoison humains en Belgique et à Milan ainsi qu'à l'université vétérinaire de Zurich. La rareté de ces centres rend cette étude inédite et va permettre de donner les caractéristiques des cas d'intoxication traités par des centres antipoison et non des cas traités par les centres d'urgences vétérinaires.

II.1.1. CAPAE-Ouest

Le Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest) fondé en 1991 se situe au sein de l'unité de Pharmacologie et de Toxicologie de l'École Vétérinaire de Nantes, Oniris. Il s'agit d'une structure intégrée au fonctionnement du centre hospitalier universitaire (CHUV) d'Oniris. Son fonctionnement repose sur une équipe d'enseignants-chercheurs, de vétérinaires et d'étudiants en rotations cliniques, et son financement est assuré notamment par la cotisation annuelle de certains vétérinaires praticiens et par des donations.

II.1.1.1. Missions du CAPAE-Ouest

La mission principale du CAPAE est de répondre aux interrogations des vétérinaires, des auxiliaires spécialisés vétérinaires, des pharmaciens, des particuliers, *etc.* sur des sujets de toxicologie vétérinaire et de toxicologie environnementale. Les informations sont fournies soit en réponse à un appel téléphonique 7j/7, 365 jours par an de 8h30 à minuit au 02 40 68 77 40, soit en réponse à une déclaration réalisée sur le site du CAPAE via la partie « déclarer un cas », soit en réponse à un courrier électronique. Chaque cas est alors consigné dans une fiche au sein du logiciel Capatox (Annexe 1) avec les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de l'intoxication. Il est aussi possible de trouver sur le site du CAPAE les monographies des toxiques les plus couramment rencontrés. Le centre participe également à la formation en toxicologie vétérinaire et environnementale des étudiants de l'école vétérinaire ainsi qu'à l'avancée des connaissances scientifiques sur les sujets de toxicologie clinique vétérinaire et de toxicologie environnementale grâce à l'analyse de la base de données.

II.1.1.2. Activités du CAPAE-Ouest

II.1.1.2.a. L'évolution du nombre d'appels au cours du temps

L'activité de réponse téléphonique du CAPAE-Ouest est en constante augmentation depuis le premier janvier 2013. On recense 103 272 appels sur cette période avec un pic en 2023 à 14 215 appels (Figure 8). La distribution des appels est homogène tout au long de l'année (Figure 9). La baisse du mois de février peut s'expliquer par la durée plus courte de ce mois.

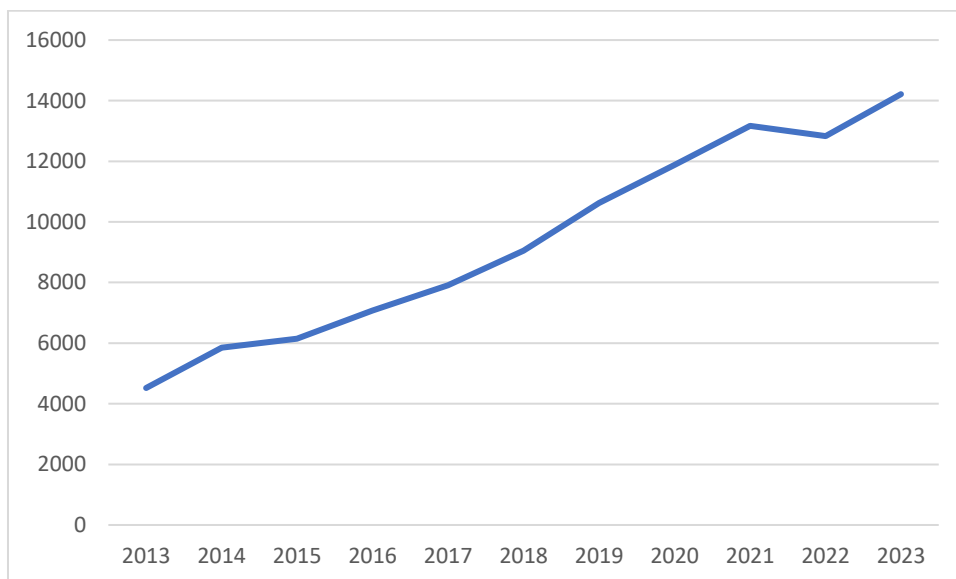


Figure 8 : évolution du nombre d'appels au CAPAE entre 2013 et 2023 (N=103 272)

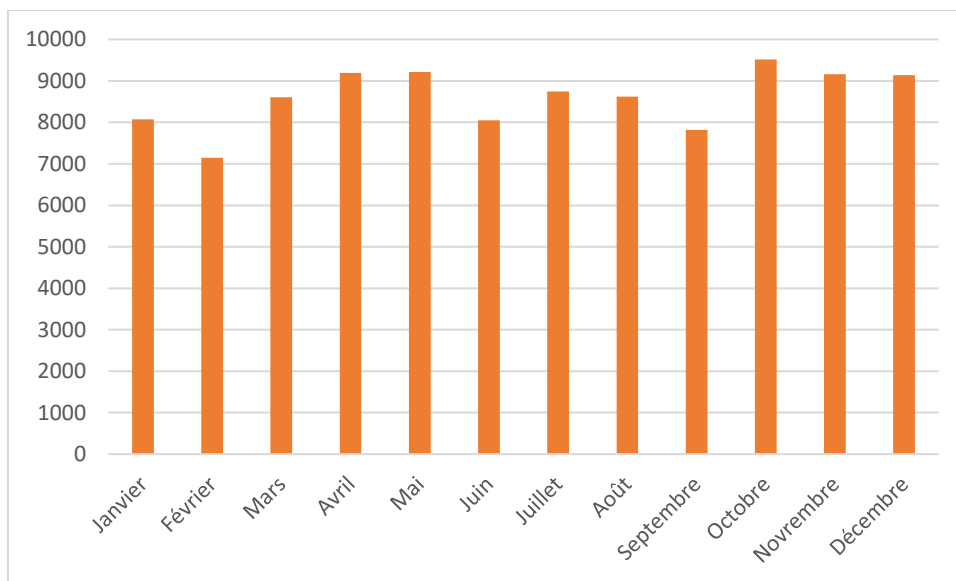


Figure 9 : répartition cumulée mensuelle des appels au CAPAE entre 2013 et 2023 (N=103 272)

II.1.1.2.b. La répartition par demandeur

Les 103 280 appels recensés sur la période 2013-2023 proviennent, pour légèrement plus de la moitié, de particuliers (55,9%), suivis par les vétérinaires et auxiliaires vétérinaires (41,5%). Enfin, dans une moindre mesure, le centre est contacté par d'autres catégories socio-professionnelles (médecins, centres antipoison humains, éleveurs, pompiers, etc.) (Figure 10).

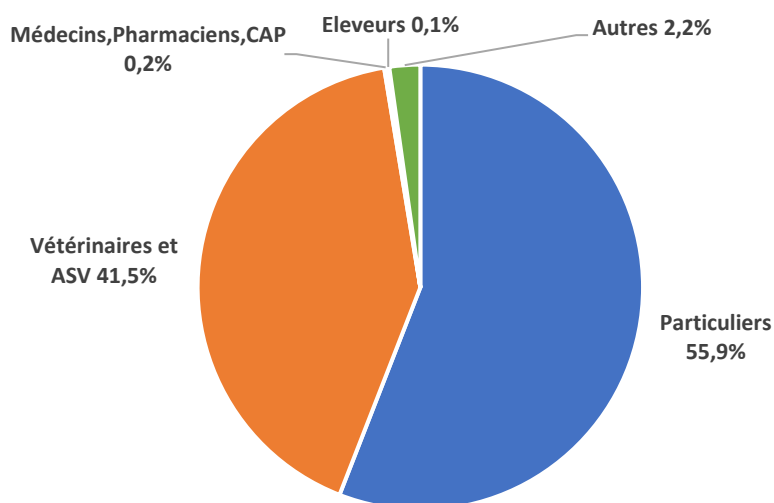


Figure 10 : répartition des appelants au CAPAE de 2013 à 2023 en fonction de leur catégorie socio-professionnelle (N= 103 280)

II.1.1.2.c. La répartition par espèce

Le CAPAE reçoit en grande majorité des appels portant sur les carnivores domestiques et plus particulièrement le chien (67,8%). Les autres espèces faisant l'objet d'appels fréquents sont le chat (23,3%), les nouveaux animaux de compagnie (3,7%) et les ruminants (2,2%) (Figure 11).

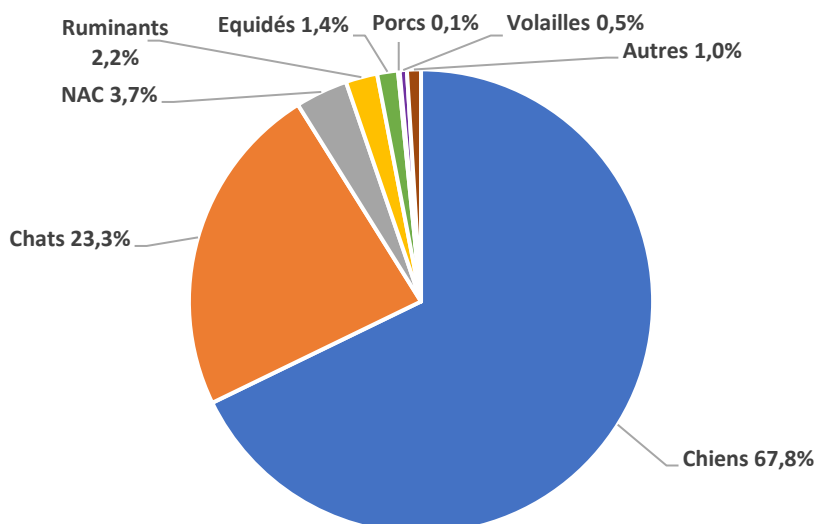


Figure 11 : répartition des appels au CAPAE de 2013 à 2023 en fonction de l'espèce concernée (N=103 280)

II.1.1.2.d. La répartition par toxique

Presque un tiers des appels (27,9%) concernent des médicaments. En effet ces derniers sont très présents dans nos foyers et l'ingestion par des animaux est fréquente (accidentelle ou automédication) et inquiète souvent les propriétaires de par la nature de ces toxiques. Viennent ensuite en deuxième position les plantes et les champignons avec 18,3% des appels ; puis, en troisième position la catégorie aliments et additifs alimentaires, dont fait partie le raisin, avec 12,0% des appels (Figure 12). On retrouve enfin en quatrième position, avec 10,8% des appels, les produits domestiques. Le raisin seul arrive quant à lui en 12^{ème} position des toxiques motivant le plus d'appels avec 873 appels sur les 103 280 (environ 0,8%).

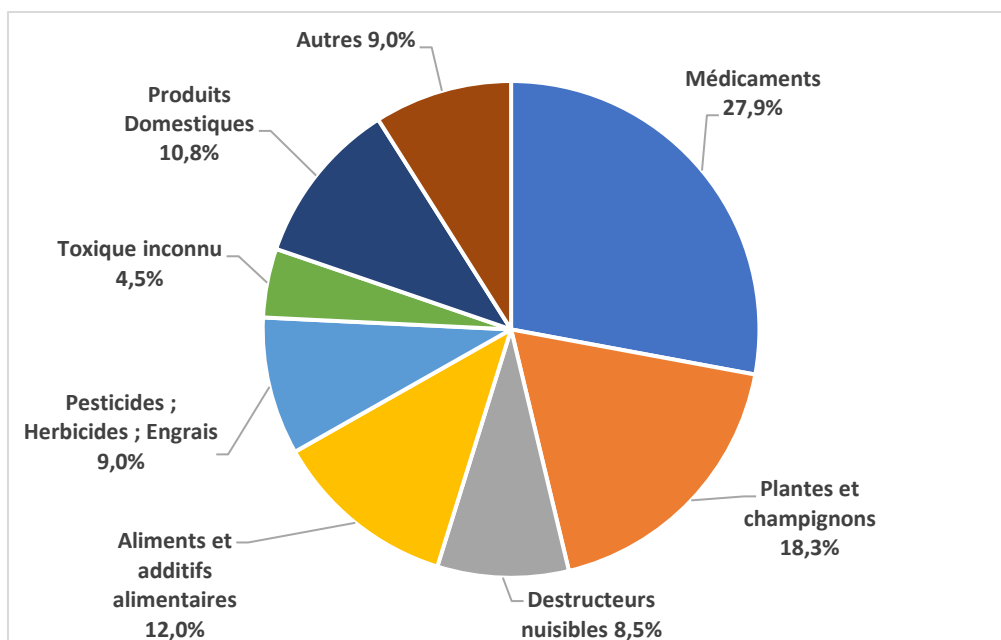


Figure 12 : répartition des appels au CAPAE entre 2013 et 2023 en fonction de la catégorie du toxique concerné (N=103 280)

II.1.2. CNITV

Le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) est le premier centre antipoison vétérinaire fondé en France, en 1976, au sein de l'École Vétérinaire de Lyon. Il s'agit d'une association régie par la loi du 4 juillet 1901 et son fonctionnement est assuré, comme le CAPAE, par les cotisations de vétérinaires et des dons.

II.1.2.1. Missions du CNITV

Le rôle premier de l'association est d'apporter une réponse 7j/7 de 8h30 à minuit aux appels concernant une suspicion d'intoxication animale. Chaque cas est alors, comme au CAPAE, rentré dans une base de données. Les autres activités du CNITV sont la formation en toxicologie et en pharmacovigilance vétérinaire pour les vétérinaires et étudiants vétérinaires. Il assure également des missions de recherche en toxicologie et de veille bibliographique.

II.1.2.2. Activités du CNITV

II.1.2.2.a. L'évolution du nombre d'appels au cours du temps

L'activité du CNITV est plus stable, avec une dynamique globale légèrement à la hausse entre 2013 et 2023, oscillant entre 16 339 appels en 2016 et 22 083 en 2021 (Figure 13). Comme celle du CAPAE (Figure 9), la répartition mensuelle des années 2021 et 2022 ne semble montrer aucune différence entre les mois (Figure 14). Toutefois, des données manquantes ne nous ont pas permis de réaliser cette analyse de répartition mensuelle sur une plage temporelle plus large que 2021-2022. Il convient donc de garder à l'esprit cette limite dans l'analyse de cette répartition.

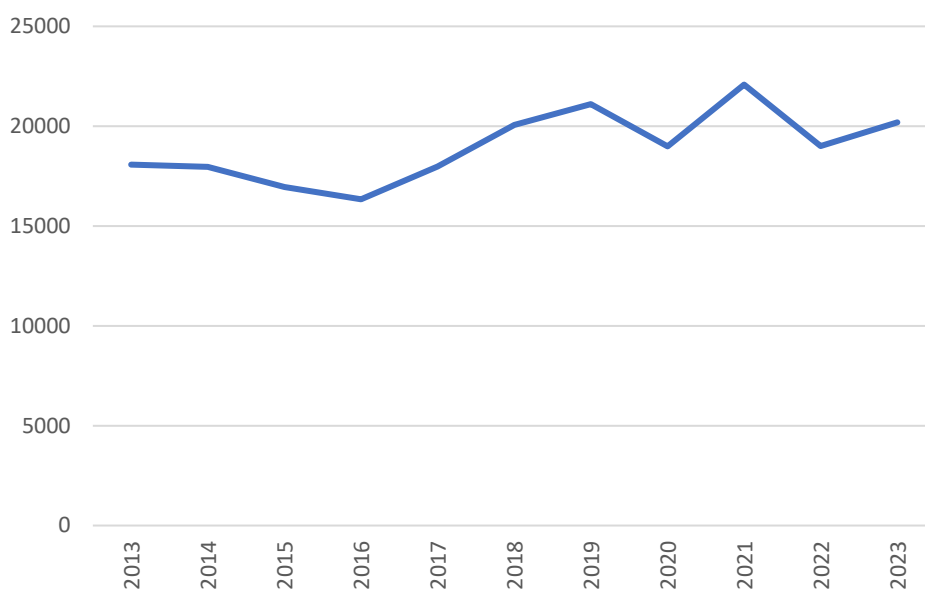


Figure 13 : évolution du nombre d'appels au CNITV entre 2013 et 2023 (N=208 740)

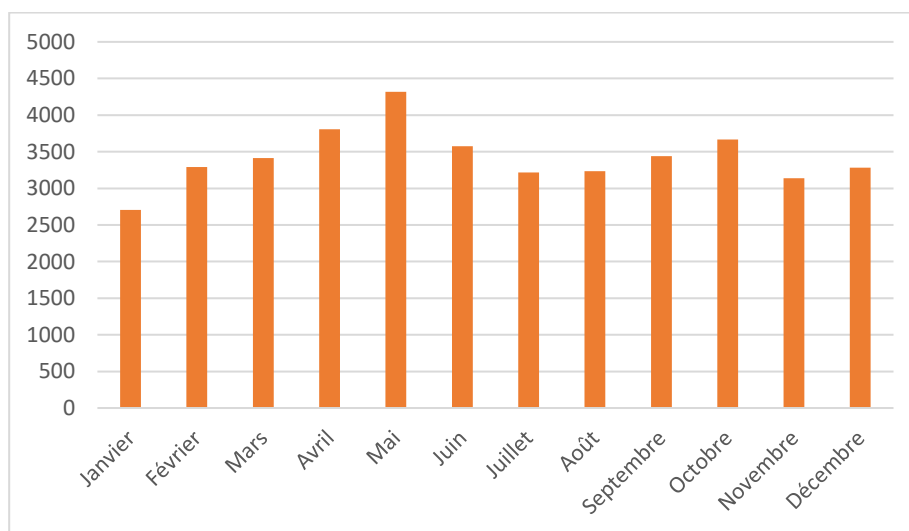


Figure 14 : répartition cumulée mensuelle des appels au CNITV entre 2021 et 2022 (N=41 088)

II.1.2.2.b. La répartition par demandeur

Environ deux tiers des appels reçus sur la période 2013-2023 proviennent de vétérinaires et auxiliaires vétérinaires, et un tiers de particuliers. Les autres catégories d'appelants sont anecdotiques et bien moins représentées qu'au CAPAE-Ouest (Figure 15).

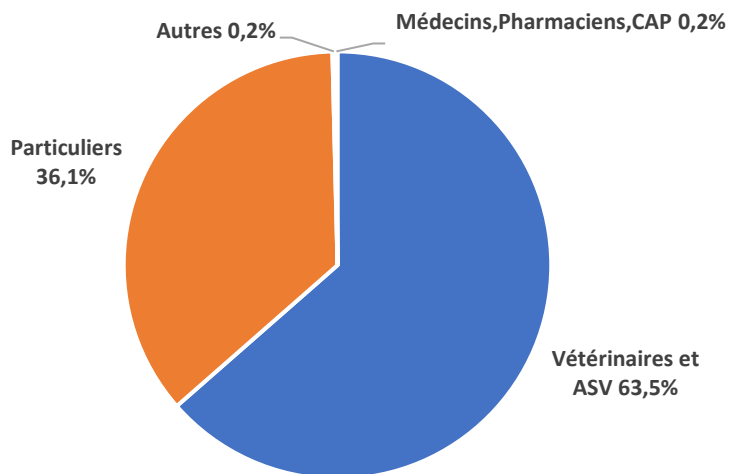


Figure 15 : répartition des appelants au CNITV de 2013 à 2023 en fonction de leur catégorie socio-professionnelle (N= 208 731)

II.1.2.2.c. La répartition par espèce

La répartition par espèce au CNITV reste relativement similaire à celle observée au CAPAE avec une moins grande proportion de ruminants et autres animaux d'élevage (Figure 16).

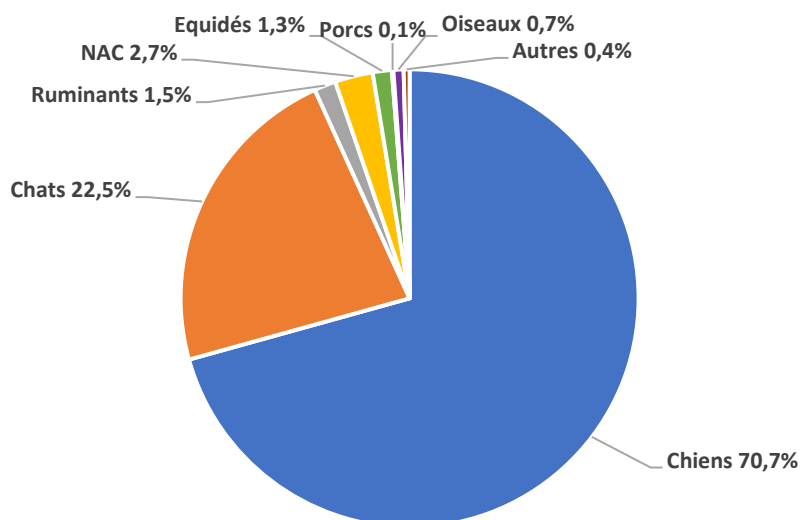


Figure 16 : répartition des appels au CNITV de 2013 à 2023 en fonction de l'espèce concernée (N=209 582)

II.1.2.2.d. La répartition par toxique

Comme pour le CAPAE-Ouest, environ un tiers des appels (34,3%) concernent la catégorie des médicaments, suivis en deuxième position par les plantes et champignons avec 13,4% des appels. Il est à noter qu'ici les aliments et additifs alimentaires concernent légèrement plus d'appels avec 13,2% contre 12,0% au CAPAE-Ouest (Figure 17). Le raisin arrive en 19^{ème} position des toxiques les plus rencontrés avec 1 660 mentions, soit environ 0,7%. Ces données concernant le raisin correspondent aux classements et aux proportions du CAPAE-Ouest. La rubrique « non classé » dans la Figure 17, et représentant 3,4% des mentions, correspond aux 4 000 toxiques ayant fait l'objet de strictement moins de 11 mentions.

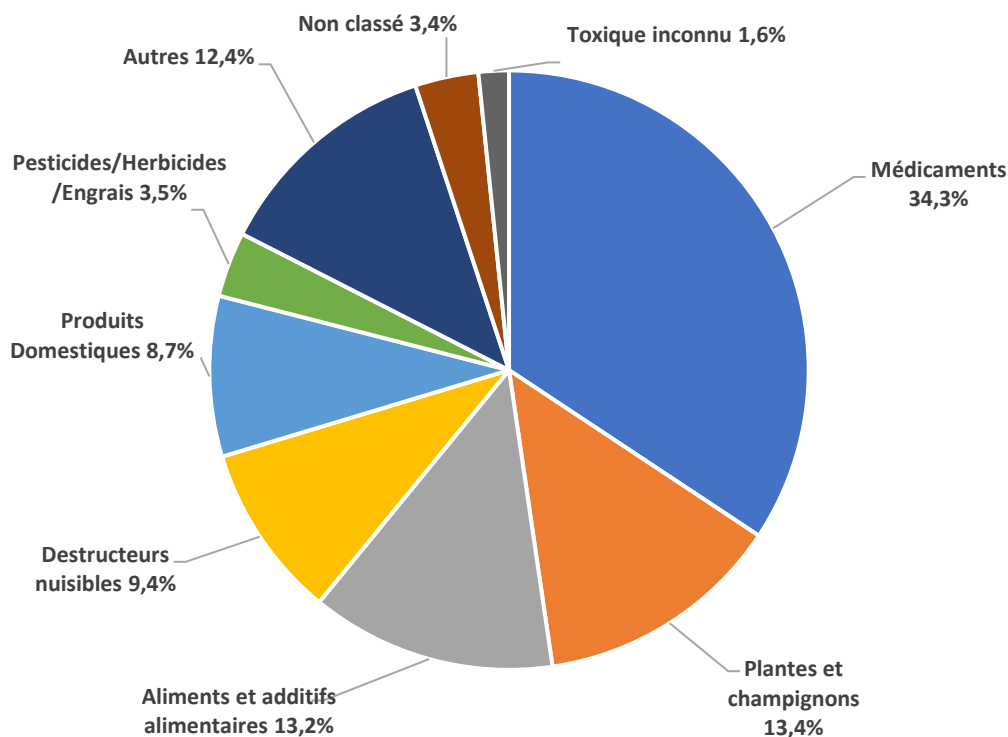


Figure 17 : répartition des appels au CNITV entre 2013 et 2023 en fonction de la catégorie du toxique concerné (N=244 765)

II.2. Période d'étude

La période de l'étude épidémiologique et clinique prospective s'étend du 1^{er} juin 2022 au 31 décembre 2023 et s'appuie sur les cas d'exposition au raisin reçus par le CAPAE-Ouest et le CNITV durant cette période. Elle s'étale sur 1 an et demi (19 mois) et comprend 2 périodes où le raisin arrive à maturité (août-octobre) et 2 périodes de fêtes de fin d'année où la consommation humaine de fruits secs est fréquente.

En parallèle, les cas d'exposition au raisin de 2007 à juin 2022 reçus au CAPAE-Ouest et au CNITV ont été ajoutés pour les analyses statistiques globales d'évolution annuelle et mensuelle ainsi que l'analyse de la répartition géographique des intoxications au raisin.

II.3. Espèces concernées

Dans notre étude, il a été fait le choix d'étudier les appels concernant le chien et le chat en excluant notamment les nouveaux animaux de compagnie pour lesquels quelques cas ont pu être reçus durant la période d'étude.

II.4. Récolte des cas et fiche commémorative

La récolte des cas s'est déroulée de la manière suivante : chaque cas reçu par les centres antipoison français (CAPAE et CNITV), où le toxique « raisin » était mentionné, a été ajouté dans une base de données commune. Chaque cas a ensuite été, dans la mesure du possible (parfois absence de numéro de téléphone ou d'adresse e-mail), recontacté par téléphone ou courrier électronique afin d'obtenir un suivi et de répondre aux rubriques de la fiche commémorative présente en annexe (Annexe 2 et 3).

II.5. Scoring des intoxications

Chaque cas a été scoré via 2 indicateurs :

- L'imputabilité, permettant d'évaluer la probabilité que le raisin soit à l'origine des signes cliniques observés ou potentiellement observables.
- Le *Poisoning Severity Score* (PSS) permettant de juger de la gravité de l'intoxication.

II.5.1. Imputabilité

Comme présenté ci-dessus, cet indicateur permet, via un calcul réalisé par le logiciel du CAPAE (Capatox), d'évaluer la probabilité que le raisin soit à l'origine des signes cliniques observés ou potentiellement observables suite à l'ingestion. Il repose sur les 5 paramètres suivants :

- L'exposition au toxique : certaine, possible, inconnue, peu probable
- La dose de toxique ingérée ou supposée ingérée : inconnue, compatible avec l'apparition de symptômes, peu compatible, de compatibilité inconnue
- Le délai d'apparition des symptômes : suggestif, compatible avec le raisin, peu compatible, inconnu, absent, compatibilité inconnue
- Le tableau clinique observé : suggestif, compatible avec le raisin, incomplet, compatible en partie, peu compatible, compatibilité inconnue, non observé, absent
- La possibilité que les signes cliniques aient une autre explication : probable, possible, absente, sans objet

Pour chaque cas d'exposition au raisin reçu au cours de l'étude (que ce soit ceux du CAPAE ou ceux du CNITV), une réponse est fournie pour chaque paramètre. Le logiciel calcule alors une note sur 100 à l'aide d'un système de poids assigné à chaque paramètre, permettant d'évaluer la probabilité du lien de causalité entre l'exposition au toxique et le tableau clinique observé ou attendu (Tableau V).

Tableau V : imputabilité attribuée par le logiciel Capatox du CAPAE-Ouest

Note sur 100	0-23	24-39	40-63	64-79	80-100
Imputabilité	Improbable	Peu probable	Douteux	Probable	Très probable

II.5.2. Poisoning Severity Score (PSS)

Le PSS est une échelle qualitative issue de la médecine humaine permettant de grader la sévérité d'une atteinte clinique et d'évaluer la morbidité d'une intoxication. Elle a été créée de manière conjointe par *The European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists* et *The International Program on Chemical Safety*. Cette échelle s'appuie sur les signes cliniques observés et le score final correspond au plus grave (Persson et al. 1998).

La classification utilisée est la suivante :

- Score 0 : aucun signe clinique
- Score 1 : mineur (signes cliniques faibles et spontanément résolutifs)
- Score 2 : modéré (signes cliniques prononcés et pouvant être prolongés dans le temps)
- Score 3 : sévère (signes cliniques graves engageant le pronostic vital)
- Score 4 : fatal

II.6. Définition de la dose ingérée

Un travail préliminaire de pesée sur 3 variétés a été réalisé et fait état d'un poids moyen de 6,2 grammes pour un grain de raisin frais et de 0,5 grammes pour un grain de raisin sec (Tableau VI). On observe qu'il existe une grande variabilité de poids en fonction des cépages, des années, des saisons, etc. Cette variabilité rend l'obtention d'une dose ingérée précise assez difficile à établir lors d'intoxication au raisin.

Tableau VI : poids de différentes variétés de raisin avec un intervalle de confiance à 95% (moyenne d'une loi de probabilité d'écart type inconnu)

Variété	Raisin Blanc Italia (N=20)	Raisin Red Globe Pérou (N=20)	Raisin Blanc Danlas (N=20)	Tous raisins frais (N=60)	Raisin sec Sultanine (N=60)
Moyenne (En g)	7,87	7,58	2,91	6,20	0,51
Intervalle de confiance (En g)	6,71 - 9,02	6,99 - 8,17	2,64 - 3,18	5,39 - 6,84	0,46 - 0,56

Pour chaque cas, la dose ingérée par l'animal est évaluée, selon les informations données lors de l'appel téléphonique initial ou lors du suivi, de la manière suivante :

- Lorsque la dose réelle en gramme est fournie, c'est celle-ci qui est retenue dans l'étude.
- Lorsque la dose est fournie en grappe, il sera considéré un poids arbitraire de 200 g par grappe, qu'il s'agisse de grappes de cépages viticoles ou de cépages de table (voir première partie paragraphe I.1).
- Lorsque la dose fournie est en grains de raisin frais, il sera retenu la valeur de 6,2 g par grain (colonne tous raisins frais du Tableau VI) ou bien la valeur correspondant à la variété dans ce même tableau (si la variété est connue et fait partie des variétés pesées).
- Lorsque la dose fournie est en grains de raisin sec, il sera retenu la valeur de 0,51 g par grain (colonne raisin sec Sultanine du Tableau VI).
- Lorsque la dose est en intervalle de grains, la moyenne était choisie (exemple : entre 2 et 4 grains, 3 était retenu pour calculer la dose).
- Inconnue lorsque tel est le cas.

II.7. Critères d'inclusion et d'exclusion

Afin d'obtenir un groupe homogène pour l'étude, différents critères d'inclusion et d'exclusion ont été adoptés (Tableau VII). Les critères d'inclusion comprennent les intoxications pour lesquelles l'ingestion est certaine, c'est-à-dire celles dont un témoin a vu l'ingestion ou dont des raisins ont été retrouvés dans des vomissements spontanés, des selles ou encore dans des vomissements provoqués par un praticien vétérinaire. Ces critères d'inclusion comprennent également les cas pour lesquels nous avons pu avoir une réponse et un suivi lorsque nous les avons recontactés.

Sont exclus de l'étude les cas n'ayant pas répondu lorsque nous les avons recontactés, les cas pour lesquels la présence d'une autre hypothèse diagnostique est plus probable, les cas où l'animal a ingéré simultanément une autre substance toxique, ainsi que les cas dans lesquels le raisin a été ingéré via des engrais NPK contenant du raisin (source d'azote organique), ou des extraits purifiés de pépins de raisin.

Tableau VII : récapitulatif des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Ingestion certaine	Pas de réponse lors du suivi
Réponse positive lors du suivi	Présence d'une autre hypothèse diagnostique plus probable
	Autres toxiques ingérés simultanément au raisin
	Engrais NPK ayant pour source d'azote le raisin
	Extraits purifiés de pépins de raisin

II.8. Analyses statistiques

Les analyses statistiques utilisées dans cette étude ont été réalisées soit à l'aide du logiciel R studio (version 3.3.0) soit sur Excel. Les tests mis en place consistaient en des tests du Khi 2 (conformité et indépendance).

III. Résultats et discussion

Dans cette partie seront présentés successivement les résultats de l'étude épidémiologique et ceux de l'étude clinique sur les cas d'intoxication au raisin. Chacune de ces études fera l'objet d'une discussion à la suite de la présentation des résultats.

III.1. Population d'étude

Du 1^{er} juin 2022 au 31 décembre 2023, 634 cas mentionnant le toxique « raisin » ont été reçus au CAPAE-Ouest et au CNITV. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés au paragraphe II.7, 339 cas ont été inclus, parmi lesquels 317 cas concernant des chiens et 22 cas concernant des chats. Le logiciel Capatox utilisé au sein du CAPAE-Ouest a permis d'évaluer l'imputabilité de chacun de ces cas (voir paragraphe II.5.1) ; ce qui a permis de classer 116 cas concernant des chiens et 5 cas concernant des chats dans la catégorie « probable » (Figure 18). Le logiciel Capatox a classé comme douteux 218 cas remplissant les critères d'inclusion. Il est à noter, que, comme mentionné au paragraphe II.2, les cas d'exposition au raisin de 2007 à juin 2022 reçus au CAPAE-Ouest et au CNITV ont été ajoutés pour les analyses statistiques globales d'évolution annuelle et mensuelle ainsi que l'analyse de la répartition géographique des intoxications au raisin.

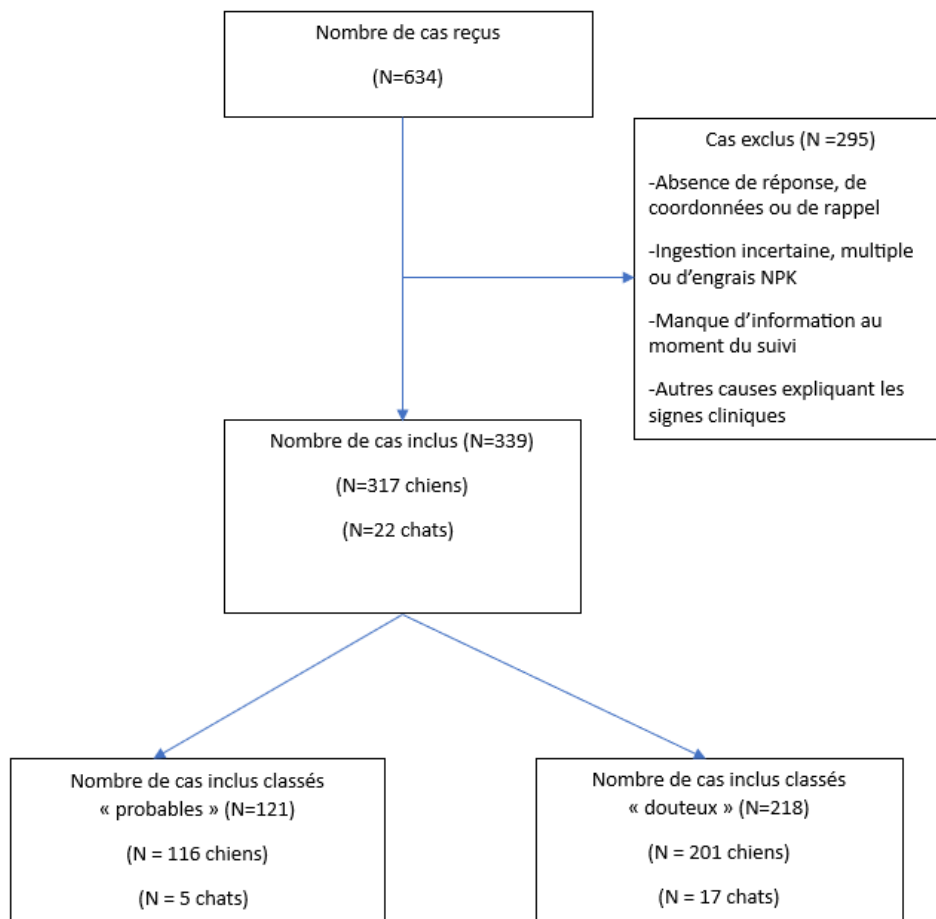


Figure 18 : arbre d'exclusion et de classement des cas reçus (N=634) du 1^{er} juin 2022 au 31 décembre 2023

III.2. Étude épidémiologique : résultats et discussion

III.2.1. Répartition annuelle et mensuelle des appels pour une exposition au raisin

Comme vu précédemment, la littérature fait état des premiers cas de toxicité du raisin à la fin des années 90. Le premier cas reçu par le CAPAE mettant en cause le toxique « raisin » a eu lieu en 2007. Depuis, le nombre de cas, rapporté au nombre de cas totaux, que ce soit au CAPAE ou au CNITV, augmente année après année (Figure 19). Durant cette période, le CAPAE a reçu 720 cas concernant le raisin quand le CNITV en a reçu 1 765 soit un total de 2 485 cas.

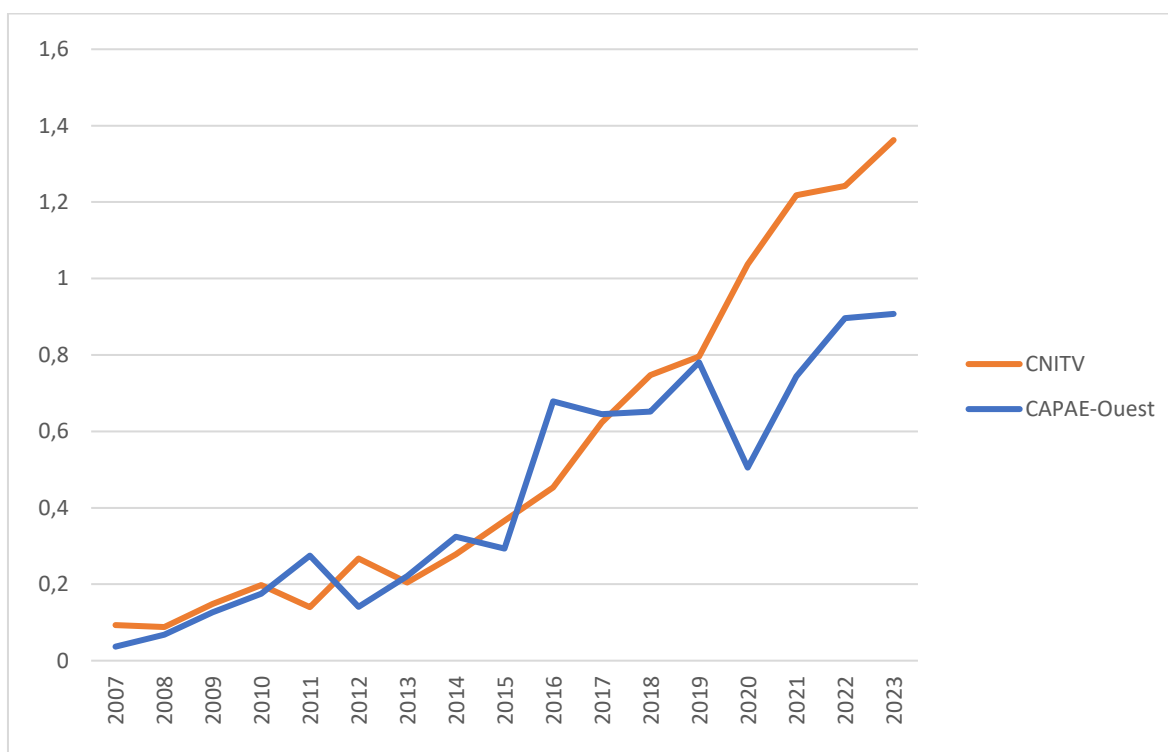


Figure 19 : pourcentage de cas « raisin » par rapport au nombre total de cas reçus au CAPAE ($N_{\text{tot raisin}} = 720$) et au CNITV ($N_{\text{tot raisin}} = 1\ 765$) de 2007 à 2023

La répartition mensuelle des cas reçus au CAPAE et au CNITV depuis 2007 met en évidence une saisonnalité des intoxications au raisin avec une augmentation marquée des cas en août, septembre, octobre et novembre par rapport aux autres mois (Figure 20).

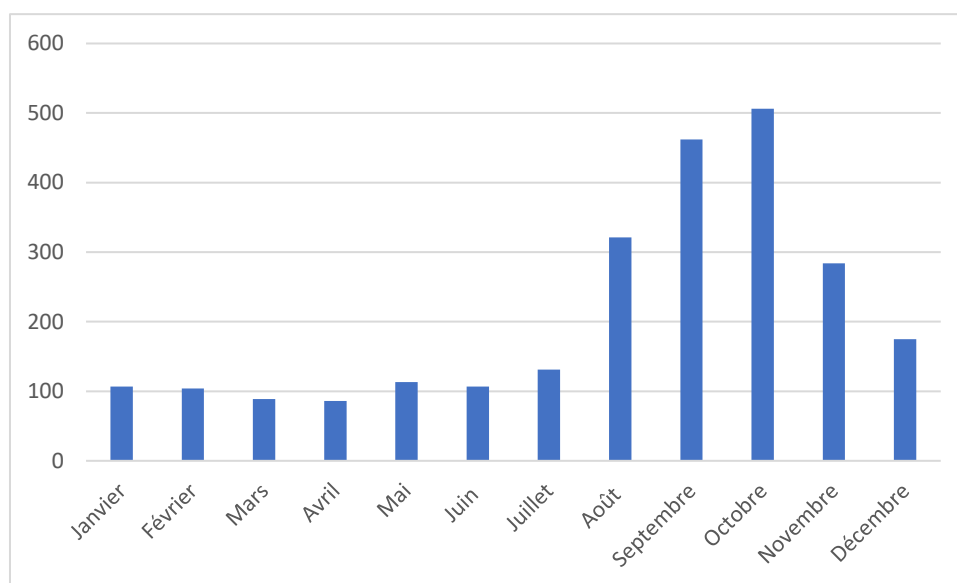


Figure 20 : répartition mensuelle des cas d'exposition au raisin (données du CAPAE et du CNITV sur 2007-2023 ; N = 2 485)

III.2.2. Distribution géographique des cas

L'analyse géographique des cas d'exposition au raisin a été réalisée sur les cas mentionnant le toxique « raisin » reçus au CAPAE et au CNITV de 2007 à 2023. Ce choix permettait d'avoir un nombre de cas à traiter plus important et de voir s'il se dégagait des zones plus touchées que d'autres par les expositions à ce toxique.

En comparaison avec la carte de la densité de population en France au premier janvier 2023 (Figure 21), on observe sur la Figure 22 que les cas se répartissent majoritairement dans les départements à forte densité de population (région parisienne, Gironde, Bouches du Rhône, etc.) avec un faible nombre de cas dans la diagonale du vide. On observe également qu'il y a moins de cas (N=2 305) pour la répartition géographique que pour la répartition annuelle et mensuelle (N=2 485). Cette différence s'explique par l'absence d'information sur la répartition géographique de certains cas (oubli du demandeur, refus de communication de la part de l'appelant, etc.).

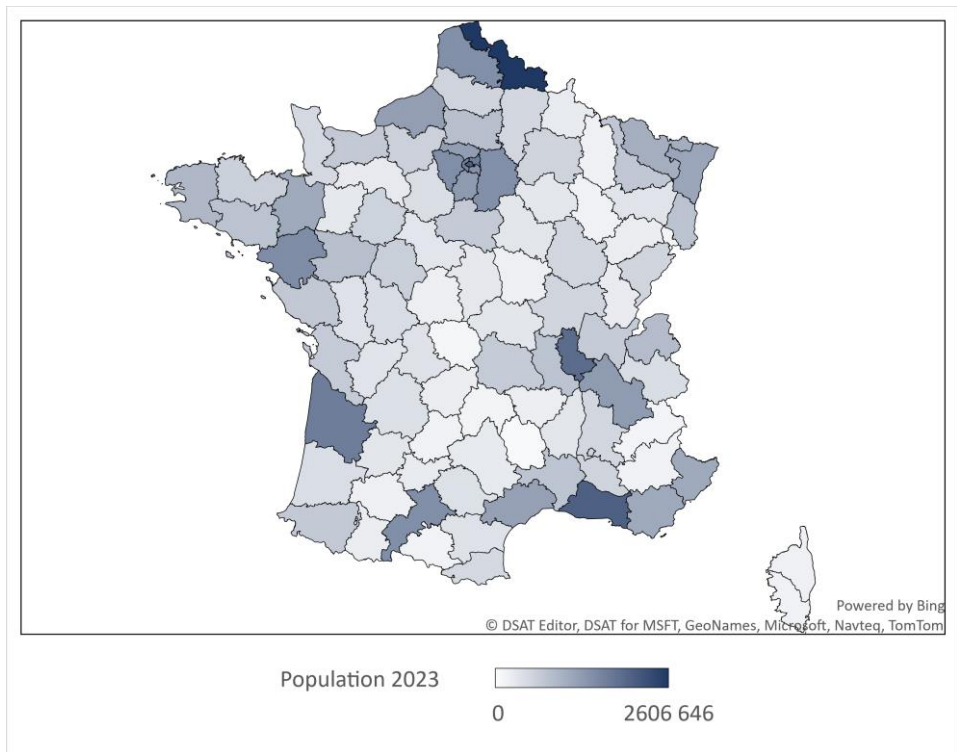


Figure 21 : répartition de la population française au 1er janvier 2023, source INSEE

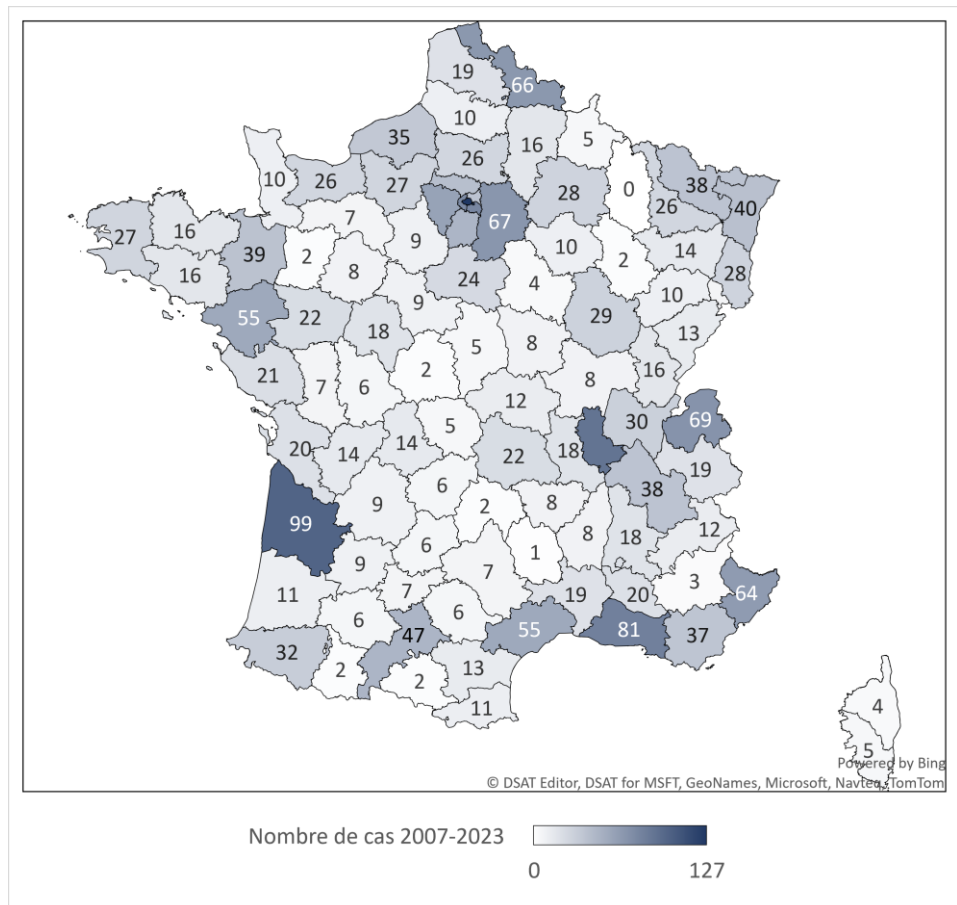


Figure 22 : distribution géographique des cas « raisin » reçus au CAPAE et au CNITV de 2007 à 2023 (N=2 305)

III.2.3. Répartition par demandeur

Dans notre étude, les appelants se répartissent de la manière suivante : 227 sont des propriétaires tandis que 112 sont des vétérinaires. La répartition est donc de 67% de propriétaires pour 33% de vétérinaires. On observe, à la différence des données générales du CNITV et du CAPAE (voir paragraphe II.1.1.2.b et II.1.2.2.b), une plus forte proportion de propriétaires.

III.2.4. Étude épidémiologique chez le chien

Les 5 races les plus représentées dans l'étude sont les chiens croisés (12,3%), le Berger Australien (6,3%), le Golden Retriever (5,3%), le Labrador Retriever (5%) et le Berger Belge Malinois (4,7%) (Figure 23). La répartition par sexe dans notre étude est de 168 femelles (53%), 120 mâles (37,9%), et 29 animaux sont de sexe inconnu (9,1%).

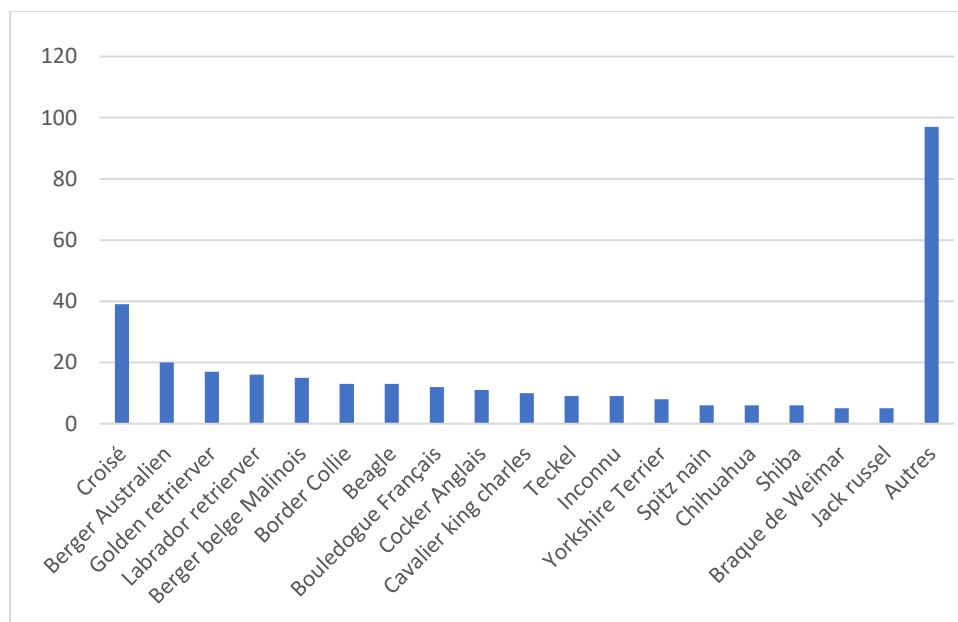


Figure 23 : répartition par races des cas inclus concernant des chiens (N=317)

L'âge moyen des chiens ayant ingéré du raisin est de 3,3 ans [2,94 - 3,65 ; IC 95% ; N=296] pour un poids moyen de 16,25 kilogrammes [15,12 - 17,38 ; IC 95% ; N=317]. Il est intéressant de noter que 26,7% des chiens (79/296) avaient moins d'un an au moment de l'ingestion.

Les doses ingérées s'étalent de 0,2 à 42 g/kg avec une moyenne de 6,57 g/kg [5,47 - 7,67 ; IC 95% ; N=192] pour le raisin frais quand elles s'étalent de 0,06 à 69 g/kg avec une moyenne de 5,15 g/kg [2,40 - 7,90 ; IC 95% ; N=63] pour le raisin sec. A posteriori, la valeur de 69 g/kg nous interroge. En effet, cette dose a été ingérée par un chien pesant 21,8 kg soit une dose totale ingérée de 1,5 kg. Cette valeur semble extrêmement élevée pour du raisin sec.

Le raisin ingéré l'a été plus fréquemment sous la forme de raisin frais (243/317) que de raisin sec (74/317). Un chien a ingéré des déchets de pressage (marc de raisin) quand 5 chiens ont ingéré des gâteaux ou viennoiseries contenant des raisins secs (Figure 24). Les chiens ont ingéré du raisin dans les circonstances suivantes : sur des pieds de vigne lors de balade en extérieur, ou sur des pieds de vigne présents dans le jardin des propriétaires, lors de vols de nourriture au sein du domicile familial ou encore par méconnaissance des propriétaires qui donnent du raisin en récompense ou comme friandise.

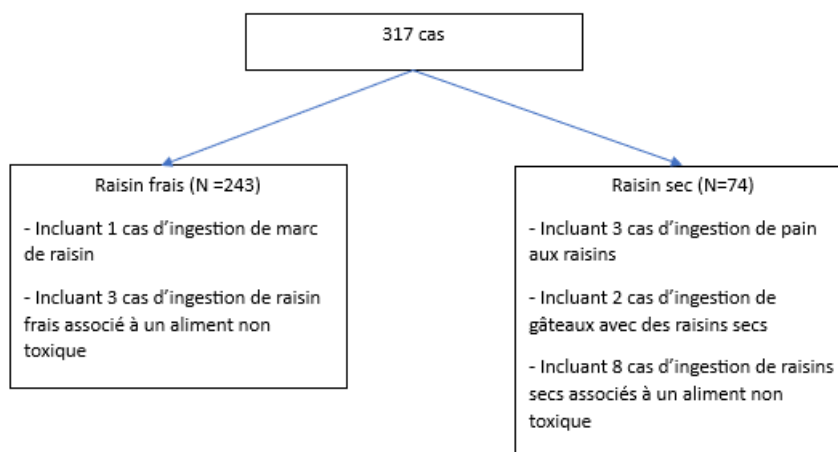


Figure 24 : répartition du type de raisin ingéré chez les chiens inclus (N=317)

III.2.5. Étude épidémiologique chez le chat

En ce qui concerne les 22 chats, la répartition raciale est la suivante : 14 chats européens (64%), 4 chats de race inconnue (18%), 2 chats Sacrés de Birmanie (9%), 1 Persan (4,5%) et enfin 1 Siamois (4,5%). Il y a 11 mâles, 5 femelles et 6 chats de sexe inconnu.

L'âge moyen des chats est de 3,87 ans [2,05 - 5,69 ; IC 95% ; N=21] pour un poids moyen de 4,22 kilogrammes [3,61 - 4,84 ; IC 95% ; N=22]. On notera, comme pour le chien, la présence de 5 chats sur 21 ayant moins de 1 an soit 23,8%.

9 chats sur 22 ont ingéré du raisin frais et 13 des raisins secs incluant 2 cas de pains aux raisins. Les doses ingérées vont de 2,2 à 15 g/kg pour le raisin frais et de 0,33 à 12 g/kg pour le raisin sec.

III.2.6. Discussion

Depuis 2007, le nombre de cas d'ingestion de raisin rapporté au nombre de cas totaux est en constante augmentation au sein des centres antipoison français. Les données scientifiques portant sur la toxicité du raisin chez les carnivores domestiques sont plus nombreuses avec un nombre de publications en augmentation. Ainsi, la connaissance des praticiens vétérinaires et des particuliers augmente régulièrement, pouvant expliquer l'augmentation des appels au CAPAE et au CNITV.

Le pic d'incidence des expositions au raisin se situe en août, septembre, octobre et novembre. Ce pic s'explique aisément, puisqu'il s'agit de la période de récolte du raisin en France et correspond à la période majeure de consommation du raisin de table. Ainsi, il est primordial de sensibiliser les propriétaires de chiens concernant cette période à risque d'intoxication au raisin, et à la toxicité de ce dernier. L'interdiction de balade dans les vignes lors des périodes à risque et l'instauration de mesures d'information dans les cliniques pour éviter les cas où le propriétaire donne du raisin comme récompense apparaissent comme des leviers d'action possibles. La répartition géographique des cas, quant à elle, correspond à la répartition de la population française. Au vu de cette répartition géographique, il ne semble pas intéressant d'accentuer les mesures de prévention dans une région française particulière.

Dans notre étude, 67% des appels émanent des propriétaires. Cependant, certains de ces propriétaires indiquaient être aiguillés vers les centres antipoison par un vétérinaire praticien, ce qui peut modifier quelque peu la répartition réelle. Malheureusement, nous ne disposons pas de données chiffrées concernant cette catégorie d'appelants.

Dans cette étude, 317 chiens (93,5%) ont ingéré du raisin contre 22 chats (6,5%). Cette surreprésentation du chien est un fait classique dans les études de toxicologie vétérinaire (Caloni et al. 2012 ; Swirski et al. 2020). Elle s'explique notamment par des différences comportementales entre ces deux espèces. En effet, le chien, dont la ration alimentaire actuelle est celle d'un omnivore, a un comportement alimentaire non discriminant et un comportement exploratoire impliquant sa gueule. A l'opposé, le chat a un comportement alimentaire bien plus sélectif (Swirski et al. 2020). Ce même article mentionne également le fait que le chien a tendance à ingérer de plus grandes quantités d'aliments que le chat car il ne mastique que très peu ses aliments. Une autre explication avancée serait que le chien exprimerait de manière plus franche des signes cliniques, à la différence du chat, expliquant une présentation plus fréquente chez le vétérinaire (Swirski et al. 2020). L'ensemble de ces facteurs expliquerait ainsi la surreprésentation du chien dans notre étude et dans la plupart des études de toxicologie vétérinaire.

Il ne semble pas exister de race plus sujette à l'ingestion de raisin. En effet, les 5 races les plus représentées dans notre étude se classent, selon les statistiques LOF de la Société Centrale Canine, respectivement première pour le Berger Australien, deuxième pour le Golden Retriever, 6^{ème} en 2021 et 5^{ème} en 2022 pour le Labrador, 4^{ème} pour le Berger Belge Malinois (Société centrale canine 2021 ; 2022).

D'après le rapport de la Fédération des fabricants d'Aliments pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux familiaux (FACCO) (Annexe 2), la proportion de chiens de moins de 1 an au sein de la population

canine était de 4,6% (775/16710). Un test du Khi-2 de conformité montre que les chiens de moins de 1 an dans notre étude (79/297) sont surreprésentés par rapport à la population générale ($\chi^2_{\text{obs}} = 329,6 > \chi^2_{0,05} = 3,841$; p-value= $2,2 \cdot 10^{-16}$). Concernant le chat, ce même rapport de 2022 de la FACCO indique une proportion de chats de moins de 1 an de 5,7%. Un test du Khi-2 de conformité montre, comme pour les chiens, que les chats de moins de 1 an dans l'étude (5/21) sont surreprésentés par rapport à la population générale ($\chi^2_{\text{obs}} = 12,67 > \chi^2_{0,05} = 3,841$; p-value= $3,7 \cdot 10^{-4}$). Il est important de garder à l'esprit dans l'analyse et la robustesse de ces données sur le chat, que la valeur minimale de l'effectif théorique devrait être supérieure ou égale à 5. Or, ici ce n'est pas le cas.

Cette étude a ainsi pu mettre en évidence que les chiens et les chats étant exposés au raisin sont plus jeunes que la population générale de chiens et de chats. Ces chiffres sont concordants avec la littérature. En effet, une étude menée aux États-Unis entre 2005 et 2014 a montré que 25% des chiens ayant ingéré une substance toxique avaient moins de 7 mois, et moins de 1 an pour les chats (Swirski et al. 2020). La littérature rapporte que l'intoxication des jeunes animaux peut s'expliquer par le comportement exploratoire et joueur plus développé chez les jeunes individus (Siwak, Tapp, Milgram 2001; Swirski et al. 2020). Au vu de ces résultats, il est nécessaire d'informer les propriétaires de chiots et de chatons sur la toxicité du raisin, et plus globalement sur le risque majoré d'intoxication dans cette tranche d'âge. Cette prévention est notamment envisageable lors des consultations de primovaccination.

- L'étude épidémiologique concernant la répartition géographique (N=2 305) et la répartition mensuelle des appels (N=2 485) s'est déroulée de janvier 2007 à décembre 2023. Elle a mis en évidence l'absence de région plus touchée par les expositions au raisin. **En revanche, elle a montré un pic d'incidence des cas en août, septembre, octobre et novembre.**
- L'étude épidémiologique prospective s'est déroulée de juin 2022 à décembre 2023. Durant cette période, 339 cas ont été inclus à l'étude. **Les cas d'intoxication de chiens concernaient 317 cas (93,5%) contre 22 pour les chats (6,5%).**
- Notre étude ne met pas en évidence de prédisposition raciale chez le chien vis-à-vis de l'intoxication au raisin.
- **Une surreprésentation statistique des chiens et des chats de moins de 1 an a été mise en évidence en comparaison avec la population générale.** Ces résultats peuvent s'expliquer par le comportement joueur et exploratoire exacerbé des jeunes animaux. Ils devront être pris en considération dans les messages de prévention à fournir aux propriétaires, notamment lors des consultations de primo-vaccination.

III.3. Étude clinique : résultats et discussion

III.3.1. Étude clinique chez le chien

71 des 317 chiens inclus ont présenté des signes cliniques suite à l'ingestion de raisin. Le délai moyen entre l'ingestion et l'apparition de ces signes cliniques est de 13,6 heures [11,30 - 17,96 ; IC 95% ; N=49]. Les principaux signes rapportés sont d'ordre digestif. Les vomissements sont le signe le plus fréquemment observé avec 52,1% des cas symptomatiques (37/71). Les autres signes fréquemment observés sont de la diarrhée, de l'anorexie ou dysorexie et des douleurs abdominales (Tableau VIII).

Les atteintes rénales aiguës sont au nombre de 6. Une de grade IRIS 3, deux de grade IRIS 4 et trois autres de grade IRIS 5. Ces atteintes rénales aiguës sont relativement rares mais ont eu une issue fatale dans la moitié des cas (3/6). Deux chiens sont morts naturellement, quand le dernier a dû être euthanasié (Tableau IX). L'atteinte rénale aiguë représente donc 1,9% des cas inclus dans l'étude et 5,1% des cas inclus classés comme probables par le logiciel Capatox. Cependant, il est important de noter que les ARA représentent 8,4% des cas symptomatiques (6/71) (Tableau VIII).

Tableau VIII : fréquence des signes cliniques observés chez le chien parmi les cas totaux (N=317) et les cas probables (N=116)

Symptômes	Cas totaux (N=317) dont symptomatiques (N=71 ; 22,3%)			Cas probables (N=116) dont symptomatiques (N=62 ; 53,4%)		
	Nombre de cas	% des cas totaux	% des cas symptomatiques	Nombre de cas	% des cas probables	% des cas symptomatiques
Vomissement	37	11,7% (37/317)	52,1% (37/71)	35	30,2% (35/116)	56,5% (35/62)
Diarrhée	28	8,8% (28/317)	39,4% (28/71)	25	21,6% (25/116)	40,3% (25/62)
Anorexie / Dysorexie	13	4,1% (13/317)	18,3% (13/71)	12	10,3% (12/116)	19,4% (12/62)
Douleur abdominale	5	1,6% (5/317)	7% (5/71)	5	4,3% (5/116)	8,1% (5/62)
Hypersalivation	3	0,9% (3/317)	4,2% (3/71)	3	2,6% (3/116)	4,8% (3/62)
Flatulences	2	0,6% (2/317)	2,8% (2/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Constipation	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Pica	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Augmentation du volume fécal	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	0	0	0
Ballonnement	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	0	0	0
Atteinte rénale aiguë	6	1,9% (6/317)	8,4% (6/71)	6	5,1% (6/116)	9,7% (6/62)

Polyuro-polydipsie	2	0,6% (2/317)	2,8% (2/71)	2	1,7% (2/116)	3,2% (2/62)
Polydipsie	2	0,6% (2/317)	2,8% (2/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Anurie	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Hématurie	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Hypertension	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Congestion des muqueuses	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Muqueuses pâles	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Bradycardie	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Anémie	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Euthanasie	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Érosion buccale	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Tremblements	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Adipsie	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Polypnée	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Agitation	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Faiblesse	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)
Hypothermie	1	0,3% (1/317)	1,4% (1/71)	1	0,9% (1/116)	1,6% (1/62)

Tableau IX : récapitulatif des caractéristiques des 6 cas d'atteintes rénales aiguës suivant l'ingestion de raisin

Chien	Signalement	Dose ingérée (en g/kg)	Urée initiale (g/L)	Créatinine initiale (mg/L)	K ⁺ initial (mEq/L)	Phosphore initial (mEq/L)	Issue du cas
		Décontamination	Pic d'urée (g/L)	Pic de créatinine (mg/L)	Pic de K ⁺ (mEq/L)	Pic de phosphore (mEq/L)	
1 ARA grade 5	Mâle ; Dalmatien ; 4 ans	Inconnue Raisin frais Charbon actif	1,37 3,62	99 172	4,8	44 166	Euthanasie
2 ARA grade 4	Femelle ; Golden Retriever ; 2,5 ans	Inconnue Raisin frais Aucune	Indosable	99,7	4,9 5,9	Non dosé	Survie
3 ARA grade 3	Mâle ; Border Collie ; 3 ans	Inconnue Raisin frais Aucune	1,78	43	7,5 7,6	Non dosé	Décès
4 ARA grade 4	Mâle Border Terrier ; 12 ans	Environ 10g/kg/j pendant 5 jours Raisin frais Aucune	2,2 2,47	51	Non dosé	116	Survie
5 ARA grade 5	Femelle ; Cairn Terrier ; 13 ans	Inconnue Raisin frais Aucune	Indosable	146,5	5	Indosable (> 161)	Décès
6 ARA grade 5	Mâle ; Setter Gordon ; 3 ans	8 g/kg Raisins secs Aucune	1,47 3,44	65,4 155	4,8	Non dosé	Survie

ARA = Atteinte Rénale Aiguë

La dose moyenne de raisin frais ingérée par les chiens symptomatiques est de 9,82 g/kg [6,07 - 13,58 ; IC 95% ; N=36]. Pour les chiens symptomatiques ayant ingéré des raisins secs, elle est de 10,57 g/kg [0,54 - 20,59 ; IC 95 % ; N=9] (Figure 25 et Figure 26).

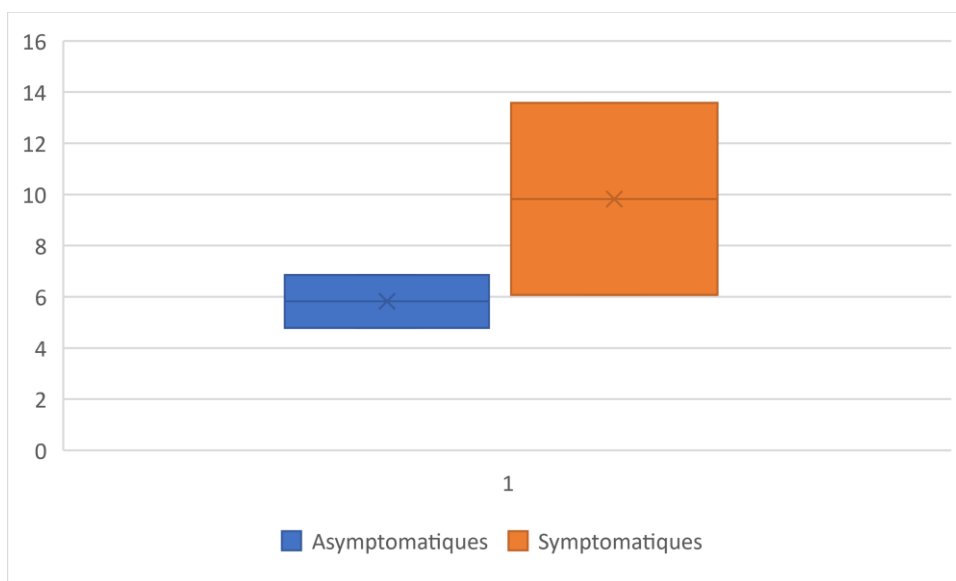


Figure 25 : dose moyenne de raisin frais ingérée par les chiens symptomatiques (N=36) et par les chiens asymptomatiques (N=156) associée aux intervalles de confiance à 95%

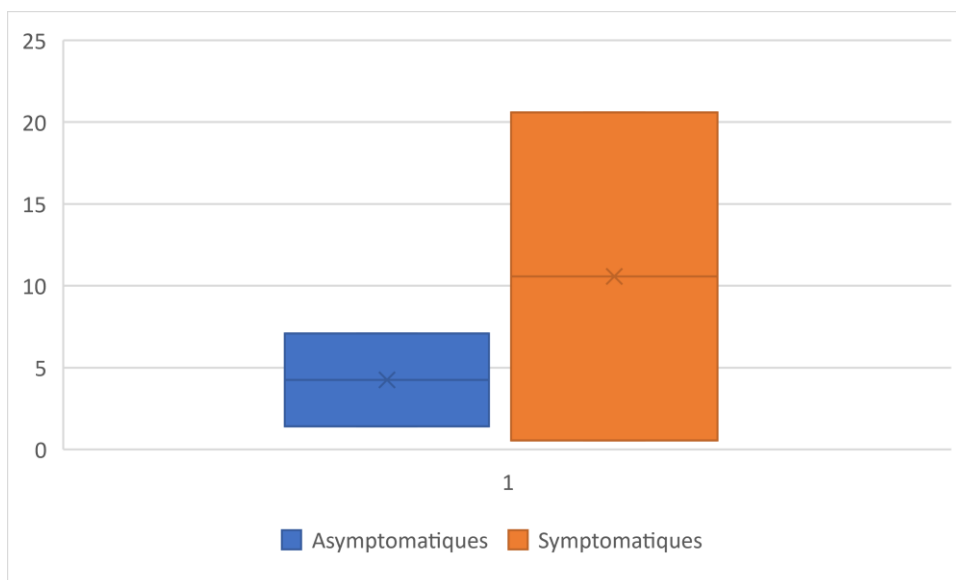


Figure 26 : dose moyenne de raisin sec ingérée par les chiens symptomatiques (N=9) et par les chiens asymptomatiques (N=54) associée aux intervalles de confiance à 95%

Légèrement plus d'un tiers (33,8% ; 24/71) des chiens symptomatiques ont reçu une décontamination digestive contre 41,1% des chiens asymptomatiques (Tableau X). Le terme décontamination digestive signifie que le chien a reçu du charbon actif ou bien que des vomissements ont été induits par un praticien vétérinaire. La combinaison de plusieurs méthodes simultanées (exemple : induction de vomissements puis administration de charbon actif) est également incluse dans ce terme.

Tableau X : effectifs des chiens ayant reçu une décontamination digestive en fonction de la présence ou de l'absence de symptôme

	Symptomatiques	Asymptomatiques	Total
Décontamination digestive	24	101	125
Pas de décontamination digestive	47	145	192
Total	71	246	317

III.3.2. Étude clinique chez le chat

4 chats sur les 22 inclus ont présenté des signes cliniques. L'un d'entre eux a présenté des vomissements, un autre de la diarrhée, un troisième de l'hématurie, quand le dernier a présenté une atteinte rénale aiguë classée IRIS grade 2 avec une hypercréatininémie à 17,8 mg/L (Tableau XI). Ce chat est un sacré de Birmanie de 9 mois ayant ingéré une dose estimée entre 0,33 et 0,44 g/kg de raisin sec, et pour qui aucun autre signe clinique n'a été rapporté. Les autres chats ayant présenté des signes cliniques n'ont pas eu d'évaluation des paramètres rénaux.

Tableau XI : fréquence des signes cliniques observés chez les chats parmi les cas totaux

Population (N=22)	
Symptomatiques (N=4)	18% (4/22)
Vomissements (N=1)	4,5% (1/22)
Diarrhée (N=1)	4,5% (1/22)
Hématurie (N=1)	4,5% (1/22)
Atteinte rénale aiguë (N=1)	4,5% (1/22)

III.3.3. Discussion

L'incidence de l'atteinte rénale aiguë chez le chien est de 1,9% des cas inclus (ingestion de raisin certaine et réponse lors du suivi) dans l'étude et 5,1% des cas inclus classés comme probables. L'ordre de grandeur de ces chiffres correspond à celui de l'étude prospective réalisée à partir des données du *Dutch Poisons Information Center* d'Utrecht aux Pays-Bas (Dijkman et al. 2022). En effet, dans cette étude, 1% (1/95) des chiens ayant ingéré du raisin ont présenté une atteinte rénale aiguë. Les données concernant les atteintes rénales aiguës provenant de structures ayant réalisé des études rétrospectives varient de 0,17% (Croft et al. 2021) à 32,6% (Eubig et al. 2005) en passant par 6,7% (Reich et al. 2020) et 10% (Sutton, Bates, Campbell 2009). Cependant, dans notre étude, si l'on s'intéresse seulement aux animaux symptomatiques, l'atteinte rénale aiguë représente 8,4% des cas, soit un chiffre loin d'être négligeable. Il semble alors, *a priori* au moins indispensable de mettre en place des mesures de décontamination et de fluidothérapie dès lors qu'un chien présente des signes cliniques digestifs ou généraux suite à l'ingestion de raisin. En effet, l'ensemble des chiens ayant souffert d'une atteinte rénale aiguë ont présenté des signes cliniques digestifs. Cependant, l'ordre d'apparition de ces signes digestifs par rapport aux signes d'ARA n'est pas connu. Ainsi, il n'est pas possible de savoir si ces signes digestifs sont consécutifs à l'azotémie ou la précèdent.

Il est également intéressant de noter qu'il est fortement probable que des vomissements spontanés précoces, empêchant la résorption des toxines contenues dans le raisin, réduisent la concentration sanguine en néphrotoxines et donc protègent d'une atteinte rénale aiguë potentielle.

Chez le chat, l'incidence des atteintes rénales aiguës est de 4,5% (1/22) des cas totaux. Il s'agit, comme écrit précédemment, d'un chat Sacré de Birmanie de 9 mois ayant ingéré une dose estimée entre 0,33 et 0,44 g/kg de raisin sec et pour qui aucun autre signe clinique n'a été rapporté. Ce pourcentage plus élevé que chez le chien est à remettre en perspective avec le fait qu'il n'y a qu'une seule atteinte rénale aiguë, et avec la faible cohorte de chats inclus dans notre étude. De plus, cette atteinte rénale n'avait pas été diagnostiquée comme telle par le vétérinaire traitant. En effet, ce chat ne présentait pas de signes cliniques et la valeur de la créatininémie de 17,6 mg/L était dans les valeurs de références fournies par l'automate (8 – 24 mg/L), et aucun examen d'imagerie, ni analyse d'urine n'a été réalisé. Cependant, cet intervalle de référence physiologique de la créatinine est bien plus large que ceux mentionnés dans la littérature et notamment que celui proposé par la classification IRIS. C'est pourquoi, nous avons fait le choix de considérer ce cas comme une atteinte rénale aiguë ce qui est fortement discutable au vu de l'absence d'autres examens complémentaires que la prise de sang. Il est toutefois raisonnable de se poser la question d'une atteinte rénale aiguë réelle ou non, puisque l'intoxication chez le chat est bien moins documentée dans la littérature, avec seulement 2 cas d'atteinte rénale aiguë rapportés (Sutton, Bates, Campbell 2009). Ces résultats ne nous permettent pas de conclure sur la toxicité ou l'absence de toxicité rénale du raisin chez le chat.

Mis à part un chien Jack Russel Terrier de 5 ans ayant ingéré 0,5 g/kg de raisins secs et ayant présenté des vomissements et des tremblements, il n'a pas été mis en évidence de signes cliniques nerveux dans cette étude, à la différence de l'étude de (Schweighauser et al. 2020). Cette étude a mis en évidence que ces signes nerveux semblaient être plus fréquents chez les animaux souffrant d'atteinte rénale aiguë consécutive à l'ingestion de raisin que chez les animaux souffrant d'atteinte rénale aiguë mais due à un autre motif. A l'heure actuelle, ces signes nerveux ne semblent donc pas être liés à l'état urémique de l'animal et ne sont pas expliqués (Schweighauser et al. 2020). Il convient également de rappeler que les tremblements ne sont pas nécessairement une manifestation d'une anomalie neurologique mais peuvent être causés par le froid, la peur, certains médicaments, *etc.* Ici les autres causes de tremblements n'ont pas été rigoureusement exclues.

La dose moyenne de raisin frais ingérée par les chiens symptomatiques et les chiens asymptomatiques n'est pas statistiquement différente. En effet, les intervalles de confiance à 95% se recoupent. Il en va de même pour les chiens symptomatiques et asymptomatiques ayant ingéré des raisins secs (Figure 25 et Figure 26). Ces résultats semblent renforcer l'hypothèse d'intoxication idiosyncratique, comme mentionné dans la littérature. Cependant, les moyennes brutes sont, et pour le raisin frais et pour le raisin sec, supérieures dans les groupes symptomatiques.

Les chiens symptomatiques pour lesquels les doses étaient connues forment 2 groupes relativement petits (N=36 pour le raisin frais et N=9 pour le raisin sec). De plus, la manière dont la dose était définie repose souvent sur des hypothèses et des approximations (voir paragraphe II.2.5). Il est également important de noter que dans le groupe des chiens asymptomatiques ayant ingéré du raisin sec, un chien avait ingéré 69 g/kg (soit 1,5 kg pour son poids) ce qui a eu un fort impact sur la moyenne (Figure 26). Il est, comme cité précédemment, légitime de se questionner sur la véracité de cette valeur « extrême ». En analysant les doses moyennes sans cette valeur extrême, aucune différence significative n'a également pu être mise en évidence. Ainsi, l'ensemble de ces éléments peuvent expliquer l'absence de différences statistiques significatives.

Concernant l'influence de la décontamination sur l'apparition ultérieure de signes cliniques (Tableau X), un test du Khi-2 d'indépendance a été réalisé et a conclu avec un risque d'erreur de 5% à l'indépendance des 2 variables ($\chi^2_{obs}=1,214 < \chi^2_{0,05}=3,841$, p-value=0,27). En d'autres termes, il n'y aurait pas d'influence de la décontamination sur le fait d'être symptomatique ou non. L'un des principaux biais de cette analyse est que le moment de réalisation de la décontamination digestive est inconnu ; notamment pour l'administration de charbon actif. Il est possible que des chiens aient reçu du charbon actif après avoir présenté des signes cliniques dans le but de prévenir au maximum le risque d'atteinte rénale aiguë (exemple : vomissements spontanés motivant une consultation et l'administration de charbon actif par le praticien vétérinaire).

- L'étude clinique prospective s'est déroulée du 1^{er} juin 2022 au 31 décembre 2023 et comprend 339 cas dont 317 chiens et 22 chats.
- 71 chiens sur les 317 inclus ont présenté des signes cliniques. Les signes les plus fréquemment rencontrés sont des signes digestifs comme des **vomissements** (37/71) ou de la **diarrhée** (28/71). **Il a été mis en évidence 6 cas d'atteinte rénale aiguë**, toutes de grade supérieur ou égal à 3 dans la classification IRIS. **Ces atteintes rénales aiguës ont entraîné 2 décès et 1 euthanasie soit un taux de mortalité de 50%**. Les doses connues ayant entraîné une atteinte rénale aiguë sont de 8 g/kg de raisin frais et 10 g/kg/j pendant 5 jours de raisins frais.
- Chez le chat, les signes cliniques mis en évidence sont des vomissements (1/22), de la diarrhée (1/22), de l'hématurie (1/22) et une atteinte rénale aiguë (1/22).
- Notre étude n'a pas pu mettre en évidence de différence significative concernant les doses de raisin ingérées entre le groupe des animaux symptomatiques et celui des asymptomatiques. Il n'existe également aucune différence significative concernant la fréquence de décontamination digestive dans les groupes symptomatiques et asymptomatiques.

IV. Limites et discussion générale

Cette partie comprendra 2 axes principaux qui seront, dans un premier temps, les limites de l'étude, puis dans un second temps, une discussion générale sur les intoxications au raisin et les perspectives et questions soulevées par ce travail. Les limites de l'étude portent sur 4 grands thèmes : les limites concernant l'inclusion des cas, la conception de l'étude, la récolte des informations et enfin les limites concernant l'analyse des résultats.

IV.1. Limites de l'étude

IV.1.1. Limites concernant l'inclusion des cas dans l'étude

L'une des principales limites de notre étude est le nombre important de cas écartés pour des raisons d'absence de réponse favorable lorsque nous les recontactions (N=140), ou d'absence ou inexactitude des coordonnées (N=57). Concernant l'absence de réponse, il pouvait s'agir de personnes ne répondant pas au rappel téléphonique ou au mail envoyé. Lorsque l'appelant était une clinique vétérinaire il était possible que le vétérinaire ayant reçu le cas ne soit pas disponible, ou que la clinique ne se souvienne pas du cas et que nous ne disposions de notre côté d'aucune information (nom des propriétaires, nom de l'animal, *etc.*) autre que le volet épidémiologique et clinique pour les aiguiller dans leurs recherches. Concernant l'absence de coordonnées, ceci pouvait être le choix de l'appelant de ne pas fournir ses coordonnées, un oubli de demande de la part du répondeur ou encore une situation d'urgence. Pour ce qui est de l'inexactitude des coordonnées, cela peut également être réalisé intentionnellement par l'appelant ou dû à une erreur de saisie du répondeur.

Une autre limite concernant l'inclusion repose sur des problèmes logistiques (en lien avec la distance géographique) avec le CNITV concernant la récolte des cas sur la période du 1^{er} juin 2022 au 31 décembre 2022. Ces problèmes ont réduit le nombre total de cas « raisin » étudiés.

Ces limites à l'inclusion des cas ont conduit à la réduction du nombre de cas étudiés puis inclus. Un effectif total de taille plus grande nous aurait permis d'avoir des statistiques plus précises à fournir.

IV.1.2. Limites concernant la conception de l'étude

Concernant l'incidence des atteintes rénales aiguës, ce mode d'étude prospectif reposant sur les examens complémentaires réalisés par les vétérinaires praticiens n'est pas idéal. En effet, il est possible que plusieurs cas d'intoxication aient souffert d'atteinte rénale aiguë de grade 1 et 2, sans répercussion clinique sur l'état général de l'animal ou avec des répercussions frustes n'ayant pas inquiété le praticien ou les propriétaires. Or, ces atteintes de grade 1 ou 2 sont importantes à documenter, puisque toute lésion rénale sera à l'origine d'une perte de fonction rénale après cicatrisation. Ainsi, il est possible que l'incidence réelle des atteintes rénales aiguës suite à l'ingestion de raisin soit plus élevée que celle observée. Un protocole d'examens complémentaires systématique et standardisé avec un bilan biochimique, un ionogramme, une numération formule sanguine à l'admission ; un contrôle des

paramètres rénaux à 24 heures puis à 48 heures associés à une analyse d'urine et une échographie de l'appareil urinaire aurait permis d'éviter cette problématique. Cependant, pour des raisons financières et logistiques ceci n'était pas envisageable. En effet, les centres antipoison vétérinaires n'ont qu'un rôle de conseil et non pas de praticien vétérinaire, et ne traitent donc pas directement les animaux concernés par la demande d'information.

De plus, le répondeur du CAPAE ou du CNITV oriente la prise en charge en fonction de la symptomatologie, de la dose ingérée et des antécédents médicaux de l'animal. Certains propriétaires n'ont ainsi pas forcément été orientés vers un vétérinaire pour réaliser un bilan rénal, et le coût des soins vétérinaires ne permet pas à chaque propriétaire d'effectuer une prise de sang systématique lors de ces intoxications.

IV.1.3. Limites concernant la récolte des informations

Une autre des limites de notre étude est la difficulté d'accès à certaines informations. Lorsque c'est le propriétaire qui nous contacte, il est fréquent que ce dernier ne connaisse pas les modalités d'ingestion (dose ingérée, moment exact de l'ingestion, etc.), et qu'il ne possède pas les compétences vétérinaires lui permettant de décrire avec précision les signes cliniques (par exemple, confusion fréquente entre vomissement et régurgitation). Ainsi, l'incidence réelle de certains d'entre eux est peut-être différente de celle observée. D'autres signes cliniques peuvent même passer inaperçus aux yeux des propriétaires, augmentant la part des animaux asymptomatiques dans notre étude.

Lorsqu'il s'agit de vétérinaires, il est fréquent de rencontrer un manque d'exhaustivité sur les questions d'épidémiologie et les modalités d'ingestion dû à une transmission d'information lacunaire entre le propriétaire et le vétérinaire de son animal.

La fiche commémorative réalisée (voir Annexe 2 et 3) ne demande pas le moment précis de réalisation de la décontamination digestive (délai post-ingestion et antériorité ou postériorité aux signes cliniques s'il y en a). Cette erreur dans la construction du protocole ne permet pas une analyse fine de l'influence de la décontamination sur la présence ou l'absence ultérieure de signes cliniques.

IV.1.4. Limites concernant les résultats de l'étude

Il existe différentes limites concernant les résultats de notre étude. Les effectifs pour les groupes « chiens symptomatiques pour lesquels les doses étaient connues » (N=36 pour le raisin frais et N=9 pour le raisin sec) étaient relativement restreints. Ces tailles réduites ne permettent peut-être pas de mettre en évidence des différences statistiques significatives concernant l'influence de la dose sur la présence de signes cliniques.

Il conviendra de noter une limite au lien entre décontamination digestive et présence ou absence de signes cliniques. En effet, le moment de réalisation de la décontamination digestive est inconnu ; notamment pour l'administration de charbon actif. Il est possible que des chiens aient reçu du charbon

actif après avoir présenté des signes cliniques ce qui pourrait interférer avec l'analyse réalisée au paragraphe III.3.1.

Enfin, les connaissances des praticiens concernant la définition récente de l'atteinte rénale aiguë ainsi que les intervalles de référence très larges de certains automates pourraient être à l'origine d'une sous-estimation de l'incidence des atteintes rénales aiguës.

IV.2. Discussion générale

Cette étude a permis d'estimer l'incidence des signes cliniques chez le chien au sein d'une cohorte provenant de centres antipoison et non d'hôpitaux ou de services d'urgences vétérinaires. L'incidence des atteintes rénales aiguës sur l'ensemble des cas est faible avec une valeur de 1,9% (6/317). Toutefois, ce chiffre monte à 8,4% (6/71) lorsque l'on s'intéresse aux animaux ayant présenté des signes cliniques. Notre étude ne met pas en avant de relation dose-effet. Ainsi, l'une des principales interrogations nous venant à l'esprit concerne la non-concordance entre les dernières avancées de la recherche scientifique sur le mode de fonctionnement des toxines responsables des intoxications, et le fait d'observer des intoxications idiosyncratiques. Les études suivantes (Wegenast et al. 2022 ; Coyne, Landry 2023) mettent en avant l'implication de l'acide tartrique et l'accumulation de cette molécule dans les cellules tubulaires proximales rénales du fait de l'absence de récepteur OAT4 chez le chien (Basit et al. 2019). La non conservation de ce récepteur au cours de l'évolution empêcherait l'excrétion de l'acide tartrique dans l'urine. Or, si c'était le mécanisme unique de toxicité, tous les chiens ingérant de fortes doses de raisin souffriraient d'atteinte rénale aiguë, et ceux ingérant des doses faibles n'en souffriraient pas. Cependant, on observe empiriquement que des animaux ingérant de faibles doses peuvent souffrir d'atteinte rénale aiguë quand certains ingérant de fortes doses ne présentent aucun symptôme. Il est possible qu'une variation de concentration en acide tartrique en fonction des variétés de raisin, du stade de maturité ou du climat soit la cause de ces réponses variables à des doses fortes ou faibles de raisin ingéré. Comme précédemment écrit, il est également possible que des chiens ingérant de fortes doses subissent une atteinte digestive par indiscretion alimentaire, entraînant des vomissements précoces. Ces vomissements limitent alors la résorption intestinale des toxines et protègent d'une atteinte rénale aiguë potentielle. Malheureusement, l'ordre d'apparition des signes cliniques n'est pas toujours connu, et dans certains cas il peut être difficile de savoir si les signes digestifs sont dus aux toxines directement ou s'ils sont la conséquence d'une hyperurémie. De plus, la dose ingérée était connue pour seulement 2 chiens ayant subi une atteinte rénale aiguë ; il n'a donc pas pu être réalisé de recherche plus poussée sur la dose néphrotoxique. Il est toutefois intéressant de rappeler que les moyennes brutes des doses ingérées sont, et pour le raisin frais et pour le raisin sec, supérieures dans les groupes symptomatiques (Figure 25 et Figure 26) et qu'il y a peut-être une piste de recherche à investiguer avec des cohortes plus grandes pour mettre en avant ou non le caractère dose-dépendant des intoxications au raisin.

L'enquête épidémiologique met en avant la surreprésentation statistique des chiens (26,5% ; 79/297) et des chats de moins de 1 an (23,8% ; 5/21). Elle met également en avant un pic d'incidence aux mois d'août, septembre, octobre et novembre. Ces résultats soulignent l'importance des mesures de prévention lors des consultations de primo-vaccination afin d'aborder le risque accru d'intoxications pour les jeunes animaux ainsi que l'importance de limiter, chez le chien, les balades en liberté dans les zones viticoles lors des périodes à risque.

Concernant le chat, bien qu'un cas d'atteinte rénale aiguë de grade IRIS 2 soit suspecté et répertorié ici, au vu des doutes concernant sa caractérisation, notre travail ne permet pas de répondre à la question sur la toxicité rénale du raisin chez cette espèce, et des études complémentaires, notamment *in vitro* comme l'étude de (Coyne, Landry 2023), pourraient fournir des pistes d'orientation intéressantes pour répondre à cette interrogation.

Enfin, il serait intéressant de réaliser des études sur l'efficacité des mesures de décontamination dans un cadre contrôlé, avec un groupe témoin et un groupe recevant des mesures de décontamination. Ceci nous permettrait alors de savoir si elles ont un intérêt réel ou si elles présentent des risques d'effets secondaires pour l'animal. Par exemple, en médecine humaine, l'induction de vomissements n'est plus réalisée et les lavages gastriques sont réservés à de rares cas et débattus au sein de la communauté médicale. Cependant, ce type d'études pose des questions éthiques. En effet, une perte de chance potentielle est à craindre si l'on ne réalise aucune mesure de décontamination dans un groupe témoin.

Conclusion

Le recours aux services des centres antipoison vétérinaires français lors d'ingestion de raisin par des chiens est fréquent. En effet, les cas reçus au sein de ces centres sont en constante augmentation. Ils représentent 0,7% des appels totaux du CAPAE et du CNITV, et le raisin est respectivement le 12^{ème} et le 19^{ème} toxique le plus représenté parmi les appels reçus dans ces centres. Le caractère imprévisible des atteintes rénales aiguës et leur forte mortalité une fois déclarées, ainsi que l'absence d'antidote rendent ces intoxications particulièrement dangereuses.

L'étude épidémiologique réalisée sur 317 chiens et 22 chats a permis de mettre en évidence une forte proportion de jeunes animaux impliqués dans ces expositions au raisin, corroborant une observation fréquente dans les études de toxicologie vétérinaire. Le raisin frais a été le plus impliqué lors de ces expositions (vol au sein du domicile ou ingestion sur pieds lors de balade) en comparaison avec le raisin sec. Il est ainsi important de mettre en garde les propriétaires de la toxicité du raisin et d'autres toxiques lors des consultations de primo-vaccination ou de pédiatrie. Il pourra également être intéressant de les questionner sur leurs lieux de balades pour savoir s'ils traversent des zones viticoles par exemple. En effet, en l'absence de thérapeutique spécifique, la prévention et l'absence d'ingestion sont les seules garanties de l'absence de signes cliniques et plus particulièrement d'atteintes rénales aiguës. Ces mesures sont d'autant plus importantes en période de pic épidémiologique (août, septembre, octobre, novembre). Bien que non analysés dans cette étude, les engrais azotés dits NPK dont la source d'azote est le raisin présentent la même toxicité que le raisin frais ou sec, et des cas d'atteintes rénales sont rapportés au sein du CAPAE-Ouest. Il est donc important de connaître la toxicité de ces produits notamment pour le chien.

L'étude clinique a, quant à elle, permis de déterminer l'incidence des atteintes rénales aiguës que l'on a retrouvées chez 6 chiens sur les 317 inclus et suspectées sur 1 chat parmi les 22 inclus. La dose toxique ingérée par les chiens souffrant d'une atteinte rénale aiguë n'a été documentée que dans 2 cas sur les 6. Ainsi, nous manquons d'information sur la dose néphrotoxique. Cette incidence reste faible, mais le pronostic sombre des atteintes rénales aiguës (environ 50% de mortalité) combiné à l'absence, dans cette étude, de lien entre la dose ingérée et l'apparition des signes cliniques expliquent l'importance des mesures interventionnistes précoces dès lors que l'on sait qu'il y a eu ingestion de raisin. Ces mesures passent par la réalisation d'une décontamination digestive complète avec l'induction de vomissements suivie de l'administration de charbon actif. Enfin, une fluidothérapie préventive de l'atteinte rénale aiguë sera réalisée pendant 24 à 48 heures. Ces mesures interventionnistes sont d'autant plus nécessaires si l'animal présente des signes cliniques dans les heures suivant l'ingestion de raisin. En effet, dans cette configuration, la fréquence des atteintes rénales aiguës s'élève à 8,4% soit une incidence non négligeable.

Bibliographie

A

ACIERNO, Mark J., BROWN, Scott, COLEMAN, Amanda E., JEPSON, Rosanne E., PAPICH, Mark, STEPIEN, Rebecca L. et SYME, Harriet M., 2018. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2018. Vol. 32, n° 6, pp. 1803-1822. DOI 10.1111/jvim.15331.

B

BADIER, Michel, 2018. Estimation du rendement potentiel d'un hectare de vigne. *Chambre d'agriculture du Loir Et Cher*. 2018.

BAMPIDIS, Vasileios, AZIMONTI, Giovanna, BASTOS, Maria de Lourdes, CHRISTENSEN, Henrik, DUSEMUND, Birgit, KOS DURJAVA, Mojca, KOUBA, Maryline, LÓPEZ-ALONSO, Marta, LÓPEZ PUENTE, Secundino, MARCON, Francesca, MAYO, Baltasar, PECHOVÁ, Alena, PETKOVA, Mariana, RAMOS, Fernando, SANZ, Yolanda, VILLA, Roberto Edoardo, WOUTERSEN, Ruud, BRANTOM, Paul George, CHESSON, Andrew, WESTENDORF, Johannes, ANGUITA, Montserrat, GALOBART, Jaume, HOLCZKNECHT, Orsolya, PETTENATI, Elisa, TARRES-CALL, Jordi, MANINI, Paola et PIZZO, Fabiola, 2020. Safety and efficacy of 'dry grape extract 60-20' when used as feed flavouring for dogs. *EFSA Journal*. 29 avril 2020. Vol. 18, n° 4, pp. e06067. DOI 10.2903/j.efsa.2020.6067.

BASIT, Abdul, RADI, Zaher, VAIDYA, Vishal S., KARASU, Matthew et PRASAD, Bhagwat, 2019. Kidney Cortical Transporter Expression across Species Using Quantitative Proteomics. *Drug Metabolism and Disposition*. 1 août 2019. Vol. 47, n° 8, pp. 802-808. DOI 10.1124/dmd.119.086579.

BATES, N., RAWSON-HARRIS, P. et EDWARDS, N., 2015. Common questions in veterinary toxicology. *Journal of Small Animal Practice*. 2015. Vol. 56, n° 5, pp. 298-306. DOI 10.1111/jsap.12343.

BERNY, Philippe et QUEFFÉLEC, Stéphane, 2014. *Guide pratique de toxicologie clinique vétérinaire*. Med'Com.

C

CALONI, F., CORTINOVIS, C., RIVOLTA, M. et DAVANZO, F., 2012. Animal poisoning in Italy: 10 years of epidemiological data from the Poison Control Centre of Milan. *Veterinary Record*. 2012. Vol. 170, n° 16, pp. 415-415. DOI 10.1136/vr.100210.

CAPAE-Ouest - données non publiées, 2023. [en ligne]. [Consulté le 30 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.centre-antipoison-animal.com/raisin.html>

CHAWLA, L.S et ET AL, 2017. Acute kidney disease and renal recovery : consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. [en ligne]. 2017. [Consulté le 28 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : https://core.ac.uk/reader/84041861?utm_source=linkout

CORTINOVIS, Cristina et CALONI, Francesca, 2016. Household Food Items Toxic to Dogs and Cats. *Frontiers in Veterinary Science*. 22 mars 2016. Vol. 3, pp. 26. DOI 10.3389/fvets.2016.00026.

COTE, Dennis D., COLLINS, David M. et BURCZYNSKI, Frank J., 2008. Safety and efficacy of an ocular insert for apomorphine-induced emesis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. octobre 2008. Vol. 69, n° 10, pp. 1360-1365. DOI 10.2460/ajvr.69.10.1360.

COYNE, Sean R. et LANDRY, Greg M., 2023. Tartaric acid induces toxicity in Madin–Darby canine kidney cells, but not human kidney-2 cells in vitro, and is prevented by organic anion transporter inhibition and human OAT-4 transfection. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2023. Vol. 33, n° 3, pp. 298-304. DOI 10.1111/vec.13294.

CROFT, Rachel, CLEMENTI, Elisabetta, FARMER, Helen, WHALLEY, Rachel, DUNNING, Mark et FIRTH, Ava, 2021. Retrospective evaluation of *Vitis vinifera* ingestion in dogs presented to emergency clinics in the UK (2012–2016): 606 Cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2021. Vol. 31, n° 1, pp. 74-79. DOI 10.1111/vec.13025.

CRONQUIST, Arthur, 1981. *An integrated system of classification of flowering plants*. New York : Columbia University Press. ISBN 978-0-231-03880-5. QK495.A1 C76

D

DIJKMAN, M. A., VAN ROEMBURG, R. G., DE LANGE, D. W., HUGEN, S. et ROBBEN, J. H., 2022. Incidence of *VITIS* fruit-induced clinical signs and acute kidney injury in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*. juin 2022. Vol. 63, n° 6, pp. 447-453. DOI 10.1111/jsap.13483.

E

ETTINGER, Stephen J, FELDMAN, Edward C et COTE, Etienne, 2016. *Textbook of veterinary internal medicine 8th edition*.

EUBIG, Paul A., BRADY, Melinda S., GWALTNEY-BRANT, Sharon M., KHAN, Safdar A., MAZZAFERRO, Elisa M. et MORROW, Carla M.K., 2005. Acute Renal Failure in Dogs After the Ingestion of Grapes or Raisins: A Retrospective Evaluation of 43 Dogs (1992–2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005. Vol. 19, n° 5, pp. 663-674. DOI 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02744.x.

EURELL, Terri E. et PEACOCK, Rachel E., 2021. Induction of emesis with apomorphine using a novel gingival administration method in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2021. Vol. 31, n° 6, pp. 795-799. DOI 10.1111/vec.13115.

F

FOOD AND AGRICULTURE ORGANISATION OF THE UNITED STATES, 2021. FAOSTAT. [en ligne]. 2021. [Consulté le 25 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL/visualize>

G

GOUGH, Alex, 2007. *Differential diagnosis in small animal medicine*. Oxford : Blackwell publ. ISBN 978-1-4051-3252-7. 636.089 6075

GUPTA, R.C., 2018. . Veterinary Toxicology - Basic and Clinical Principles. 3th. Cambridge : Academic Press. . R.C 2018.

GWALTNEY-BRANT, S., HOLDING, J. K., DONALDSON, C. W., EUBIG, P. A. et KHAN, S. A., 2001. Renal failure associated with ingestion of grapes or raisins in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mai 2001. Vol. 218, n° 10, pp. 1555-1556.

I

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2016. IRIS Kidney - Guidelines - IRIS Grading of AKI. [en ligne]. 2016. [Consulté le 25 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <http://www.iris-kidney.com/guidelines/grading.html>

K

KAMMERER, Martine, LECLERC, Sabrina et PONCET, Alexandra, 2012. *100 INTOXICATIONS CHEZ LES ANIMAUX DE COMPAGNIE*. Paris : MALOINE. ISBN 978-2-224-03279-1.

KENICHIRO, Yagi, 2019. Decontaminate: Approach to Toxicological Emergencies. *VIN.com* [en ligne]. 6 septembre 2019. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/doc/?id=9168969>

M

MAZZAFERRO, E. M., EUBIG, P. A., HACKETT, T. B., LEGARE, M., MILLER, C., WINGFIELD, W. E. et WISE, L., 2004. Acute renal failure associated with raisin or grape ingestion in 4 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2004. Vol. 14, n° 3, pp. 203.

MORENO, Juan et PEINADO, Rafael, 2012. Enological Chemistry - 1st Edition. [en ligne]. 2012. [Consulté le 27 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://shop.elsevier.com/books/enological-chemistry/moreno/978-0-12-388438-1>

MORROW, Carla M.K., VALLI, Victor.E, VOLMER, Petra A. et EUBIG, Paul A., 2005. Canine Renal Pathology Associated with Grape or Raisin Ingestion: 10 Cases. [en ligne]. 2005. [Consulté le 30 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/104063870501700302>

MULLER, Edgard, 2016. Raisin. *wein.plus* [en ligne]. 2016. [Consulté le 23 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://glosario.wein.plus/raisin-2>

P

PAK, Son-Il, 2013. Clinicopathological Analyses and Outcome of Acute Renal Failure with Grape Ingestion in Dogs. . 2013.

PEARCE, Richard M. et RINGER, A. I., 1913. A Study of experimental Nephritis caused by the Salts of tartaric Acid. *The Journal of Medical Research*. octobre 1913. Vol. 29, n° 1, pp. 57-64.

PERSSON, H. E., SJÖBERG, G. K., HAINES, J. A. et PRONCZUK DE GARBINO, J., 1998. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. 1998. Vol. 36, n° 3, pp. 205-213. DOI 10.3109/15563659809028940.

R

RACHEL, J, 2021. How Much do Grapes Weigh? (Conversions & Calories). *Weigh School* [en ligne]. 2021. [Consulté le 23 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://weighschool.com/how-much-do-grapes-weigh-conversions-calories/>

RCP Clevor NDV, 2023. [en ligne]. [Consulté le 19 mars 2024]. Disponible à l'adresse : <https://med-vet.fr/produits/medicament/clevor-30-mgml-collyre-en-solution/44acd99a-fd0b-4ce4-b165-cec9387d4281>

RCP EMEDOG NDV, 2023. RCP. [en ligne]. 2023. [Consulté le 9 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EMEDOG%2C+1+MG%2FML%2C+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+CHIENS>

REICH, Colin F., SALCEDO, Mallory C., KOENIGSHOF, Amy M., HOPP, Molly M., WALKER, Julie M., SCHILDT, Julie C. et BEAL, Matthew W., 2020. Retrospective evaluation of the clinical course and outcome following grape or raisin ingestion in dogs (2005–2014): 139 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2020. Vol. 30, n° 1, pp. 60-65. DOI 10.1111/vec.12905.

REYNOLDS, Andrew et DE SAVIGNY, Christiane, 2005. Expériences sur les variations spatiales de rendement et de composition du raisin: exemple dans des vignes de qualités au Niagara. . 2005.

RIMER, Dar, CHEN, Hilla, BAR-NATHAN, Mali et SEGEV, Gilad, 2022. Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2022. Vol. 36, n° 2, pp. 609-618. DOI 10.1111/jvim.16375.

ROSS, Linda, 2011. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. janvier 2011. Vol. 41, n° 1, pp. 1-14. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.09.003.

ROTHROCK, D. V. M., 2023. VINcyclopedia of Diseases. *VIN.com* [en ligne]. 8 juillet 2023. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/doc/?id=4953039>

ROTHROCK, D. V. M., MORRIS, Suzanne, SHELL, Linda et JOHNSON, Tony, 2021. VINcyclopedia of Diseases. *VIN.com* [en ligne]. 2021. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/doc/?id=4953039>

ROTHROCK, Kati D.V.M, 2011. VINcyclopedia of Diseases. *VIN.com* [en ligne]. 8 juillet 2011. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/doc/?id=4953039>

S

SCHWEIGHAUSER, Ariane, HENKE, Diana, OEVERMANN, Anna, GURTNER, Corinne et FRANCEY, Thierry, 2020. Toxicosis with grapes or raisins causing acute kidney injury and neurological signs in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2020. Vol. 34, n° 5, pp. 1957-1966. DOI 10.1111/jvim.15884.

SHAYANFAR, Shima et BODBODAK, Samad, 2014. Effect of different physicochemical de-tartration methods on red grape juice quality. *Journal of Food Science and Technology*. décembre 2014. Vol. 51, n° 12, pp. 4084-4089. DOI 10.1007/s13197-012-0905-7.

SINGLETON, V. L., 2001. More information on grape or raisin toxicosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 août 2001. Vol. 219, n° 4, pp. 434, 436.

SIWAK, Christina T., TAPP, P. Dwight et MILGRAM, Norton W., 2001. Effect of Age and Level of Cognitive Function on Spontaneous and Exploratory Behaviors in the Beagle Dog. *Learning & Memory*. novembre 2001. Vol. 8, n° 6, pp. 317-325. DOI 10.1101/lm.41701.

SOCIÉTÉ CENTRALE CANINE, 2021. Inscription des races de chien au LOF 2021. [en ligne]. 2021. [Consulté le 24 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.centrale-canine.fr/actualites/lof-2021-les-races-de-chiens-preferees-des-francais>

SOCIÉTÉ CENTRALE CANINE, 2022. Inscription des races de chien au LOF 2022. [en ligne]. 2022. [Consulté le 24 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.centrale-canine.fr/actualites/lof-2021-les-races-de-chiens-preferees-des-francais>

SORBONNE UNIVERSITÉ - UFR DES SCIENCES DE LA VIE, 2010. Structure et développement du raisin. [en ligne]. 2010. [Consulté le 24 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/raisin.htm>

SUTTON, N. M., BATES, N. et CAMPBELL, A., 2009. Factors influencing outcome of *Vitis vinifera* (grapes, raisins, currants and sultanas) intoxication in dogs. *Veterinary Record*. 2009. Vol. 164, n° 14, pp. 430-431. DOI 10.1136/vr.164.14.430.

SWIRSKI, Alexandra L., PEARL, David L., BERKE, Olaf et O'SULLIVAN, Terri L., 2020. Companion animal exposures to potentially poisonous substances reported to a national poison control center in the United States in 2005 through 2014. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2020. Vol. 257, n° 5, pp. 517-530. DOI 10.2460/javma.257.5.517.

T

THAWLEY, Vincent J. et DROBATZ, Kenneth J., 2015. Assessment of dexmedetomidine and other agents for emesis induction in cats: 43 cases (2009-2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 décembre 2015. Vol. 247, n° 12, pp. 1415-1418. DOI 10.2460/javma.247.12.1415.

THE ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP, CHASE, M. W., CHRISTENHUSZ, M. J. M., FAY, M. F., BYNG, J. W., JUDD, W. S., SOLTIS, D. E., MABBERLEY, D. J., SENNIKOV, A. N., SOLTIS, P. S. et STEVENS, P. F., 2016. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 1 mai 2016. Vol. 181, n° 1, pp. 1-20. DOI 10.1111/boj.12385.

U

UNDERHILL, Frank P., 1912. THE INFLUENCE OF SODIUM TARTRATE UPON THE ELIMINATION OF CERTAIN URINARY CONSTITUENTS DURING PHLORHIZIN DIABETES. *Journal of Biological Chemistry*. juillet 1912. Vol. 12, n° 1, pp. 115-126. DOI 10.1016/S0021-9258(18)88721-X.

UNDERHILL, Frank P., LEONARD, C. S., GROSS, E. G. et JALESKI, T. C., 1931. Studies on the Metabolism of Tartrates II. The Behavior of Tartrate in the Organism of the Rabbit, Dog, Rat and Guinea Pig. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1 octobre 1931. Vol. 43, n° 2, pp. 359-380.

V

VADEN, Shelly L., LEVINE, Jay et BREITSCHWERDT, Edward B., 1997. A Retrospective Case-Control of Acute Renal Failure in 99 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1997. Vol. 11, n° 2, pp. 58-64. DOI 10.1111/j.1939-1676.1997.tb00074.x.

W

WEGENAST, Colette A., MEADOWS, Irina D., ANDERSON, Rachele E., SOUTHARD, Teresa, GONZÁLEZ BARRIENTOS, Cristy Rocío et WISMER, Tina A., 2022. Acute kidney injury in dogs following ingestion of cream of tartar and tamarinds and the connection to tartaric acid as the proposed toxic principle in grapes and raisins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. novembre 2022. Vol. 32, n° 6, pp. 812-816. DOI 10.1111/vec.13234.

WEN, Ya-Qin, CUI, Jing, ZHANG, Ye, DUAN, Chang-Qing et PAN, Qiu-Hong, 2014. Comparison of organic acid levels and L-IcdDH expression in Chinese-type and European-type grapes. *Euphytica*. 1 mars 2014. Vol. 196. DOI 10.1007/s10681-013-1014-z.

Y

YAM, E, HOSGOOD, G et SMART, L, 2016. Comparison of the use of sodium carbonate (washing soda crystals) and apomorphine for inducing emesis in dogs. *Australian Veterinary Journal*. 2016. Vol. 94, n° 12, pp. 474-477. DOI 10.1111/avj.12530.

YOON, Soon-Seek, BYUN, Jae-Won, KIM, Min-Jeong, BAE, You-Chan, SHIN, Yeun-Kyung, YOON, Sorah, LEE, Garam et SONG, Jae-Young, 2011. Natural occurrence of grape poisoning in two dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*. février 2011. Vol. 73, n° 2, pp. 275-277. DOI 10.1292/jvms.10-0177.

YOUNES, Maged, AQUILINA, Gabriele, CASTLE, Laurence, ENGEL, Karl-Heinz, FOWLER, Paul, FRUTOS FERNANDEZ, Maria Jose, FÜRST, Peter, GÜRTLER, Rainer, GUNDERT-REMY, Ursula, HUSØY, Trine, MENNES, Wim, SHAH, Romina, WAALKENS-BERENDSEN, Ine, WÖLFLE, Detlef, BOON, Polly, TOBBACK, Paul, WRIGHT, Matthew, AGUILERA, Jaime, RINCON, Ana Maria, TARD, Alexandra et MOLDEUS, Peter, 2020. Re-evaluation of l(+)-tartaric acid (E 334), sodium tartrates (E 335), potassium tartrates (E 336), potassium sodium tartrate (E 337) and calcium tartrate (E 354) as food additives. *EFSA Journal*. 11 mars 2020. Vol. 18, n° 3, pp. e06030. DOI 10.2903/j.efsa.2020.6030.

Annexes

Annexe 1 : fiche numérique à remplir dans le logiciel Capatox lors de la réception d'un cas

Référence 176829	Date * 26 / 01 / 2024	Répondeur *	Type d'appel <input checked="" type="radio"/> Animal exposé <input type="radio"/> Animal non exposé	A noter <input type="checkbox"/> Médicament humain <input type="checkbox"/> Médicament vétérinaire <input type="checkbox"/> Alimentation animale <input type="checkbox"/> Eau abreuvement		<input type="checkbox"/> Pollution <input type="checkbox"/> Risque consommateur <input type="checkbox"/> Phytothérapie humaine <input type="checkbox"/> Phytothérapie vétérinaire	<input type="checkbox"/> A rappeler
Demandeur							
Tel *	Qualité *	Nom *	Cp *	Ville	Pays France		Email
<input type="checkbox"/> Sur conseil véto							
Espèce							
Espèce	Race	Sexe <input type="radio"/> M <input type="radio"/> F	Age	Poids	Exposés	Atteints	Morts
		<input type="radio"/> M <input type="radio"/> F					
		<input type="radio"/> M <input type="radio"/> F					
		<input type="radio"/> M <input type="radio"/> F					
Toxiques				Imputabilité			
Nom	Exposition *	Dose *	Délai apparition symptômes *	Tableau clinique *	Autre explication		
ND	<input type="radio"/> certaine <input type="radio"/> possible <input type="radio"/> inconnue <input type="radio"/> peu probable	<input type="radio"/> inconnue <input type="radio"/> compatible <input type="radio"/> peu compatible <input type="radio"/> compatibilité inconnue	<input type="radio"/> suggestif <input type="radio"/> compatible <input type="radio"/> peu compatible <input type="radio"/> inconnu <input type="radio"/> absent <input type="radio"/> compatibilité inconnue	<input type="radio"/> suggestif <input type="radio"/> compatible <input type="radio"/> incomplet <input type="radio"/> comp en partie <input type="radio"/> peu compatible <input type="radio"/> compatibilité inconnue <input type="radio"/> non observé <input type="radio"/> absent	<input type="radio"/> probable <input type="radio"/> possible <input type="radio"/> absente <input type="radio"/> Sans objet		
Rubrique							
Biocide TP							
PSS (?)							
Dose							
2ème toxique							
Circonstances (toxique 1)							
<input type="radio"/> Accident <input type="radio"/> Environnement <input type="radio"/> Malveillance <input type="radio"/> Prescription <input type="radio"/> Volontaire/automédication <input type="radio"/> Autres <input type="radio"/> NP							
Symptômes							
Commentaire							
Analyse labo							

Etude prospective sur les intoxications au raisin chez les carnivores domestiques

Fiche commémorative

Responsable de l'étude : Tessier Ludovic (VET 6 Oniris) - Centre Antipoison Animal de l'Ouest.

<p style="text-align: center;"><u>Renseignement sur l'appelant.</u></p> <p><u>Qualité (particulier/vétérinaire...):</u> <u>Nom :</u> <u>Prénom :</u> <u>Tel :</u> <u>Email :</u></p>
<p style="text-align: center;"><u>Renseignement sur l'animal.</u></p> <p><u>Espèce :</u> <u>Race :</u> <u>Sexe :</u> <u>Âge :</u> <u>Poids :</u> <u>Traitements déjà existants :</u> <u>Maladies déjà présentes (MRC ...):</u></p>
<p style="text-align: center;"><u>Renseignement sur le toxique.</u></p> <p><u>Ingestion :</u> <input type="checkbox"/> Simple <input type="checkbox"/> Multiple -Si multiple préciser : <u>Type de raisin (espèce – si connue) :</u> <u>Dose ingérée :</u> <u>Signes cliniques :</u> <u>Délais entre l'ingestion et l'apparition des premiers signes cliniques :</u> <u>Traitement mis en place :</u></p> <p><u>Si mesure de décontamination digestive :</u> - Quelles mesures ? <input type="checkbox"/> Gastrotomie <input type="checkbox"/> Induction de vomissements - Dose retrouvée (en g de raisins - estimation) →</p>

Annexe 3 : verso de la fiche commémorative servant de support à la collecte des données



<u>Paramètres biochimiques</u>
-Urée : -Créatinine : -Autres :
<u>Paramètres hématologiques</u>
<u>NFS</u> :

Annexe 4 : données FACCO - Parc des animaux familiers 2022

Rappel de la méthodologie



1 | Echantillon

- **13 905 foyers** représentatifs des foyers français ont reçu le questionnaire
- **10 367 questionnaires** utiles ont été retournés
 - ▶ taux de retour de **75%**



2 | Mode de recueil

- Méthodologie : METASKOPE – panel postal
- Cible : responsable des achats
- Représentativité :
 - Région
 - Habitat (taille d'agglomération)
 - Taille du foyer et présence d'enfant
 - Sexe, âge et profession du chef de ménage



3 | Dates de terrain

- Le terrain s'est déroulé en Septembre, Octobre et Novembre 2022

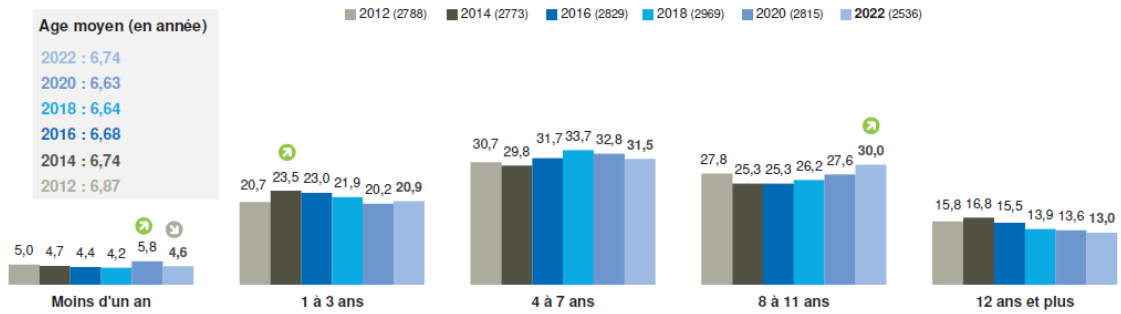
Age du chien

Q4. Indiquez son âge

En % (hors NSP)



CHIENS



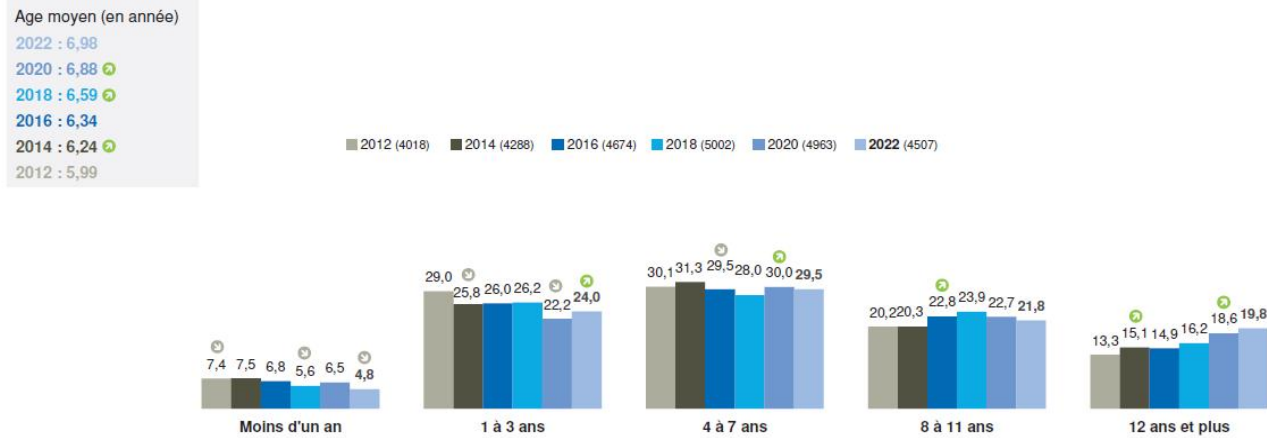
Age du chat

Q4. Indiquez son âge

En % (hors NSP)



CHATS



Vu: Le Directeur de Thèse

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris



Vu: La Directrice Générale
De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris
Laurence Deflesselle



Pour la Directrice Générale
et par délégation
Responsable du Service des
Formations Vétérinaires-Masters
Karine ROLLAND

Nantes, le 02/07/24

Vu: Le Président de la Thèse

Professeur



Vu: Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Nantes

Professeur

Antoine HAMER



Vu et permis d'imprimer

NOM: TESSIER
Prénom: Ludovic.

Ludovic TESSIER

Intoxication au raisin chez le chien et le chat : analyse épidémiologique et clinique des données du CAPAE-Ouest et du CNITV du 1^{er} juin 2022 au 31 décembre 2023

Grape toxicosis in dogs and cats : epidemiological and clinical analysis of CAPAE-Ouest and CNITV data from 1st June 2022 to 31 December 2023

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 11/09/2024

RESUME

L'ingestion de raisin frais, sec et de ses dérivés peut être à l'origine d'atteinte rénale aiguë, notamment chez le chien. Le caractère imprévisible, non dose-dépendant et la mortalité élevée de ces atteintes rénales aiguës rendent les intoxications au raisin particulièrement dangereuses. En effet, il n'existe pas d'antidote et le traitement symptomatique des atteintes rénales aiguës ne permet un taux de survie que d'environ 50%.

Dans un premier temps, une étude bibliographique présentera la toxicité du raisin, les mécanismes d'action, le tableau clinique, le traitement à apporter et s'attachera à proposer un pronostic en fonction du tableau clinique observé. Dans un second temps une étude épidémio-clinique prospective portant sur 339 cas (317 chiens et 22 chats) sera présentée.

L'étude épidémiologique révèle que les animaux exposés sont, pour une grande proportion, âgés de 12 mois ou moins. L'étude clinique quant à elle révèle que suite à l'ingestion de raisin, 71 chiens sur 317 ont présenté des signes cliniques, dont 6 une atteinte rénale aiguë. Pour le chat, 4 sur 22 ont présenté des signes cliniques, dont 1 une atteinte rénale aiguë supposée. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la dose ou de la décontamination digestive sur l'apparition ultérieure de signes cliniques.

MOTS CLES :

- Raisin
- Toxicité
- Chien
- Chat
- Atteinte rénale aiguë
- Centre Antipoison Animal et Environnemental de l'Ouest
- Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

DATE DE SOUTENANCE : 11/09/2024