

AVIS 01-2023

Objet:

**Résidus d'acide salicylique dans les denrées
d'origine animale**

(SciCom 2022/12)

Avis scientifique approuvé par le Comité scientifique le 30 janvier 2023

Mots clés:

acide salicylique, denrées d'origine animale, lait, viande, bovins, biocides, végétaux, résidus de médicaments

Key terms:

salicylic acid, products of animal origin, milk, meat, cattle, biocides, plants, drug residues

Table des matières

Résumé	3
Summary	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
1. Termes de référence	8
1.1. <i>Questions</i>	8
1.2. <i>Dispositions légales</i>	8
1.3. <i>Méthode</i>	8
2. Définitions & Abréviations	8
3. Introduction/contexte	10
4. Avis	10
4.1. <i>Non-conformités concernant des résidus d'acide salicylique dans le lait et la viande</i>	10
4.2. <i>Médicaments vétérinaires et produits biocides contenant de l'acide salicylique</i>	11
4.3. <i>Sources naturelles d'acide salicylique</i>	15
4.4. <i>Teneurs en acide salicylique dans les denrées d'origine animale</i>	16
4.5. <i>Données de métabolisation et distinction entre les sources possibles d'acide salicylique</i>	18
4.5.1. Absorption : cas particulier des ruminants	18
4.5.2. Métabolisme de l'acide salicylique	18
4.5.3. Distinction entre les sources possibles d'acide salicylique	19
4.6. <i>Détermination des risques pour la sécurité alimentaire et la santé animale</i>	20
5. Incertitudes	22
6. Conclusions	22
7. Recommandations	23
Références	25
Membres du Comité scientifique	29
Conflit d'intérêts	29
Remerciement	30
Composition du groupe de travail	30
Cadre juridique	30
Disclaimer	30

Résumé

Résidus d'acide salicylique dans les denrées d'origine animale

Contexte et Termes de référence

La présence de résidus d'acide salicylique a été détectée à plusieurs reprises dans des échantillons de lait prélevés par l'AFSCA et les secteurs MelkBe, FEBEV et l'*Algemeen Boerensyndicaat*. Dans la plupart des cas, les enquêtes des unités locales de contrôle (ULC) de l'AFSCA n'ont pas permis d'identifier un traitement médical ou l'utilisation d'un biocide pouvant être lié à la présence de ces résidus. Les secteurs s'interrogent donc sur la possibilité d'une origine autre que le traitement médicamenteux des animaux ou l'utilisation de biocides, notamment une origine végétale par le biais des végétaux consommés par les animaux en pâture ou des aliments complémentaires pour animaux.

Pour ces raisons, il est demandé au Comité scientifique de remettre un avis sur la présence de résidus d'acide salicylique dans les denrées d'origine animale. Son objectif est plus particulièrement de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les sources naturelles possibles de résidus d'acide salicylique dans les denrées d'origine animale, et principalement dans le lait et les muscles ?
- Est-il possible de faire la distinction entre les sources naturelles possibles et l'administration exogène d'acide salicylique ?
- Quels sont les risques pour la santé animale et la sécurité alimentaire associés à la présence de résidus d'acide salicylique dans les denrées d'origine animale, et peut-on recommander des options de gestion pour réduire le risque de présence de ces résidus ?

Méthode

L'avis repose sur l'opinion d'experts, sur des données de plans de contrôle (monitoring AFSCA 2017-2021 et rapports des Etats Membres entre 2018 et 2020) ou sectoriel et sur une revue de la littérature scientifique.

Conclusions

L'acide salicylique est une substance pharmacologiquement active autorisée en tant que médicament vétérinaire mais également présente dans des biocides autorisés en Belgique. Les dépassements des limites maximale de résidus (LMRs) dus à l'administration de médicaments vétérinaires ou à l'application de biocides ne peuvent être exclus, mais seraient plutôt liés à une utilisation incorrecte des médicaments vétérinaires (dose administrée incorrecte, non-respect du délai d'attente ou des espèces cibles, etc.) ou des biocides (absence de rinçage ou rinçage incomplet, utilisation de biocides non autorisés pour les installations de traite, accumulation de résidus suite à une utilisation simultanée de plusieurs biocides contenant de l'acide salicylique au cours de la même période, etc.).

Il faut toutefois souligner ici que la LMR définie pour le lait est extrêmement basse et que cette valeur est le sujet de discussions au sein du réseau des Laboratoires de Référence européens.

L'acide salicylique est également un composé naturellement présent dans les végétaux. Parmi les cultures à destination fourragère, le foin de luzerne (485 mg/kg), le foin de trèfle (32 mg/kg) et le maïs (jusqu'à 12,8 mg/kg) ont été identifiés comme des sources potentiellement importantes d'acide salicylique chez les animaux de rente. Parmi les espèces sauvages, l'écorce de saule (jusqu'à 3000 mg/kg) constitue une source également importante. Ces concentrations en acide salicylique listées dans ces sources végétales doivent cependant être interprétées avec prudence car elles peuvent varier fortement d'une variété à l'autre, suivant la partie de la plante concernée (feuilles, fleurs, graines), du stress ou encore de l'origine géographique et des conditions de culture.

En ce qui concerne un transfert possible des salicylates ingérés via l'alimentation animale vers les tissus animaux, assez peu d'études sont disponibles. Pour les ruminants, si des études ont été réalisées dans le cadre de l'enregistrement de médicaments vétérinaires, aucune étude n'a porté sur un transfert à partir de l'alimentation animale. Il est important de noter que chez les polygastriques comme les vaches laitières, l'acide salicylique est retenu par *ion trapping* principalement dans le rumen et le transfert vers le plasma est donc très limité. Cette particularité des ruminants permet de diminuer l'absorption d'un facteur 1000 et donc réduit les concentrations présentes dans les tissus et dans le lait.

Sur base d'une ration journalière dans le respect de bonnes pratiques agronomique, il a été estimé qu'un bovin adulte pourrait consommer environ 2 g d'acide salicylique par jour par le biais de son alimentation. Compte tenu des informations disponibles, ces quantités ne devraient pas mener à des dépassements de LMR.

Lorsqu'ingéré à haute dose (> 700 mg/litre de plasma), les salicylates peuvent être la cause de toxicité sévère pour la santé humaine. Les concentrations retrouvées dans les végétaux et dans les denrées animales ne représentent cependant aucun risque ni pour la santé humaine, ni pour la santé animale.

Pour le Comité scientifique et dans l'état actuel des connaissances, la présence de résidus d'acide salicylique dans le lait suite à la consommation de végétaux qui en contiendraient une forte teneur est peu probable, même dans des cas de consommation de matières végétales très riches en acide salicylique.

Les salicylates s'hydrolysent *in vivo* en acide salicylique. De ce fait, il est impossible de déterminer si l'acide salicylique détecté dans un échantillon était à l'origine de l'acide salicylique, de l'acide acétylsalicylique, de l'acide méthylsalicylique ou un autre salicylate. Pour la même raison, il est actuellement impossible de pouvoir faire la distinction chez les ruminants entre de l'acide salicylique provenant de l'alimentation animale (naturelle) ou d'origine non alimentaire (traitement médicamenteux ou résidus de biocides). Pour le Comité scientifique, il est cependant cohérent de tout d'abord investiguer sur une origine autre que l'alimentation animale au vu des concentrations qui peuvent être atteintes dans certains biocides (0,1 à 0,5%) ou médicaments (660 mg/g de salicylate de méthyle) en comparaison avec les concentrations présentes dans l'alimentation animale.

Recommandations

Pour les autorités

En cas de non-conformité et à côté des enquêtes sur une mauvaise utilisation médicamenteuse ou de biocides, le Comité scientifique recommande de vérifier si une alimentation animale riche en luzerne a été donnée aux animaux ou si des compléments alimentaires pour animaux à base de saule ont été utilisés. En plus, en raison du nombre limité d'études retrouvées sur la teneur en acide salicylique dans la luzerne et en raison de l'importance de la luzerne dans l'alimentation animale, il peut être recommandé de mener des études supplémentaires sur la teneur en acide salicylique de cette source végétale.

D'autre part, des vérifications devraient également être faites quant à l'utilisation de biocides et au respect de leurs conditions d'utilisation. L'idéal serait d'inclure des avertissements sur l'utilisation de l'acide salicylique dans les fiches techniques ou les documents d'autorisation des produits biocides, en soulignant la possibilité qu'on les retrouve dans le lait ou la viande.

Afin d'établir les taux de transfert possible de l'alimentation animale vers les produits animaux, il serait souhaitable de réaliser des études supplémentaires et plus particulièrement chez les ruminants.

Enfin le Comité scientifique recommande de développer les outils analytiques qui permettraient de distinguer une origine alimentation animale (naturelle) d'une origine exogène (traitement médicamenteux ou contamination par des biocides) des résidus d'acide salicylique dans les tissus animaux et plus particulièrement le lait.

Compte tenu des détections récentes, le Comité scientifique recommande d'analyser les tendances de détection d'acide salicylique dans le lait des bovins au cours de prochaines années et de réaliser des enquêtes épidémiologiques aussi exhaustives que possibles sur les causes potentielles de dépassement de la LMR.

Summary

Salicylic acid residues in products of animal origin

Background & Terms of reference

The presence of salicylic acid residues was repeatedly detected in milk samples sampled by the FASFC and the sectors MelkBe, FEBEV and Algemeen Boerensyndicaat. However, in most cases, investigations by the FASFC's Local Control Units (LCE) could not identify medical treatment or the use of a biocide that could be linked to the presence of these residues. The sectors therefore question the possibility of another origin than medical treatment of the animals or the use of biocides, in particular through plants consumed by grazing animals or supplementary feed.

For these reasons, the Scientific Committee is asked to provide an opinion on the occurrence of salicylic acid residues in products of animal origin. In particular, it is envisaged to obtain answers to the following questions:

- What are the possible natural sources of salicylic acid residues in products of animal origin, and particularly in milk and muscle?
- Is it possible to distinguish between possible natural sources and exogenous administration of salicylic acid?
- What are the animal health and food safety risks associated with the presence of salicylic acid residues in products of animal origin, and can management options be recommended to reduce the risk of occurrence of such residues?

Method

The advice is based on expert opinion, on data from control plans (FASFC control plans 2017-2021 and Member State reports between 2018 and 2020) or sectoral plans and on evidences from scientific literature.

Conclusions

Salicylic acid is a pharmacologically active substance authorised as a veterinary medicine, but is also present in biocidal products authorised in Belgium. Exceedances of maximum residue limits (MRLs) resulting from the administration of veterinary medicines or the application of biocides cannot be ruled out, but would rather be related to incorrect use of veterinary medicines (incorrect dose administered, non-compliance with the withdrawal period or target species, etc.) or biocides (failure to rinse or incomplete rinsing, use of unauthorised biocides for milking installations, accumulation of residues due to simultaneous use of several biocides containing salicylic acid in the same period, etc.).

However, it should be pointed out here that the MRL defined for milk is extremely low and that this value is the subject of discussion within the network of European Reference Laboratories.

Salicylic acid is also a natural component of plants. Amongst feed crops, lucerne hay (485 mg/kg), clover hay (32 mg/kg) and maize (up to 12.8 mg/kg) were identified as potentially important sources of salicylic acid in cattle. Amongst wild species, willow bark (up to 3000 mg/kg) is also an important source. The listed salicylic acid concentrations in these plant sources should be interpreted with caution, as they may vary considerably from variety to variety, and depend on the part of the plant involved (leaves, flowers, seeds), stress or geographical origin and growing conditions.

With regard to possible transfer of salicylates ingested through feed to animal tissues, relatively few studies are available. Although studies have been conducted for ruminants in the context of veterinary drug registration, there are no studies that have investigated transfer from animal feed. It is important to note that in polygastric animals such as dairy cows, salicylic acid is mainly retained in the rumen by ion trapping and transfer to plasma is therefore very limited. This ruminant peculiarity induces reduced absorption (factor of 1000) and therefore reduces the concentrations present in the tissues and in the milk.

On the basis of a daily ration in accordance with good agronomic practice, it was estimated that an adult cattle can consume about 2 g of salicylic acid per day through its feed. Based on the available information, these amounts are not expected to lead to the MRL being exceeded.

When ingested at high doses (> 700 mg/litre plasma), salicylates can cause severe toxicity to human health. However, the levels found in plants and feed do not represent a risk to human or animal health.

In the opinion of the Scientific Committee and according to the current state of knowledge, the presence of salicylic acid residues in milk following the consumption of plants containing a high level of salicylic acid is unlikely, even in cases of consumption of plant materials very rich in salicylic acid.

Salicylates hydrolyse to salicylic acid *in vivo*. Consequently, it is impossible to determine whether salicylic acid detected in a sample originates from salicylic acid, acetylsalicylic acid, methylsalicylic acid or another salicylate. For the same reason, it is currently impossible to distinguish between salicylic acid of feed (natural) or non-feed origin (drug treatment or biocide residues) in ruminants. According to the Scientific Committee, it nevertheless is logical to examine the non-feed origin first, given the concentrations in certain biocides (0.1 to 0.5%) or drugs (660 mg/g methyl salicylate) in comparison with the concentrations present in animal feed.

Recommandations

To the authorities

In cases of non-conformities and in addition to investigations into the improper use of drugs or biocides, the Scientific Committee recommends also checking whether a lucerne-rich feed was given to the animals and whether willow-based feed supplements were used. In addition, due to the limited number of studies found on the salicylic acid content in lucerne and due to the importance of lucerne in animal feed, the Scientific Committee recommends to conduct further studies on the salicylic acid content of this plant source.

In addition, the use of biocides and compliance with their conditions of use should also be monitored. Ideally, warnings about the use of salicylic acid should be included in the technical data sheets or authorisation documents of biocidal products, pointing out the possibility of it being found in milk or meat.

In order to establish the possible transfer rates from feed to animal products, further studies should be carried out, especially in ruminants.

Furthermore, the Scientific Committee recommends the development of analytical tools allowing to distinguish between a feed origin (natural) and an exogenous origin (medical treatment or contamination with biocides) of salicylic acid residues in animal tissues and more specifically in milk.

In view of the recent detections, the Scientific Committee recommends that trends in the detection of salicylic acid in bovine milk should be analysed in the coming years and that epidemiological studies should be carried out into the potential causes of MRL exceedance.

1. Termes de référence

1.1. Questions

Il est demandé au Comité scientifique de remettre un avis sur la présence de résidus d'acide salicylique dans les denrées d'origine animale. Son objectif est plus particulièrement de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les sources naturelles possibles de résidus d'acide salicylique dans les denrées d'origine animale, et principalement dans le lait et les muscles ?
- Est-il possible de faire la distinction entre les sources naturelles possibles et l'administration exogène d'acide salicylique ?
- Quels sont les risques pour la santé animale et la sécurité alimentaire associés à la présence de résidus d'acide salicylique dans les denrées d'origine animale, et peut-on recommander des options de gestion pour réduire le risque de présence de ces résidus ?

Pour cet avis, le Comité scientifique interprète la question telle qu'elle a été reçue par l'administration de l'AFSCA comme suit : pour les résidus d'acide salicylique dans les denrées d'origine animale, y a-t-il une autre origine possible que le traitement médicamenteux des animaux ou l'utilisation de biocides, notamment une origine naturelle par le biais des végétaux consommés par les animaux en pâture ou des aliments complémentaires pour animaux ?

1.2. Dispositions légales

Règlement (UE) No 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

Règlement (UE) No 528/2012 du Parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.

1.3. Méthode

L'avis repose sur l'opinion d'experts, sur des données de plans de contrôle (monitoring AFSCA 2017-2021 et rapports des Etats Membres entre 2018 et 2020) ou sectoriel et sur une revue de la littérature scientifique.

2. Définitions & Abréviations

DJA	Dose journalière acceptable
NOAEL	<i>No observable adverse effect level</i>
BVL	<i>Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit</i> , Laboratoire Européen de Référence pour la détection de l'acide salicylique (Allemagne)
CC α	Limite de décision ; Limite à laquelle et au-delà de laquelle il est permis de conclure avec une probabilité d'erreur alpha qu'un échantillon est non conforme (source : Document AFSCA « Inventaire des actions et des limites d'action et propositions d'harmonisation dans le cadre des contrôles officiels - Contaminants chimiques, résidus et additifs »)
CI	<i>Total body clearance</i> , temps pour élimination totale dans l'organisme
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Agence européenne des médicaments
EMEA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> , Agence européenne pour l'évaluation des produits médicaux
IRMS	Analyse de rapport isotopique par spectrométrie de masse
LMR	Limite maximale de résidus
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien

$T_{1/2el}$	Demi-vie d'élimination
Vd	Volume de distribution à l'état d'équilibre

Considérant les discussions menées durant les réunions du groupe de travail des 5 septembre 2022 et 6 octobre 2022, et les séances plénières du Comité scientifique des 16 décembre 2022 et 20 janvier 2023,

le Comité scientifique émet l'avis suivant :

3. Introduction/contexte

L'acide salicylique (C₇H₆O₃, acide 2-hydroxybenzoïque) est un composé organique aromatique que l'on trouve naturellement dans certains végétaux (Kesztycka *et al.*, 2017). Ses propriétés médicinales sont connues depuis l'Antiquité où il était notamment extrait du saule pour ses propriétés antipyrétiques/antiinflammatoires. Si l'acide salicylique a depuis été supplanté chez l'homme par d'autres substances plus efficaces pour le traitement de la fièvre et de la douleur, comme l'acide acétylsalicylique ou le paracétamol, il est actuellement largement utilisé en dermatologie en complément d'autres principes actifs.

L'acide salicylique est autorisé en tant que médicament vétérinaire pour les animaux producteurs de denrées alimentaires (Règlement (UE) n°37/2010). Cette autorisation porte sur plusieurs substances pharmacologiquement actives et des limites maximales de résidus (LMR) sont fixées pour nombre d'entre elles.

L'acide salicylique est également un composant de plusieurs produits biocides autorisés en Belgique et qui dépendent de la législation européenne sur les biocides (Règlement (UE) n° 528/2012).

L'acide salicylique et ses différents dérivés sont présents naturellement dans des végétaux comme le saule, la reine-des-prés, le riz, le maïs, le soja, l'orge et des graminées telles que *Festulolium sp.* (croisement entre différentes herbes pâturées) et le dactyle européen (Raskin *et al.*, 1990 ; Harbourne *et al.*, 2009 ; Pocięcha *et al.*, 2009). C'est une phytohormone impliquée dans l'activation des mécanismes de défense des végétaux contre les stress abiotiques et biotiques (Fragnière *et al.*, 2011). Des applications exogènes d'acide salicylique permettent également d'améliorer la résistance des plantes à certains stress environnementaux. Ce dernier est décrit pour le maïs, par exemple, dans les études de Purcarea et Cachita-Cosma (2010), El-Katony *et al.* (2019), et Shemi *et al.* (2021).

La présence de résidus d'acide salicylique a été détectée à plusieurs reprises dans des échantillons de lait prélevés par l'AFSCA et par les secteurs MelkBe, FEBEV et l'*Algemeen Boerensyndicaat*. Dans la plupart des cas, les enquêtes des unités locales de contrôle (ULC) de l'AFSCA n'ont pas permis d'identifier un traitement médicamenteux ou l'utilisation d'un biocide pouvant expliquer la présence de ces résidus.

4. Avis

4.1. Non-conformités concernant des résidus d'acide salicylique dans le lait et la viande

Des résidus d'acide salicylique ont été détectés à plusieurs reprises dans des échantillons de lait prélevés et analysés par l'AFSCA et les secteurs MilkBE, FEBEV et l'*Algemeen Boerensyndicaat*. Dans le cadre du monitoring AFSCA 2017-2021, 9 échantillons de lait (dont 5 en 2021) contenaient des résidus d'acide salicylique en concentration supérieure à la CC_α de la méthode (9,60 µg/kg) et étaient donc considérés comme non conformes. Dans tous les cas, les échantillons de lait ont été prélevés dans le tank à lait. Récemment, des résidus d'acide salicylique ont été identifiés dans un échantillon de muscle

bovin, de nouveau sans que l'enquête ait permis de mettre en évidence l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou une contamination accidentelle.

Dans le cadre du monitoring sectoriel Monimilk, 10 échantillons de lait sont analysés chaque année depuis 2014 pour la présence de résidus d'AINS, y compris l'acide salicylique. En 2018, de l'acide salicylique a été détecté dans un échantillon de lait à une concentration de 10,8 µg/kg, supérieure à la LMR mais inférieure à la CCα (CCα à 12 µg/kg) ; cet échantillon était donc conforme. En 2021, de l'acide salicylique a été détecté dans un échantillon de lait à une concentration de 11,6 µg/kg (CCα à 9,9 µg/kg) ; cet échantillon était donc non conforme. Les différences en CCα sont dues à des méthodes différentes appliquées par des laboratoires différents.

A l'échelle européenne et sur base des informations communiquées par le Laboratoire Européen de Référence (EURL-BVL), cinq Etats membres ont rapporté des résultats non conformes pour la présence d'acide salicylique dans le lait sur la période 2018-2020 (7 résultats non conformes sur 995 échantillons analysés). Aucune information n'est cependant disponible quant à l'origine des résidus. Il faut également souligner que la recherche de l'acide salicylique est uniquement considérée comme « optionnelle » par l'EURL et la Commission européenne dans le cadre du monitoring des résidus de médicaments vétérinaires. L'acide salicylique n'est donc pas systématiquement analysé.

4.2. Médicaments vétérinaires et produits biocides contenant de l'acide salicylique

Des résidus d'acide salicylique détectés dans les denrées d'origine animale, telles que le lait et la viande, peuvent provenir de biocides et/ou de médicaments vétérinaires autorisés contenant de l'acide salicylique ou ses précurseurs.

Médicaments vétérinaires

Le règlement (UE) n° 37/2010 liste toutes les substances pharmacologiquement actives autorisées en Europe et de nombreuses substances contiennent de l'acide salicylique en tant que substance mère, sous la forme de sels ou de précurseurs (acide acétylsalicylique, acide acétylsalicylique DL-lysine, salicylate d'aluminium basique, sous-salicylate de bismuth, salicylate d'hydroxyéthyle, salicylate de méthyle, acétylsalicylate de sodium et salicylate de sodium). Lorsqu'un résidu marqueur est spécifié pour ces substances, il s'agit de l'acide salicylique, c'est-à-dire que c'est le même résidu, l'acide salicylique, qui est recherché pour détecter toutes ces substances. Le **tableau 1** ci-dessous présente un extrait du règlement 37/2010 reprenant les LMRs selon les substances pharmacologiquement actives pour lesquels l'acide salicylique est le résidu marqueur.

L'acide salicylique (en tant que substance mère) est autorisé pour usage topique uniquement pour toutes les espèces productrices d'aliments à l'exception des poissons. Aucune LMR n'est donc fixée dans le contexte de cet usage topique. Le salicylate d'aluminium basique est autorisé pour administration *per os* ou pour usage topique. Lorsqu'il est utilisé par voie orale chez les bovins, les caprins, les lapins et les équidés, des LMRs sont fixées dans les tissus (par exemple 200 µg/kg dans le muscle) et dans le lait (9 µg/kg). Lorsque ce composé est utilisé pour un usage topique chez toutes les espèces productrices d'aliments, à l'exception des bovins, des caprins, des équidés, des lapins et des poissons, aucune LMR n'est requise. Le salicylate de sodium est également autorisé pour administration *per os* ou pour usage topique. Son utilisation chez les bovins et les porcins est limitée à la voie orale et la substance ne peut être utilisée chez les animaux producteurs de lait. Il est autorisé pour usage topique pour toutes les espèces productrices d'aliments à l'exception des poissons. Dans ces deux cas, aucune LMR n'est requise. Lorsque le salicylate de sodium est utilisé comme anti-inflammatoire/AINS chez la dinde, des LMRs ont été fixées dans les tissus (par exemple, 400 µg/kg dans le muscle).

Il y a donc clairement une ambiguïté concernant les LMRs et l'autorisation d'utilisation selon la voie de traitement. Il faut noter que certaines formulations topiques peuvent contenir jusqu'à 660 mg/g de salicylate de méthyle.

Il est aussi important de rappeler que, chez les animaux de rente, par exemple chez les porcs et les bovins, des salicylates peuvent être utilisés en première intention en cas de fièvre lors du traitement dans un objectif de réduction de l'usage des antibiotiques. Si les salicylates sont utilisés en tenant compte des doses recommandées et des périodes d'attente requises, aucun dépassement de LMR ne devrait être observé.

Biocides

L'acide salicylique est également présent dans de nombreux biocides autorisés en Belgique. Principalement pour le nettoyage et la désinfection des trayons des vaches laitières, mais aussi pour la désinfection des installations de traite et le traitement des litières des animaux. L'**annexe 1** donne un aperçu des biocides autorisés en Belgique par le SPF Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement au 9 septembre 2022. Il convient de noter que la plupart des biocides, y compris ceux destinés à être appliqués directement sur les trayons des bovins laitiers, contiennent de teneurs en acide salicylique allant de 0,1 à 0,5%. Deux produits contiennent des concentrations plus importantes en acide salicylique (2,5-15%) mais ces produits ne sont soit pas destinés à être appliqués directement sur les humains ou les animaux (désinfection des surfaces), soit non autorisés pour les équipements de traite. Il faut également noter que la liste des biocides contient également des produits dans lesquels l'acide salicylique n'est pas ajouté pour son action biocide mais comme stabilisateur et à des concentrations plus faibles (0,05-0,26%).

Lors de l'enregistrement d'un biocide, l'une des données obligatoires est la fourniture de la LMR de la substance (règlement (UE) n° 528/2012). Chaque fabricant doit également spécifier les conditions d'utilisation (rinçage de gobelet trayeur, nettoyage du pis, etc.). Cela implique que, comme pour les médicaments vétérinaires, la LMR d'une substance active doit également être respectée pour les produits biocides. Lorsque les bonnes pratiques d'utilisation des biocides sont respectées (rinçage, délai d'utilisation, etc.), le risque de transfert vers les denrées d'origine animale est donc limité et ne devrait pas mener à des dépassements de LMR.

Une étude récente de Fitzpatrick *et al.* (2021) décrit l'efficacité des biocides utilisés en Irlande pour lutter efficacement contre les bactéries associées aux mammites chez les vaches laitières. Dix produits désinfectants contenant une combinaison d'acide lactique et d'acide salicylique (concentration max. 3%) ont été appliqués sur les trayons de vaches de race Holstein-Frisonne avec une réduction des bactéries présentes. La présence de résidus d'acide salicylique dans le lait n'a cependant pas été testée dans cette étude.

Les valeurs des LMR pour les médicaments sont déterminées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) sur la base d'études de déplétion des résidus dans lesquelles les médicaments sont administrés à des animaux selon un schéma thérapeutique recommandé. Les études d'autorisation des biocides comprennent une évaluation des risques des substances actives concernées, et les doses recommandées de biocides sur les animaux devraient être sûres si elles sont utilisées correctement.

Les dépassements des LMR dus à l'administration de médicaments vétérinaires ou de biocides ne peuvent être exclus, mais seraient plutôt liés à une utilisation incorrecte des médicaments vétérinaires (dose administrée incorrecte, non-respect du délai d'attente ou des espèces cibles, etc.) ou des biocides (absence de rinçage ou rinçage incomplet, utilisation de biocides non autorisés pour les installations de traite, accumulation de résidus suite à une utilisation simultanée de plusieurs biocides contenant de l'acide salicylique au cours de la même période, etc.).

Tableau 1. Extrait du règlement 37-2010 reprenant les limites maximales de résidus (LMR) selon les substances pharmacologiquement actives

Substance pharmacologiquement active	Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions [conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n o 470/2009]	Classification thérapeutique
Acide salicylique	NON APPLICABLE	Toutes les espèces productrices d'aliments à l'exception des poissons	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	Pour usage topique uniquement	NÉANT
Salicylate basique d'aluminium	Acide salicylique	Bovins, caprins, équidés, lapins	200 µg/kg 500 µg/kg 1500 µg/kg 1500 µg/kg	Muscles Graisse Foie Reins	NÉANT	Agents antidiarrhéiques et anti-inflammatoires intestinaux
		Bovins, caprins, équidés	9 µg/kg	Lait		
	NON APPLICABLE	Toutes les espèces productrices d'aliments, à l'exception des bovins, caprins, équidés, lapins et poissons	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	Pour usage topique uniquement	
Salicylate de méthyle	NON APPLICABLE	Toutes les espèces productrices d'aliments à l'exception des poissons	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	Pour usage topique uniquement	NÉANT

Salicylate de sodium	NON APPLICABLE	Bovins, porcins	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	Pour usage oral. Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine	NÉANT
		Toutes les espèces productrices d'aliments, à l'exception des poissons	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	Pour usage topique uniquement	
	Acide salicylique	Dindes	400 µg/kg 2500µg/kg 200 µg/kg 150 µg/kg	Muscle Peau et graisse dans des proportions naturelles Foie Reins	Ne pas utiliser chez les animaux produisant des oeufs destinés à la consommation humaine	

4.3. Sources naturelles d'acide salicylique

Une revue de la littérature sur la présence naturelle d'acide salicylique dans les plantes a été réalisée. Elle s'est concentrée sur les teneurs en acide salicylique dans les plantes herbacées, les aliments et les compléments alimentaires pour animaux comme présenté à l'**annexe 2**. Les teneurs en acide salicylique dans d'autres matrices végétales ou denrées alimentaires sortent du cadre de cette étude et ne sont pas abordées ici.

Plusieurs études ont prouvé la présence d'acide salicylique dans des plantes herbacées pouvant être consommées par les animaux de rente, dans une gamme allant de 0,01 à 5 mg/kg. Les concentrations rapportées sont de 5 mg/kg pour les feuilles de digitale, 3,5 mg/kg pour les feuilles de sétaire verte (Raskin *et al.*, 1990), 1,5 mg/kg pour *Festulolium sp.* (Pociecha *et al.*, 2009) et 0,95 mg/kg pour les fleurs de la reine-des-prés (Fecka, 2009).

D'autres végétaux représentent des sources en protéines bon marché et sont donc à ce titre intéressants à donner aux animaux de rente. Certains de ces végétaux (luzerne, trèfle ou fléole des prés) peuvent également contenir des concentrations importantes en acide salicylique. Beaumier *et al.* (1987) ont mesuré des concentrations en acide salicylique de 485 mg/kg dans le foin de luzerne et le foin de luzerne pressée, 32 mg/kg dans le foin de trèfle et 2,4 mg/kg dans le foin de fléole des prés. L'étude d'Iqbal *et al.* (2021) a également déterminé une teneur relativement élevée en acide salicylique pour la luzerne, à savoir $1440,64 \pm 0,04$ mg/kg de poids sec pour les parties végétatives (feuilles et tige) de la luzerne.

Le saule est aussi une source d'acide salicylique bien connue. En effet, les espèces du genre contiennent naturellement des niveaux élevés en acide salicylique avec des concentrations allant jusque 2200 mg/kg pour les branches et jusqu'à 3000 mg/kg pour l'écorce (Petrek *et al.*, 2007). Il n'est pas inconcevable que les animaux de rente, et en particulier les bovins qui paissent dans une pâture bordée de saules, puissent manger des morceaux d'écorce et ainsi absorber de l'acide salicylique. D'un autre côté, l'écorce de saule est utilisée dans certains compléments pour les propriétés associées à l'acide salicylique. Concernant les branches de saule, il faut savoir que la vache n'a pas d'incisives à la mâchoire supérieure. Par conséquent, elle est incapable d'arracher des branches.

Protasiuk et Olejnik (2018) et Keszycka *et al.* (2017) ont déterminé la teneur en acide salicylique d'aliments composés pour animaux et leurs matières premières pour poules pondeuses, porcs et bovins, ainsi que de compléments ou composants alternatifs (voir **annexe 2**).

Dans les aliments composés pour animaux, les concentrations en acide salicylique détectées vont de moins de 0,05 mg/kg à 0,48 mg/kg. Dans les matières premières, des teneurs en acide salicylique plutôt négligeables ont été mesurées pour les céréales, à l'exception du sarrasin grillé (14,21 mg/kg) tandis que des concentrations plus élevées ont été mesurées dans du paprika en poudre (jusqu'à 1,87 mg/kg) et du maïs (1,01 mg/kg pour le maïs adulte, 12,8 mg/kg pour le maïs jeune, 2,28 mg/kg pour la fleur de maïs).

Plusieurs études identifient aussi des légumes et des fruits comme source d'acide salicylique (Robertson et Kermode, 1981 ; Scotter *et al.*, 2007 ; Keszycka *et al.*, 2017 ; Protasiuk et Olejnik, 2018) : soja (1,18 pour les feuilles et 2,01 mg/kg pour la fleur), haricots beurre frais (1,31 mg/kg), chou-fleur frais (5,44 mg/kg), céleri frais (2,85 mg/kg), graines crues de lentilles (16,76 mg/kg), graines crues de pois (1,44 mg/kg), pommes de terre cuites, (1,20 mg/kg), arachides (0,22 mg/kg), tomate fraîche (1,3 mg/kg), prune (1,77 mg/kg), fraise (2,25 mg/kg) et pastèque (2,67 mg/kg). Bien que cela soit moins pertinent dans le cadre des aliments pour animaux, on peut déduire de ces études que la teneur en acide salicylique diminue avec le traitement thermique (cuisson) et la maturation des fruits.

La discussion ci-dessus démontre bien la présence d'acide salicylique dans de nombreux végétaux mais montre que les teneurs en acide salicylique peuvent varier considérablement d'une variété à l'autre et dépendent de la partie de la plante concernée (feuilles, fleurs, graines). De plus, les concentrations peuvent augmenter en cas de stress (a)biotique et varier en fonction du génotype de la plante, de son origine géographique et des conditions de culture.

Si l'on considère la ration journalière des bovins et leur consommation en luzerne dans le respect de bonnes pratiques agronomiques (4-5 kg/jour) et en maïs (18 kg de maïs pour la plante entière/ensilage ou 12 kg de maïs grain), un bovin adulte pourrait consommer environ 2000 mg d'acide salicylique par jour via son alimentation.

Dans le cas des chevaux, l'étude de Beaumier *et al.* (1987) a évalué que la charge quotidienne maximale de salicylate provenant de leur alimentation animale ne devrait pas dépasser 2 g compte tenu de la composition de leur alimentation animale (Keszycska *et al.*, 2017). Il faut noter que la physiologie digestive du cheval (monogastrique) est différente de celle des bovins (ruminants). Le pH est de l'ordre de 5 au début de la digestion pour arriver à 2 à la fin sous l'action des sucs gastriques.

4.4. Teneurs en acide salicylique dans les denrées d'origine animale

Quelques études ont été menées afin d'évaluer les teneurs en acide salicylique dans des denrées alimentaires d'origine animale. Keszycska *et al.* (2017) ont ainsi démontré la présence d'acide salicylique dans des denrées commercialisées tels que la viande, le poisson, les œufs, le lait et les produits laitiers (**annexe 3**). Dans d'autres études par contre, aucun résidu d'acide salicylique ou d'acide acétylsalicylique n'a été trouvé dans le muscle de porc, le lait, les crevettes, l'anguille et les poissons plats échantillonnés en Corée du Sud (Zheng *et al.*, 2019). Enfin, notons que des cas de résidus en acide salicylique dans le lait ont également été recensés par le laboratoire européen de référence EURL-BVL (*Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*) auprès de plusieurs États membres de l'UE. Cette étude a montré que les concentrations en acide salicylique les plus élevées étaient enregistrées en Croatie et en Hongrie notamment, sans pouvoir cependant identifier la cause de ces différences régionales.

Ces études ne permettent cependant pas d'identifier la cause de la présence de résidus, qui pourrait être liée à l'administration de médicaments aux animaux, à l'utilisation de biocides ou suite à la consommation par les animaux d'aliments contenant des salicylates.

Les rapports publics de l'EMA détaillent les études réalisées lors de l'enregistrement de médicaments vétérinaires et donc les concentrations en résidus marqueurs détectés après administration, les délais d'attente et les LMRs fixées pour chaque espèce cible. Le rapport EMA/CVMP/454104/2016 du 12-12-2016 mentionne des études de déplétion des résidus pour les veaux et pour les vaches laitières adultes. Dans la première étude, huit veaux (4 mâles, 4 femelles), d'un poids moyen de 53 kg, ont reçu 400 mg de salicylate basique d'aluminium par kg de poids corporel/jour pendant 5 jours consécutifs, avec une administration deux fois par jour. Les concentrations moyennes d'acide salicylique 24 heures après l'administration étaient de 871 µg/kg dans les muscles, 1886 µg/kg dans le foie, 6702 µg/kg dans les reins et 1289 µg/kg dans les graisses. Les concentrations trois jours après l'administration étaient inférieures à la limite de quantification dans les muscles, et étaient de 1203 µg/kg dans le foie, 646 µg/kg dans le rein et 236 µg/kg dans la graisse. La déplétion de l'acide salicylique a donc été rapide, avec une élimination plus lente dans le foie que dans les autres tissus.

Dans la deuxième étude EMA (EMA/CVMP/454104/2016), la dose thérapeutique la plus élevée recommandée chez les bovins adultes (9 g de salicylate basique d'aluminium par animal), a été administrée par voie orale à 10 vaches Holstein-Frisonne trois fois par jour, pendant 3 jours consécutifs. Cette dose correspond à environ 43,5 mg d'équivalent acide salicylique/kg de poids

corporel/jour. L'étude incluait 5 vaches à faible rendement laitier (moins de 10,5 kg de lait par jour) et 5 vaches à rendement laitier élevé (plus de 10,5 kg de lait par jour). Toutes les concentrations d'acide salicylique sauf une (178 µg/kg, pendant le traitement) étaient inférieures à 110 µg/kg. Les concentrations moyennes étaient de 89 µg/kg une heure avant la dernière administration, puis ont diminué à 34, 14, 5 et 5 µg/kg, respectivement 12, 24, 36 et 48 heures après la dernière administration. De ces données, on peut déduire que le dépassement de la LMR de 9 µg/kg dans le lait n'est pas inconcevable si les délais d'attente après l'administration de salicylates en tant que médicaments vétérinaires ne sont pas respectés, ou si des doses excessives (non intentionnelles) de ces substances étaient ingérées.

Par souci d'exhaustivité, citons également le rapport EMEA/MRL/695/99-FINAL de novembre 1999 qui mentionne les études de déplétion des résidus chez les porcins, la volaille et les bovins, le rapport de EMEA/MRL/897/04-FINAL de 2004 sur les bovins et les porcins et le rapport EMA/CVMP/71291/2012 de janvier 2013 sur les dindes.

En ce qui concerne la présence d'acide salicylique dans des tissus animaux et provenant potentiellement de l'alimentation pour animaux, assez peu d'études sont disponibles. Protasiuk et Olejnik (2020) ont étudié les résidus d'acide salicylique et ses métabolites dans le plasma, les tissus et les œufs de poules pondeuses à la suite soit d'un traitement médicamenteux des animaux soit de la consommation de salicylates d'origine naturelle via l'alimentation animale. Dans le premier cas, les poules ont reçu du salicylate de sodium ou de l'acide acétylsalicylique via l'eau potable (10 mg/kg de poids corporel) pendant 7 jours. Les concentrations en acide salicylique dans le foie étaient plus élevées que dans le muscle avec un maximum de 207 µg/kg après administration de salicylate de sodium. Dans les œufs, une concentration de plateau était de maximum 275 µg/kg. L'acide gentisique a également été trouvé dans les échantillons de foie, de muscle et d'œufs. Dans le second cas, les animaux ont été nourris avec du maïs frais contenant naturellement 1,18 mg/kg d'acide salicylique. Après cette administration, l'acide salicylique n'a été trouvé que dans des proportions négligeables dans le foie, les muscles, le plasma et les œufs avec un maximum de 9,72 µg/kg dans le muscle et de 82,3 µg/kg dans les œufs. Beaumier *et al.* (1987) ont étudié la présence d'acide salicylique dans l'urine et le plasma de chevaux de race Standardbred ayant été nourris 2 fois par jour avec une alimentation riche en luzerne. Compte tenu de la composition de l'alimentation animale dans cette étude, la quantité maximale ingérée quotidiennement ne dépassait pas 2 g de salicylates. Une augmentation des teneurs en acide salicylique a été observée dans l'urine et le plasma des équidés avec des concentrations maximales en acide salicylique de 363 µg/ml dans l'urine et de 3,6 µg/ml dans le plasma.

Les études de Protasiuk et Olejnik (2020) et de Beaumier *et al.* (1987) portaient sur des animaux monogastriques. Chez les ruminants, aucune étude similaire n'a été menée qui pourrait démontrer un transfert d'acide salicylique de l'alimentation animale vers les produits animaux tels que le lait et la viande.

L'acide salicylique et les autres salicylates sont métabolisés sous la forme d'un conjugué glycine avant d'être excrétés par les reins. Le composé ainsi formé est connu sous le nom d'acide salicylurique. Une étude récente menée par Bongers *et al.* (2022) a révélé que de l'acide salicylurique était présent dans le lait. Un stockage du lait à température ambiante entraîne une hydrolyse de l'acide salicylurique et libère de l'acide salicylique à des concentrations pouvant être supérieures à la LMR (9 µg/kg), ainsi que du para-isomère acide 4-hydroxybenzoïque. Si l'identité des composés étudiés a bien été confirmée par spectrométrie de masse de haute résolution (HRMS), il a également été démontré que la diminution d'une mole d'acide salicylurique ne semble pas entraîner l'augmentation d'une mole d'acide salicylique ; la formation d'acide salicylique dans le lait ne peut donc être que partiellement attribuée à l'hydrolyse de l'acide salicylurique. A noter également que, pour éviter l'apparition d'acide salicylique lors du stockage, une stabilisation du lait peut être réalisée par ajout d'un solvant organique

(méthanol à 10% v/v) ou un abaissement du pH (ajout d'acide formique 10% ou d'acide acétique 0,5%) dès la réception par un laboratoire.

Seule l'étude de Bongers *et al.* (2022) a rapporté la formation d'acide salicylique dans le lait pendant le stockage à température ambiante. Il serait souhaitable de confirmer cette hypothèse par d'autres essais. Par conséquent, l'étude de Bongers *et al.* (2022) est incluse dans les Incertitudes de cet avis (voir section 5).

4.5. Données de métabolisation et distinction entre les sources possibles d'acide salicylique

4.5.1. Absorption : cas particulier des ruminants

La plupart des médicaments sont des acides ou des bases organiques faibles et existent en solution à la fois sous forme non ionisée et ionisée. Selon l'hypothèse dite de la répartition du pH, la forme non ionisée est généralement liposoluble et peut facilement diffuser à travers la membrane cellulaire pour atteindre la même concentration d'équilibre des deux côtés. En revanche, la fraction ionisée est souvent pratiquement exclue de la diffusion transmembranaire en raison de sa faible solubilité lipidique (Booth et McDonald, 1991).

L'acide salicylique est un acide organique faible. Le rapport entre la forme non ionisée et la forme ionisée d'un médicament est donné par l'équation de Henderson-Hasselbalch. L'équation d'Henderson-Hasselbalch pour un acide est donnée dans l'**Équation 1**.

$$pH = pKa - \log \frac{(conc. \text{ionisé})}{(conc. \text{non-ionisé})}$$

Équation 1. Équation de Henderson-Hasselbalch pour un acide

Chez les ruminants, le rumen est très important pour la digestion. Comparé à l'estomac de l'homme, par exemple (pH = 1,4), le rumen a un pH plus élevé. Le pH du rumen est de l'ordre de 6,4. En supposant le pH (= 6,4) du rumen, un pH de 7,4 pour le plasma et le pKa (= 3,4) de l'acide salicylique, et en supposant que la forme non ionisée est en équilibre (conc. non ionisée = 1), on obtient une différence de 1000 entre la concentration d'acide salicylique ionisé et celle d'acide salicylique non-ionisée dans le rumen. La majeure partie de l'acide salicylique reste donc dans le rumen, et il n'y a pas ou peu de transfert vers le plasma. Ce phénomène est appelé *ion trapping*. Dans le cas des vaches laitières, cela signifie que la fraction d'acide salicylique qui pourrait passer du rumen au lait est très limitée (diminué d'un facteur 1000).

Il convient toutefois de noter que les vaches peuvent souffrir d'une acidification subaiguë du rumen (acidose ruminale) qui pourrait augmenter l'absorption d'acide salicylique. Cet état pathologique se produit lorsque le pH du rumen descend en dessous de 5,8 et peut être relativement fréquent chez les vaches laitières hautes productrices. L'acidose est cependant souvent liée à une consommation importante de sources végétales très fermentescibles, telles que les céréales, et qui ne représentent donc pas des sources importantes d'acide salicylique.

4.5.2. Métabolisme de l'acide salicylique

In vivo, l'acide acétylsalicylique et l'acide méthylsalicylique sont rapidement hydrolysés en acide salicylique. Ce processus a été largement décrit chez l'homme et, dans une moindre mesure, chez d'autres mammifères (Pozniak *et al.*, 2013). L'acide acétylsalicylique étant déjà converti en acide salicylique dans le système gastro-intestinal, l'acide salicylique et l'acide acétylsalicylique ont des voies métaboliques similaires (Protasiuk et Olejnik, 2018). Une fois absorbé, l'acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé en acide salicylique par des estérases non spécifiques présentes dans la paroi intestinale, le foie et les globules rouges. Alors qu'une partie de l'acide salicylique est ensuite éliminée

sous forme inchangée, des quantités variables sont conjuguées avec la glycine pour produire de l'acide salicylurique, et avec l'acide glucuronique pour former du salicylphénolglucuronide, les principaux métabolites urinaires de l'acide acétylsalicylique. De plus, le salicylacylglucuronide et les produits d'hydroxylation du cycle de l'acide salicylique - l'acide gentisique et le produit de glycine-conjugaison de l'acide gentisique - sont également formés et excrétés dans l'urine en petites quantités. Les proportions relatives de métabolites varient suivant les concentrations en salicylates à éliminer (Ciejka *et al.*, 2016 ; Vale, 2016). Il convient de noter que la métabolisation diffère légèrement chez certains oiseaux, dont les poules ; la conjugaison avec la glycine n'a pas lieu et elle est remplacée par la conjugaison de l'acide salicylique avec l'ornithine (Baert *et al.*, 2004).

Le **tableau 2** ci-dessous présente les variables pharmacocinétiques trouvées pour la métabolisation de l'acide acétylsalicylique par les poules et de l'acide salicylique par les poules et les bovins (Coetzee *et al.*, 2007 ; Pozniak *et al.*, 2013). En général, on peut observer que la demi-vie augmente en cas de pH urinaire bas et en cas de mauvaise fonction rénale. À notre connaissance, de telles valeurs ne sont pas disponibles pour les porcs.

Tableau 2. Variables pharmacocinétiques pour le métabolisme de l'acide acétylsalicylique par les poules et de l'acide salicylique par les poules et les bovins

<i>Acide acétylsalicylique</i>	Poule*	
T _{1/2el}	0,25-0,4 h	
Cl	3,35 l/h·kg	
Vd	0,8 l/kg	
<i>Acide salicylique</i>	Poule*	Bovin**
T _{1/2el}	3-4 h	0,5-0,75 h
Cl	0,05-0,2 l/h·kg	0,2-0,3 l/h·kg
Vd	/	0,2 l/kg

* Source : Pozniak *et al.* (2013)

** Source : Coetzee *et al.* (2007)

T_{1/2el} = demi-vie d'élimination ; Cl = *total body clearance* ; Vd = volume de distribution à l'état d'équilibre

4.5.3. Distinction entre les sources possibles d'acide salicylique

En raison de l'hydrolyse *in vivo* des salicylates, il est donc impossible de déterminer si l'acide salicylique détecté dans un échantillon était à l'origine de l'acide salicylique, de l'acide acétylsalicylique, de l'acide méthylsalicylique ou un autre salicylate. Tout comme il n'est pas possible d'identifier la substance active, il n'est actuellement pas non plus possible via une méthode de détection de pouvoir distinguer les résidus issus de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (par exemple le salicylate basique d'aluminium), d'un biocide ou de l'ingestion de végétaux contenant de l'acide salicylique.

La spectrométrie de masse à rapport isotopique ou IRMS est une technique qui pourrait permettre de déterminer l'origine naturelle ou la nature exogène (biocide ou médicament vétérinaire) des résidus d'acide salicylique dans les matrices d'origine animale. À titre d'illustration, on peut citer l'étude de Krummen *et al.* (2004), dans laquelle la LC-IRMS a été appliquée sur différentes sources d'acide acétylsalicylique naturel et de paracétamol provenant de différents fournisseurs pour lutter contre la contrefaçon de médicaments (« *drug counterfeiting* »). Il n'existe cependant pas à ce jour de preuve réelle que cette stratégie serait performante pour l'analyse de résidus. De plus, il convient de noter que l'IRMS est une méthode lourde et coûteuse, ce qui la rend difficile à appliquer en routine.

Une deuxième stratégie qui pourrait être utilisée pour distinguer les sources naturelles de l'administration exogène d'acide salicylique est la comparaison des concentrations d'acide salicylique et d'un ou plusieurs de ses métabolites (par exemple, l'acide gentisique), ou l'établissement de niveaux

de tolérance maximale de l'acide salicylique. Beaumier *et al.* (1987) ont étudié le ratio entre l'acide salicylique et son métabolite l'acide gentisique dans l'urine de cheval. Ce ratio s'est malheureusement révélé non discriminant et il a donc été nécessaire d'établir des niveaux de tolérance maximale de l'acide salicylique dans le plasma et l'urine. Des valeurs plasmatiques d'acide salicylique supérieures à 6,5 µg/ml et des valeurs urinaires d'acide salicylique supérieures à 750 µg/ml ont pu être attribuées à l'administration du médicament.

L'approche des ratios ou des valeurs maximales doivent être abordées avec prudence et sont à déterminer au cas par cas. Cela nécessite une conception expérimentale poussée comprenant différentes combinaisons d'aliments pour animaux, d'espèces animales et de denrées d'origine animale.

4.6. Détermination des risques pour la sécurité alimentaire et la santé animale

L'acide acétylsalicylique est largement utilisé en médecine humaine comme analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, vasoprotecteur et agent antinéoplasique. Il a également été associée à une réduction du risque de cancers colorectaux et d'autres cancers, notamment le cancer de l'œsophage, de l'estomac, de l'ovaire, du sein et du poumon (Keszycska *et al.* 2017).

Sa toxicité peut survenir à la suite d'une ingestion aiguë ou d'une ingestion chronique entraînant des concentrations sanguines élevées et peut affecter le système nerveux central, le système pulmonaire et le système gastro-intestinal. Des hémorragies sévères peuvent se produire. En cas de toxicité de l'acide acétylsalicylique, les perturbations de l'équilibre acido-basique sont fréquentes (American College of Medical Toxicology, 2015).

L'intoxication aux salicylates chez les adultes est associée à la dose de médicaments ingérée et peut mener à différentes caractéristiques cliniques. Les caractéristiques cliniques d'une intoxication légère ou modérée aux salicylates (< 700 mg/litre de plasma) sont les suivantes : surdité, acouphènes, nausées, vomissements, hyperventilation, transpiration, vasodilatation tachycardie, alcalose respiratoire et acidose métabolique. En cas d'intoxication sévère aux salicylates (> 700 mg/litre de plasma), les caractéristiques cliniques suivantes s'ajoutent : confusion, délire, hypotension, arrêt cardiaque et acidose. Les complications moins fréquentes d'intoxication aux salicylates comprennent l'œdème pulmonaire non cardiogénique, l'œdème cérébral, les convulsions, le coma, l'encéphalopathie, l'insuffisance rénale, la tétanie, l'hyperpyrexie et l'hypoglycémie (Vale, 2016).

Un traitement prolongé à faible dose (< 325 mg par jour) d'acide acétylsalicylique n'est pas non plus sans risque. Outre l'augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale ou cérébrale grave, le traitement par acide acétylsalicylique à faible dose est associé à une augmentation significative du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. Dans les études observationnelles, l'acide acétylsalicylique à faible dose à long terme est associé à un risque relatif accru de saignement au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur (Lavie *et al.*, 2017). La toxicité chronique de l'acide acétylsalicylique est souvent associée à des présentations cliniques atypiques qui peuvent être similaires à l'acidocétose diabétique, au délire, à l'accident vasculaire cérébral, à l'infarctus du myocarde ou à l'insuffisance cardiaque. À un âge plus avancé, la néphrotoxicité induite par les salicylates augmente et le risque d'hémorragie gastro-intestinale supérieure s'accroît, avec un taux de mortalité plus élevé (Durnas et Cusack, 1992).

Les patients traités avec de l'acide acétylsalicylique à dose modérée ou élevée pendant de longues périodes présentent souvent une élévation des taux sériques d'alanine aminotransférase. À des doses élevées, les élévations des alanines aminotransférases sériques sont fréquentes et peuvent être marquées et accompagnées de légères élévations des phosphatases alcalines et de la bilirubine. Les

exemples les plus spectaculaires d'hépatotoxicité de l'acide acétylsalicylique se produisent généralement à des doses de 1800 à 3200 mg par jour (> 100 mg/kg) et avec des taux de salicylate supérieurs à 25 mg/dL dans le sérum, mais des élévations légères à modérées de l'alanine aminotransférase sérique se produisent à des doses encore plus faibles et à des valeurs sériques plus basses. L'hépatotoxicité de l'acide acétylsalicylique est généralement légère et asymptomatique, bien qu'à des doses plus élevées, des nausées, une anorexie et des douleurs abdominales, voire une encéphalopathie avec des signes de dysfonctionnement hépatique (hyperammonémie et coagulopathie) puissent survenir. L'augmentation de la bilirubine est généralement légère ou absente. Une légère éosinophilie peut accompagner l'élévation des enzymes, mais les éruptions cutanées, la fièvre et les autres manifestations allergiques sont rares. L'histologie de la biopsie hépatique montre généralement des dommages minimes malgré le niveau d'élévation des enzymes ; la microscopie électronique peut révéler des anomalies lipidiques et mitochondriales (*Aspirin*, 2012).

Bien que des effets tératogènes aient été observés chez des animaux auxquels on avait administré des doses quasi létales d'acide acétylsalicylique, rien ne prouve que ce médicament soit tératogène chez l'homme. Toutefois, il est conseillé d'éviter l'acide acétylsalicylique au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue (PubChem CID 2244).

L'utilisation d'acide acétylsalicylique a été associée au développement du syndrome de Reye chez les enfants et les adolescents atteints de maladies fébriles aiguës, en particulier la grippe et la varicelle. Elle se caractérise par l'association d'une maladie du foie et d'une encéphalopathie non inflammatoire. Son association avec la prise d'acide acétylsalicylique chez les enfants est cependant controversée (Casteels-Van Daele, 2000).

Au niveau européen, des valeurs seuils toxicologiques ont été établies par l'EMA dans le cadre d'un usage vétérinaire des salicylates. Selon le rapport EMEA/MRL/695/99-FINAL, la dose journalière acceptable (DJA) pharmacologique de l'acide acétylsalicylique est de 0,5 mg/personne (0,0083 mg/kg de poids corporel). Des DJA ont ensuite été établies pour d'autres salicylates à usage vétérinaire tel que le salicylate de sodium avec une DJA pharmacologique de 0,5 mg/personne (0,0083 mg/kg pc, rapport EMEA/MRL/897/04-FINAL) ou encore le salicylate basique d'aluminium avec une DJA de 0,55 mg/personne (0,0091 mg/kg pc, rapport EMA/CVMP/454104/2016).

Il faut également souligner qu'environ 2,5 % des Européens souffriraient d'une hypersensibilité aux salicylates. Les conséquences de l'hypersensibilité aux salicylates comprennent le syndrome de Widal, l'asthme induit par l'acide acétylsalicylique ou l'asthme avec hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, le syndrome de Reye (encéphalopathie et infiltration graisseuse des organes internes) et l'œdème angioneurotique ou l'urticaire (Protasiuk et Olejnik, 2018). En outre, l'acide acétylsalicylique peut provoquer une légère hémolyse chez les personnes présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (Hardman *et al.*, 2006).

Dans le contexte de la santé animale, Webb et Hansen (1963) ont étudié la toxicologie et la pathologie chroniques et subaiguës du salicylate de méthyle chez les chiens, les rats et les lapins. Les effets d'une exposition chronique au salicylate de méthyle ont été étudiés chez des chiens de race beagle (n=2/sexe/groupe) avec une réduction du poids et des effets sur le foie observés à une dose de 150 mg/kg pc/jour. Sur la base de cette étude, Santé Canada (Environment and Climate Change Canada, Health Canada, 2020) propose d'utiliser une valeur de 50 mg/kg pc/jour comme valeur NOAEL.

Sur la base de la NOAEL de 50 mg/kg pc/jour, une vache laitière pesant 500 à 600 kg devrait ingérer plus que 25 à 30 g d'acide salicylique par jour pour présenter un risque pour sa santé. Toutefois, il s'agit d'une approximation ; la NOAEL a été déterminée pour les chiens, des tests supplémentaires sont nécessaires pour obtenir les valeurs correctes pour les ruminants. La dose estimée de 25 à 30 g d'acide salicylique par jour est bien plus élevée que la dose de 2 g d'acide salicylique par jour qu'un bovin

adulte pourrait absorber par l'alimentation animale dans le respect de bonnes pratiques agronomiques (voir section 4.3). De plus, il est supposé que l'absorption de l'acide salicylique est plus faible chez les ruminants (voir section 4.5.1). On peut en conclure que l'apport d'acide salicylique par l'alimentation animale ne présente pas de risque pour la santé des ruminants.

5. Incertitudes

La revue de la littérature a permis d'identifier les végétaux comme sources potentielles de salicylates. Une étude a évalué le transfert de ces salicylates vers les tissus animaux, chez les poulets. Aucune étude n'a cependant été trouvée chez les ruminants. Les incertitudes de cet avis sont donc liées au manque de données qui permettraient de prouver si oui ou non, une ingestion significative de salicylates chez les bovins par le biais de l'alimentation animale entraînerait des dépassements de LMRs déterminées pour la santé humaine dans les denrées alimentaires qui en proviendraient.

Dans le lait, il faut également noter que de l'acide salicylique peut se former lors d'un stockage inadéquat (température ambiante) du lait. Cela résulterait en partie de l'hydrolyse de l'acide salicylurique, un métabolite issu de la conjugaison de l'acide salicylique avec de la glycine (Bongers *et al.*, 2022). S'agissant des données d'une seule et unique étude, ceci devrait être confirmé par des études supplémentaires, tout comme les stratégies de stabilisation possibles (ajout de solvant organique ou acidification du lait).

Deux sources de littérature scientifique ont été trouvées concernant la teneur en acide salicylique de la luzerne (Beaumier *et al.*, 1987 ; Iqbal *et al.*, 2021). La teneur relativement élevée en acide salicylique de la luzerne est confirmée dans les deux sources. Néanmoins, il existe une évidente différence (environ facteur 3) entre les niveaux d'acide salicylique rapportés dans les études. Cela pourrait être dû, par exemple, à des différences d'origine géographique et de conditions de culture, ou au stress, mais on ne peut pas l'affirmer avec certitude. Pour ces raisons et en raison de l'importance de la luzerne dans l'alimentation animale, il peut être recommandé de mener des études supplémentaires sur la teneur en acide salicylique de cette source végétale.

6. Conclusions

L'acide salicylique est une substance pharmacologiquement active autorisée en tant que médicament vétérinaire mais également présente dans des biocides autorisés en Belgique. Les dépassements des limites maximale de résidus (LMRs) dus à l'administration de médicaments vétérinaires ou à l'application de biocides ne peuvent être exclus, mais seraient plutôt liés à une utilisation incorrecte des médicaments vétérinaires (dose administrée incorrecte, non-respect du délai d'attente ou des espèces cibles, etc.) ou des biocides (absence de rinçage ou rinçage incomplet, utilisation de biocides non autorisés pour les installations de traite, accumulation de résidus suite à une utilisation simultanée de plusieurs biocides contenant de l'acide salicylique au cours de la même période, etc.).

Il faut toutefois souligner ici que la LMR définie pour le lait est extrêmement basse et que cette valeur est le sujet de discussions au sein du réseau des Laboratoires de Référence européens.

L'acide salicylique est également un composé naturellement présent dans les végétaux. L'acide salicylique est en effet produit de façon endogène lors de stress ou peut même être aussi apporté de façon exogène en agronomie pour aider les plantes à faire face à ce type de stress. Une revue de la littérature, ciblée sur les teneurs en acide salicylique dans les plantes herbacées, les aliments et les compléments alimentaires pour animaux, a permis d'identifier, parmi les cultures à destination fourragère, le foin de luzerne (485 mg/kg), le foin de trèfle (32 mg/kg) et le maïs (jusqu'à 12,8 mg/kg), et parmi les espèces sauvages, l'écorce de saule (jusqu'à 3000 mg/kg), comme des sources

potentiellement importantes d'acide salicylique chez les animaux de rente. Ces concentrations en acide salicylique listées dans ces sources végétales doivent cependant être interprétées avec prudence car elles peuvent varier fortement d'une variété à l'autre, suivant la partie de la plante concernée (feuilles, fleurs, graines), du stress ou encore de l'origine géographique et des conditions de culture.

En ce qui concerne un transfert possible des salicylates ingérés via l'alimentation animale vers les tissus animaux, assez peu d'études sont disponibles. Pour les ruminants, si des études ont été réalisées dans le cadre de l'enregistrement de médicaments vétérinaires, aucune étude n'a porté sur un transfert à partir de l'alimentation animale. Il est important de noter que chez les polygastriques comme les vaches laitières, l'acide salicylique est retenu par *ion trapping* principalement dans le rumen et le transfert vers le plasma est donc très limité. Cette particularité des ruminants permet de diminuer l'absorption d'un facteur 1000 et donc réduit les concentrations présentes dans les tissus et dans le lait.

Sur base d'une ration journalière dans le respect de bonnes pratiques agronomique, il a été estimé qu'un bovin adulte pourrait consommer environ 2 g d'acide salicylique par jour par le biais de son alimentation. Compte tenu des informations disponibles, ces quantités ne devraient pas mener à des dépassements de LMR.

Lorsqu'ils sont ingérés à haute dose (> 700 mg/litre de plasma), les salicylates peuvent être la cause de toxicité sévère pour la santé humaine. Les concentrations retrouvées dans les végétaux et dans les denrées animales ne représentent cependant aucun risque ni pour la santé humaine, ni pour la santé animale.

Pour le Comité scientifique et dans l'état actuel des connaissances, la présence de résidus d'acide salicylique dans le lait suite à la consommation de végétaux qui en contiendraient une forte teneur est peu probable, même dans des cas de consommation de matières végétales très riches en acide salicylique.

Les salicylates s'hydrolysent *in vivo* en acide salicylique. De ce fait, il est impossible de déterminer si l'acide salicylique détecté dans un échantillon était à l'origine de l'acide salicylique, de l'acide acétylsalicylique, de l'acide méthylsalicylique ou un autre salicylate. Pour la même raison, il est actuellement impossible de pouvoir faire la distinction chez les ruminants entre de l'acide salicylique provenant de l'alimentation animale (naturelle) ou d'une source non alimentaire (traitement médicamenteux ou résidus de biocides). Pour le Comité scientifique, il est cependant cohérent de tout d'abord investiguer sur l'origine autre que l'alimentation animale au vu des concentrations qui peuvent être atteintes dans certains biocides (0,1 à 0,5%) ou médicaments (660 mg/g de salicylate de méthyle) en comparaison avec les concentrations présentes dans l'alimentation animale.

7. Recommandations

Pour les autorités

En cas de non-conformité et à côté des enquêtes sur une mauvaise utilisation médicamenteuse ou de biocides, le Comité scientifique recommande de vérifier si une alimentation animale riche en luzerne a été donnée aux animaux ou si des compléments alimentaires pour animaux à base de saule ont été utilisés. En plus, en raison du nombre limité d'études retrouvées sur la teneur en acide salicylique dans la luzerne et en raison de l'importance de la luzerne dans l'alimentation animale, il peut être recommandé de mener des études supplémentaires sur la teneur en acide salicylique de cette source végétale.

D'autre part, des vérifications devraient également être faites quant à l'utilisation de biocides et au respect de leurs conditions d'utilisation. L'idéal serait d'inclure des avertissements sur l'utilisation de l'acide salicylique dans les fiches techniques ou les documents d'autorisation des produits biocides, en soulignant la possibilité qu'on les retrouve dans le lait ou la viande.

Afin d'établir les taux de transfert possible de l'alimentation animale vers les produits animaux, il serait souhaitable de réaliser des études supplémentaires et plus particulièrement chez les ruminants.

Enfin le Comité scientifique recommande de développer les outils analytiques qui permettraient de distinguer une origine alimentation animale (naturelle) d'une origine exogène (traitement médicamenteux ou contamination par des biocides) des résidus d'acide salicylique dans les tissus animaux et plus particulièrement le lait.

Compte tenu des détections récentes, le Comité scientifique recommande d'analyser les tendances de détection d'acide salicylique dans le lait des bovins au cours de prochaines années et de réaliser des enquêtes épidémiologiques aussi exhaustives que possibles sur les causes potentielles de dépassement de la LMR.

Pour le Comité scientifique,
La Présidente,

Dr. Lieve Herman (Sé.)
Le 31/01/2023

Références

- American College of Medical Toxicology (2015). Authors unspecified. Guidance document: management priorities in salicylate toxicity. *J Med Toxicol.* 11(1), 149-52. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0362-3>
- Aspirin* (2012). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/livertox/Aspirin/>
- Baert, K., Croubels, S., Maes, A., Hillaert, U. Van Calenbergh, S., & De Backer, P. (2004). Comparative metabolic excretion profile of sodium salicylate in broiler chickens and homing pigeons. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 27, 123-127. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00554.x>
- Beaumier, P. M., Fenwick, J. D., Stevenson, A. J., Weber, M. P., & Young, L. M. (1987). Presence of salicylic acid in Standardbred horse urine and plasma after various feed and drug administrations. *Equine Veterinary Journal* 19(3), 207-213. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1987.tb01381.x>
- Bongers, I. E. A., Cramer Bornemann, D., Berendsen, B. J. A., Gerritsen, H. W., van de Schans, M. G. M., Vonsovic, S., & Zuidema, T. (2022). Poster P23: Risk of salicylic acid formation in milk during sample storage. Poster presented at: Euro Residue IX; May 22-25, 2022; St. Michielsgestel, the Netherlands.
- Booth, N. H., & McDonald, L. E. (1991). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (6th edition). Iowa State University Press / AMES.
- Casteels-Van Daele, M., Van Geet, C., Wouters, C., & Eggermont, E. (2000). Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. *Eur J Pediatr.* 159(9), 641-648. <https://doi.org/10.1007/pl00008399>
- Ciejka, M., Nguyen, K., Bluth, M. H., & Dubey, E. (2016). Drug toxicities of common analgesic medications in the emergency department. *Clinics in Laboratory Medicine* 36(4), 761-776. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2016.07.003>
- Coetzee, J. F., Gehring, R., Bettenhausen, A. C., Lubbers, B. V., Toerber, S. E., Thomson, D. U., Kukanich, B., & Apley, M. D. (2007). Attenuation of acute plasma cortisol response in calves following intravenous sodium salicylate administration prior to castration. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 30, 305-313. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00869.x>
- Durnas, C., & Cusack, B. J. (1992). Salicylate intoxication in the elderly. Recognition and recommendations on how to prevent it. *Drugs Aging.* 2(1), 20-34. <https://doi.org/10.2165/00002512-199202010-00004>
- El-Katony, T. M., El-Bastawisy, Z. M., & El-Ghareeb, S. S. (2019). Timing of salicylic acid application affects the response of maize (*Zea mays* L.) hybrids to salinity stress. *Heliyon* 5, e01547. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01547>
- Environment and Climate Change Canada, Health Canada (2020). Draft screening assessment – Salicylates group. Chemical Abstracts Service Registry Numbers 69-72-7; 87-22-9; 118-56-9; 68917-75-9; 84012-15-7. <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/draft-screening-assessment-salicylates-group.html>

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1999). Summary report EMEA/MRL/695/99-FINAL of November 1999: Acetylsalicylic acid, sodium acetylsalicylate, acetylsalicylic acid dl-lysine and carbasalate calcium.

European Medicines Agency (2004). Summary report EMEA/MRL/897/04-FINAL of February 2004: Sodium salicylate (extension to oral use in bovine and porcine).

European Medicines Agency (2013). European public MRL assessment report EMA/CVMP/71291/2012 of 15 January 2013. Sodium salicylate (turkeys).

European Medicines Agency (2016). European public MRL assessment report EMA/CVMP/454104/2016 of 12 December 2016. Aluminium salicylate, basic (bovine, caprine, Equidae and rabbit) – after provisional maximum residue limits (MRLs).

Fragnière, C., Serrano, M., Abou-Mansour, E., Métraux, J.-P., & L'Haridon, F. (2011). Salicylic acid and its location in response to biotic and abiotic stress. *FEBS Letters* 585, 1847-1852. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.04.039>

Fecka, I. (2009). Qualitative and quantitative determination of hydrolysable tannins and other polyphenols in herbal products from meadowsweet and dog rose. *Phytochemical Analysis* 20, 177-190. <https://doi.org/10.1002/pca.1113>

Fitzpatrick, S. R., Garvey, M., Flynn, J., O'Brien, B., & Gleeson, D. (2021). The effect of disinfectant ingredients on teat skin bacteria associated with mastitis in Irish dairy herds. *Irish Veterinary Journal* 74(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13620-020-00179-7>

Harbourne, N., Marete, E., Jacquier, J. C., & O'Riordan, D. (2009). Effect of drying methods on the phenolic constituents of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) and willow (*Salix alba*). *LWT – Food Science and Technology* 42, 1468-1473. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2009.05.005>

Hardman, J. G., Limbird, P. B., & Bilman, A. G. (2006). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, p. 688.

Iqbal, Y., Ponnampalam, E. N., Suleria, H. A. R., Cottrell, J. J., & Dunshea, F. R. (2021). LC-ESI/QTOF-MS profiling of chicory and lucerne polyphenols and their antioxidant activities. *Antioxidants* 10, 932. <https://doi.org/10.3390/antiox10060932>

Keszycka, P. K., Szkop, M., & Gajewska, D. (2017). Overall content of salicylic acid and salicylates in food available on the European market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 65, 11085-11091. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04313>

Krummen, M., Hilker, A. W., Juchelka, D., Duhr, A., Schlüter, H.-J., & Pesch, R. (2004). A new concept for isotope ratio monitoring liquid chromatography/mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 18, 2260-2266. <https://doi.org/10.1002/rcm.1620>

Lavie, C. J., Howden, C. W., Scheiman, J., & Tursi, J. (2017). Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Current Problems in Cardiology* 42(5), 146-164.

Petrek, J., Havel, L., Petrlova, J., Adam, V., Potestil, D., Babula, P., & Kizek, R. (2007). Analysis of salicylic acid in willow barks and branches by an electrochemical method. *Russian Journal of Plant Physiology* 54(4), 553-558. <https://doi.org/10.1134/S1021443707040188>

- Pociecha, E., Plazek, A., Janowiak, F., Waligorski, P., & Zwierzykowski, Z. (2009). Changes in abscisic acid, salicylic acid and phenylpropanoid concentrations during cold acclimation of androgenic forms of *Festulolium* (*Festuca pratensis* × *Lolium multiflorum*) in relation to resistance to pink snow mould (*Microdochium nivale*). *Plant Breeding* 128, 397-403. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0523.2009.01664.x>
- Pozniak, B., Switala, M., Jaworski, K., Okoniewski, P., & Niewinski, P. (2013). Comparative pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and sodium salicylate in chickens and turkeys. *British Poultry Science* 54(4), 538-544. <https://doi.org/10.1080/00071668.2013.809403>
- Protasiuk, E., & Olejnik, M. (2018). Determination of salicylic acid in feed using LC-MS/MS (2018). *J Vet Res* 62, 303-307. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2018-0044>
- Protasiuk, E., & Olejnik, M. (2020). Residues of salicylic acid and its metabolites in hen plasma, tissues and eggs as a result of animal treatment and consumption of naturally occurring salicylates. *Food Additives & Contaminants: Part A*, <https://doi.org/10.1080/19440049.2020.1744740>
- PubChem CID 2244; Authors unspecified. Aspirin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2244>
- Purcarea, C., & Cachita-Cosma, D. (2010). Studies regarding the effects of salicylic acid on maize (*Zea Mays* L.) seedlings under salt stress. *Studia Universitatis "Vasile Goldiș", Seria Științele Vieții* 20(1), 63-68.
- Raskin, I., Skubatz, H., Tang, W., & Meeuse, B. J. D. (1990). Salicylic acid levels in thermogenic and non-thermogenic plants. *Annals of Botany* 66, 369-373. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aob.a088037>
- Robertson, G. L., & Kermod, W. J. (1981). Salicylic acid in fresh and canned fruit and vegetables. *J. Sci. Food. Agric.* 32, 833-836. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740320813>
- Scotter, M. J., Roberts, D. P. T., Wilson, L. A., Howard, F. A. C., Davis, J., & Mansell, N. (2007). Free salicylic acid and acetyl salicylic acid content of foods using gas chromatography-mass spectrometry. *Food Chemistry* 105, 273-279. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.03.007>
- Shemi, R., Wang, R., Gheith, E.-S. M. S., Hussain, H. A., Hussain, S., Irfan, M., Cholidah, L., Zhang, K., Zhang, S., & Wang, L. (2021). Effects of salicylic acid, zinc and glycine betaine on morpho-physiological growth and yield of maize under drought stress. *Scientific Reports* 11, 3195. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82264-7>
- Silverman, P., Seskar, M., Kanter, D., Schweizer, P., Métraux J.-P., & Raskin, I. (1995). Salicylic acid in rice. Biosynthesis, conjugation and possible role. *Plant Physiology* 108, 633-639. <https://doi.org/10.1104/pp.108.2.633>
- Vale, A. (2016). Salicylates. *Medicine* 44(3), 199-200. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.12.013>
- Webb, W. K., & Hansen, W. H. (1963). Chronic and subacute toxicology and pathology of methyl salicylate in dogs, rats, and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology* 5, 576-587. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(63\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(63)90003-6)
- Zheng, W., Yoo, K. H., Abd El-Aty, A. M., Park, D. H., Choi, J. M., Kim, S. K., Kang, Y. S., Zhang, H. Hacimüftüoğlu, A., Bekhit, A. E. D, Wang, J., Shim, J.-H., & Shin, H.-C. (2019). Quantitative

determination of carbasalate calcium derived metabolites, acetylsalicylic acid and salicylic acid, in six animal foods using liquid-liquid extraction method coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Chemistry* 278, 744-750. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.118>

Présentation du Comité scientifique institué auprès de l'AFSCA

Le Comité scientifique est un organe consultatif institué auprès de l'Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA) qui rend des avis scientifiques indépendants en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans la chaîne alimentaire, et ce sur demande de l'administrateur délégué de l'AFSCA, du ministre compétent pour la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu administrativement et scientifiquement par la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques de l'Agence alimentaire

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans les domaines liés à la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de la préparation d'un avis, le Comité scientifique peut faire appel à des experts externes qui ne sont pas membres du Comité scientifique. Tout comme les membres du Comité scientifique, ceux-ci doivent être en mesure de travailler indépendamment et impartialement. Afin de garantir l'indépendance des avis, les conflits d'intérêts potentiels sont gérés en toute transparence.

Les avis sont basés sur une évaluation scientifique de la question. Ils expriment le point de vue du Comité scientifique qui est pris en consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes sur le sujet.

Les avis du Comité scientifique peuvent contenir des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties concernées. Le suivi des recommandations pour la politique est la responsabilité des gestionnaires de risques.

Les questions relatives à un avis peuvent être adressées au secrétariat du Comité scientifique : Secretariat.SciCom@afsca.be.

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants :

A. Clinquart ¹, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, J. Dewulf, L. De Zutter, A. Geeraerd Ameryckx, N. Gillard, L. Herman, K. Houf, N. Korsak, L. Maes, M. Mori, A. Rajkovic, N. Roosens, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, K. Van Hoorde, Y. Vandenplas, F. Verheggen, P. Veys ², S. Vlaeminck

¹membre jusqu'en décembre 2021 ; ²membre à partir de janvier 2022

Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été identifié.

Remerciement

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis, les deux deep readers Y. Vandenplas et F. Verheggen, ainsi que Pharm. Sofie Rutjens (UGent) pour sa contribution.

Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé des membres suivants :

Membres du Comité scientifique :	N. Gillard (rapporteur), P. Delahaut, M.-L. Scippo
Experts externes :	E. Daeseleire (ILVO), S. Croubels (UGent), B. Urbain (AFMPS)
Gestionnaire de dossier :	K. Houben

Les activités du groupe de travail ont été suivies par les membres de l'administration suivant (comme observateur) : A. E. Popa et C. Rettigner de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire.

Cadre juridique

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;
Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire ;
Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 24 septembre 2020.

Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données deviennent disponibles après la publication de cette version.