

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 octobre 2022

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la mise à jour des fiches de description de danger biologique transmissible par les aliments

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

L'Anses s'est autosaisie le 1^{er} décembre 2016 pour effectuer la mise à jour de la fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments relative à *Penicillium expansum* et aux autres espèces productrices de patuline (saisine n°2016-SA-0267).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Afin d'aider les professionnels de la filière agroalimentaire à maîtriser la sécurité sanitaire et à rédiger des guides de bonnes pratiques d'hygiène, l'Anses met à leur disposition des fiches de description des dangers biologiques transmissibles par les aliments.

Ces travaux concernent la mise à jour d'une de ces fiches.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du Comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques biologiques dans les aliments » (CES BIORISK). Sur la base d'une fiche de danger initiale relative à *Penicillium expansum* et aux autres espèces productrices de patuline, rédigée par des rapporteurs, les travaux concernant sa mise à jour ont été présentés au CES BIORISK (mandature 2018-2022) les 19 janvier et 22 février 2022, et ont été validés le 22 mars 2022.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques via le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES BIORISK

Suite à l'expertise collective, la fiche de danger biologique transmissible par les aliments relative à *Penicillium expansum* et aux autres espèces productrices de patuline (saisine n°2016-SA-0267) a été mise à jour et est jointe en annexe.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse la fiche de danger biologique transmissible par les aliments mise à jour par le CES BIORISK. Compte tenu de l'impact très limité des traitements pouvant être appliqués en industrie agroalimentaire afin de réduire la teneur en patuline dans les produits alimentaires, l'Agence souligne le rôle premier du tri dès la récolte (pour écarter les fruits abimés, moisissés) ainsi que le respect des bonnes conditions de stockage - entre la récolte et l'utilisation ou la consommation - afin de limiter la croissance de *Penicillium expansum*. Elle note également qu'en présence éventuelle de patuline, pour certains types de produits alimentaires (jus de fruits, cidre), la clarification, la fermentation et la filtration des levures sont des opérations qui permettent d'en réduire significativement la teneur.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Danger biologique ; aliments ; patuline ; *Penicillium expansum* ; mycotoxine
Biological hazards ; food ; patulin ; *Penicillium expansum* ; mycotoxin

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis relatif à la mise à jour de la fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments relative à *Penicillium expansum* et autres espèces productrices de patuline (saisine 2016-SA-0267). Maisons-Alfort : Anses, 3 p.

ANNEXE 1

Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Penicillium expansum* et autres espèces productrices de patuline
Saisine n°2016-SA-0267, mise à jour : mars 2022

Penicillium expansum et autres espèces productrices de patuline

Embranchement des Ascomycètes

Classe des Eurotiomycètes

Ordre des Eurotiales

Famille des *Aspergillaceae*

Genres *Penicillium* et *Aspergillus*

Famille des *Thermoascaceae*

Genre *Byssoschlamys*

Les principales espèces de champignons filamenteux microscopiques (moisissures) qui produisent de la patuline (qui est une mycotoxine) appartiennent à trois genres fongiques : *Penicillium*, *Aspergillus* et *Byssoschlamys*. Parmi la soixantaine d'espèces pouvant produire de la patuline, *Penicillium expansum*¹ et *Byssoschlamys nivea* sont les deux espèces majoritairement responsables de la contamination des aliments par la patuline. D'autres espèces productrices de patuline sont aussi fréquemment isolées des aliments, elles appartiennent surtout au genre *Penicillium* avec une dizaine d'espèces dont *P. patulum* qui a donné son nom à la toxine (Syn. *P. griseofulvum* ou *P. urticae*), *P. vulpinum*, *P. carneum*, *P. paneum* et *P. glandicola* ainsi que quelques espèces du genre *Aspergillus* section *Clavati* comme *A. clavatus* et *A. giganteus*.

La patuline, de formule brute C₇H₆O₄, est une lactone insaturée de faible masse molaire (154 g/mol).

Les informations présentées dans cette fiche portent principalement sur *P. expansum*, responsable majeur de la contamination par la patuline des jus de fruits, compotes et autres produits transformés à base de pommes.

Caractéristiques et sources de *Penicillium expansum* et autres espèces productrices

Principales caractéristiques microbiologiques

Tableau 1 : Caractéristiques de croissance et de toxinogénèse de *Penicillium expansum*

Croissance*			
	Min.	Opt.	Max.
Température (°C)	-6 à -2	23 à 27	35
pH	2	5 - 6	10
a _w	0,82 - 0,83	0,98 - 0,99	/
Production de toxines*			
	Min.	Opt.	Max.
Température (°C)	0 à 4	16 à 17	24
a _w	0,90	0,99	/

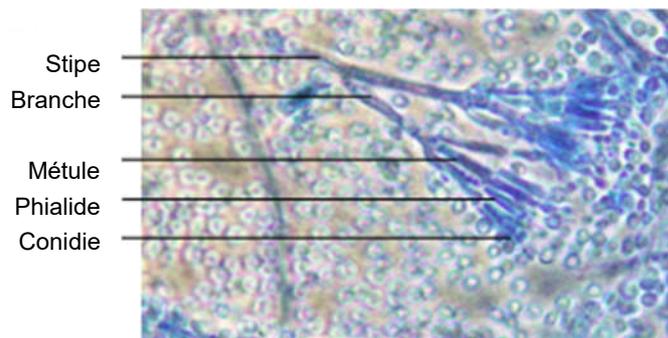


Figure 1 : Aspect microscopique de *Penicillium expansum*

Les conidiophores sont formés de stipes lisses de 200 à 500 µm de longueur se terminant en pinceaux typiquement terverticillés (présence de plusieurs branches sur le stipe), avec une ramification par stipe, la longueur des métules est de 12 à 15 µm, celle des phialides très serrées de 8 à 11 µm, les conidies sont lisses et ellipsoïdales de 3 à 3,5 µm de longueur. Crédit photo : LUBEM, Brest

Les ascomycètes à l'origine des contaminations se multiplient au cours d'un cycle végétatif qui se déroule dans l'environnement et se propagent par des conidies (formes asexuées) produites au sein des conidiophores (par exemple pour *P. expansum*, **Figure 1**), mais aussi par des ascospores (formes sexuées seulement pour *Byssoschlamys nivea*) produites au sein d'asques, ces deux structures constituant des formes de résistance.

Sources du danger

Les moisissures productrices de patuline sont ubiquitaires (végétation, eau, sol, etc.). Les conidies sont dispersées dans l'environnement principalement par l'air et l'eau.

Les mycotoxines étant des molécules issues du métabolisme secondaire du champignon, leur production par une souche fongique est variable selon le substrat sur lequel elle se développe et selon les conditions environnementales.

La contamination par le champignon et la production de mycotoxine (appelée toxinogénèse) dépendent donc fortement des zones géographiques et des conditions climatiques de culture ainsi que des conditions de stockage et de transport des pommes (température, humidité, durée). Les blessures (chocs, attaques d'insectes, etc.) favorisent la contamination des fruits par *P. expansum*. Les études publiées ne permettent en revanche pas de conclure sur une éventuelle influence du système de production (biologique ou conventionnel) sur la teneur en patuline des pommes et produits transformés à base de pommes.

P. expansum est présent sur les fruits sains mais il ne produit des quantités significatives de patuline qu'en nécrosant le fruit. Les nécroses se présentent le plus souvent sous forme de disque sur le fruit (**Figure 2**). La concentration de patuline dans la zone nécrosée de la pomme peut atteindre près de 20 000 µg/kg.

Outre les pommes, *P. expansum* est un saprophyte d'autres fruits. La patuline a ainsi été détectée dans des poires, coings, bananes, pêches, abricots, ananas, figues sèches, raisins, jus de raisin et vins. Cependant, les teneurs en patuline y sont en général bien plus faibles que dans les produits à base de pommes.

¹ Outre la patuline, *P. expansum* produit d'autres mycotoxines/métabolites secondaires : citrinine, roquefortine C, acide pénicillique, acide cyclopiazonique, ...



Figure 2 : Aspect macroscopique de *Penicillium expansum* sur une pomme

En plus des fruits, d'autres aliments tels que les céréales (blé, riz) permettent la toxigenèse de *P. expansum*. À noter que des aliments pour animaux comme les pulpes de betterave, les ensilages de maïs, d'herbe ou de céréales permettent aussi la toxigenèse. Les moisissures peuvent apparaître sur les fronts de coupe d'ensilages. Cependant, il n'y a actuellement pas de données permettant d'établir un lien entre la contamination par la patuline des aliments pour animaux et les aliments d'origine animale (lait et produits laitiers, viande et produits carnés).

Voies de transmission

L'Homme s'expose par la consommation d'aliments contaminés par la patuline.

Recommandations pour la production primaire

Les mesures de prévention du danger à la source sont les seules envisageables car les moyens d'éliminer la patuline dans les aliments contaminés sont très limités.

- Les pommes destinées à la transformation (jus, compote, cidre) doivent être préalablement triées pour éliminer les fruits abîmés. Les fruits dont les lésions sont supérieures à 10 cm² (3 cm de diamètre) doivent être rejetés.

- Pour limiter la croissance de *P. expansum* lors de la conservation des pommes pendant plusieurs mois, l'entreposage en chambre froide entre +1 et +3 °C avec atmosphère contrôlée (teneur en O₂ réduite, < 1,8 % O₂) est préconisé.

- Les pommes destinées à la transformation ne doivent pas être entreposées plus de 24 h, une fois sorties de la chambre froide.

Maladie humaine d'origine alimentaire

Nature des effets toxiques

La toxicité de la patuline a principalement été étudiée chez le rongeur. À forte dose, l'absorption orale de patuline conduit à une perte pondérale, des désordres intestinaux, une hépatotoxicité et à une perturbation de la fonction rénale. La consommation répétée de faibles doses conduit à des signes de neurotoxicité et à une inhibition d'enzymes au niveau intestinal et cérébral notamment. Des études de reprotoxicité chez le rongeur ont montré que la patuline était embryotoxique. Des études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence les effets immunotoxiques de la patuline. Elle est également suspectée d'avoir des effets génotoxiques

Les expérimentations animales n'ont pas permis de conclure quant au caractère cancérogène de la patuline. Le CIRC² l'a classée dans le groupe 3 (l'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme).

Population sensible³ : pas de population particulièrement sensible.

Relations dose-effet⁴ et dose-réponse⁵

Les relations dose-effet et dose-réponse pour la patuline ne sont pas connues chez l'Homme.

Le JECFA⁶ (1995) a établi une dose journalière maximale tolérable provisoire (DJMTP) pour la patuline de 0,4 µg/kg de poids corporel calculée à partir d'effets observés sur la diminution pondérale chez le rat après une exposition orale trois fois par semaine pendant 24 mois (NOEL⁷ de 43 µg/kg de poids corporel et par jour) et l'application d'un facteur de sécurité de 100.

Épidémiologie

Il n'y a pas de données épidémiologiques.

Rôle des aliments

Principaux aliments à considérer

La production de patuline a été principalement mise en évidence dans les produits issus de la transformation de la pomme, notamment les jus (particulièrement ceux non clarifiés) et les compotes. Durant la fermentation alcoolique, les levures dégradent la patuline en ascladiol, un métabolite considéré comme non toxique (absence de cytotoxicité *in vitro*). Mais la dégradation n'est pas totale et les produits fermentés comme le cidre peuvent encore contenir de la patuline.

Les résultats de la 2^{ème} étude de l'alimentation totale (EAT2, 2011) sur l'exposition de la population française montrent que la patuline a été détectée uniquement dans des

² CIRC : Centre international de recherche sur le cancer (acronyme anglais IARC)

³ Les personnes ayant une probabilité plus forte que la moyenne de développer, après exposition au danger par voie alimentaire [dans le cas des fiches de l'ANSES], des symptômes de la maladie, ou des formes graves de la maladie.

⁴ Relation entre la dose (la quantité de mycotoxines ingérées au cours d'un repas) et l'effet chez un individu.

⁵ Pour un effet donné, relation entre la dose et la réponse, c'est-à-dire la probabilité de la manifestation de cet effet, dans la population.

⁶ Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, Technical Report Series, No.859, 1995

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37246/WHO_TRS_859.pdf?sequence=1&isAllowed=y ; et la monographie

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je16.htm>

⁷ NOEL : Niveau sans effet observé (*No observed effect level*)

échantillons contenant de la pomme. Les groupes d'aliments présentant les plus fortes teneurs sont les compotes et fruits cuits (1 µg/kg), les boissons fraîches sans alcool (0,12 µg/kg) et les fruits crus (0,04 µg/kg).

Chez les adultes, les fruits crus apparaissent comme les contributeurs majoritaires à l'exposition à la patuline (45-50 %), suivis des compotes et fruits cuits (38 %). Chez les enfants, les contributeurs majoritaires à l'exposition sont les boissons fraîches sans alcool (environ 40 %) et les compotes et fruits cuits (47 %).

Les résultats de l'EAT2 montrent une diminution de l'exposition à la patuline par rapport aux estimations précédentes (EAT1, 2004) et aucun dépassement de la DJMTP chez les adultes et les enfants.

La diminution de l'exposition à la patuline peut s'expliquer en partie par la mise en place en 2006 d'une réglementation relative aux teneurs maximales en certaines mycotoxines dans les aliments. Les teneurs en patuline sont également dépendantes de l'évolution des conditions climatiques au fil des saisons et des années, des climats chauds et humides augmentant les risques de contaminations fongiques au verger et par la suite les risques de croissance et toxigenèse en post-récolte.

Il n'y a pas d'information publiée sur l'exposition alimentaire via les denrées provenant d'animaux ayant consommé des aliments contaminés par la patuline.

Traitements d'inactivation des spores fongiques et de la patuline dans les aliments (tableau 2)

Les spores des moisissures productrices de patuline sont sensibles aux désinfectants chimiques (à visée antifongique) autorisés en industrie agroalimentaire, sous réserve de suivre les modalités d'utilisation recommandées.

La patuline est soluble dans l'eau et les solvants alcooliques, stable en milieu acide mais elle perd son activité en milieu alcalin. Son point de fusion est de 110 °C. Elle est très stable thermiquement et résiste à la pasteurisation des jus de fruits. La patuline étant adsorbée sur les parois végétales et fongiques, les traitements physiques de clarification permettent d'en éliminer une fraction significative. L'épluchage des pommes avant le pressage pour l'obtention de jus permet de réduire de 95 % les teneurs en patuline des jus. En cidrerie (et en œnologie), la fermentation entraîne la dégradation de la patuline en ascladiol et/ou l'adsorption pariétale par les levures. Dans le dernier cas, la filtration permet ensuite l'élimination de la patuline adsorbée sur les levures.

Tableau 2 : Impact des traitements d'inactivation des spores fongiques et de la patuline dans les aliments

Traitement	Conditions	Impact	Matrice
Conservateur et anti-oxydant	SO ₂ à 2000 ppm	Dégradation de la patuline à 90 % après 2 jours à 25 °C en carbonyl hydroxy sulfonates ou en acide desoxyapatulinique qui sont considérées moins toxiques.	Jus de pomme ou compotes
	5 % de vitamine C (acide ascorbique)	Dégradation oxydative de la patuline à 80 % après 15 jours de conservation à 4 °C en molécules considérées moins toxiques comme le Z-ascladiol ou l'acide desoxyapatulinique.	
Température Pasteurisation	T = 90 °C, t = 10 s	Destruction des conidies de <i>P. expansum</i> et des autres espèces productrices du genre <i>Penicillium</i> et <i>Aspergillus</i> . Mais les ascospores de <i>Byssoschlamys nivea</i> sont résistantes à ce barème. Faible action sur la patuline (réduction de 19 %).	Jus de pomme
Hautes pressions	700 MPa à 60 °C	Inactivation des ascospores de <i>Byssoschlamys nivea</i> .	Jus de pomme
	300-800 MPa	Réduction variable de la teneur en patuline selon la durée et la température, pouvant atteindre 62 %.	
Ozone	180 mg.min/L	Réduction de 74 % de la teneur en patuline.	Jus de pomme
Rayonnements non ionisants			
UV-C (222 à 282 nm)	19,6 - 877,2 mJ/cm ²	De manière générale, les UV exercent une action biocide sur les conidies de <i>P. expansum</i> (2 à 3 réductions décimales).	Surface de fruits, cidre ou jus de pomme
		Action de dégradation de la patuline qui permettrait une réduction jusqu'à 90 %.	
Lumière pulsée (lumière blanche, 200 à 1100 nm)	11,9 ou 13,1J/cm ²	Réduction de 50-60 % de la teneur en patuline.	Jus ou purée de pomme
Rayonnements ionisants	1 ou 5 kGy	2 réductions décimales des conidies de <i>Penicillium griseofulvum</i> , absence de production de patuline après ce traitement.	Pomme
		Réduction de 67 % (1 kGy) ou 99 % (5 kGy) de la teneur en patuline.	Jus de pomme

Données issues de la littérature scientifique, il convient de s'assurer de l'autorisation et des conditions d'utilisation de certains des traitements mentionnés dans ce tableau.

Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Penicillium expansum* et autres espèces productrices de patuline

Saisine n°2016-SA-0267

Mise à jour : Mars 2022

Surveillance dans les aliments

Le règlement (CE) n°1881/2006⁸ fixe les teneurs maximales en patuline dans certains produits alimentaires destinés à l'alimentation humaine.

Le règlement (CE) n°401/2006⁹ précise les conditions de prélèvement et d'analyse d'échantillons alimentaires. Il a été complété par le règlement (CE) n°178/2010¹⁰ puis par le règlement (UE) 519/2014¹¹.

Des méthodes normalisées existent pour le dosage de la patuline :

- NF EN 14177 Produits alimentaires - Détermination de la teneur en patuline dans le jus de pommes clarifié et trouble et dans la compote de pomme - Méthode par CLHP avec purification par partage liquide/liquide ;
- NF EN 15890 Denrées alimentaires - Dosage de la patuline dans le jus de fruits et la compote de fruits en alimentation infantile - Méthode par CLHP avec purification par partition liquide-liquide et extraction en phase solide et détection UV.

Recommandations aux opérateurs

- Les bonnes pratiques de stockage doivent être respectées (voir recommandations pour la production primaire).
- Les professionnels doivent respecter les bonnes pratiques d'hygiène de conservation et de fabrication des aliments.
- Le tri consistant à éliminer les fruits moisissés représente l'étape la plus efficace pour réduire les quantités de patuline présentes dans le produit fini.

Les opérations de clarification des jus de fruits et du cidre permettent de réduire significativement la teneur en patuline, en fonction du procédé utilisé.

Hygiène domestique

Recommandations aux consommateurs

- Un fruit présentant des moisissures visibles ne doit pas être consommé en l'état ni utilisé pour la fabrication de compotes, de cidre, de jus ou d'autres produits. Pour la pomme, il est recommandé de retirer 1 cm au-delà de la lésion si celle-ci a un diamètre ne dépassant pas 3 cm. Au-delà de ce diamètre, la pomme doit être jetée.
- Le stockage des fruits dans un endroit sec et frais permet de limiter la prolifération des moisissures productrices de patuline.
- Des préparations de fruits telles que les compotes et les confitures présentant des moisissures visibles ne doivent pas être consommées.

Liens

Références générales

Afssa, 2009. « Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale : rapport final ». Maisons-Alfort : Afssa.

Anses, 2011. « Étude nationale de surveillance des expositions alimentaires aux substances chimiques - 2^{ème} étude de l'alimentation totale 2006-2010 (EAT 2). Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines et phyto-estrogènes. » Maisons-Alfort : Anses.

Coton M, Bregier T, Poirier E, Debaets S, Arnich N, Coton E, Dantigny P, 2020. « Production and migration of patulin in *Penicillium expansum* molded apples during cold and ambient storage. » *International Journal of Food Microbiology*, 313, art. no. 108377.

Leblanc JC, Tard A, Volatier JL, Verger P. 2005. « Estimated dietary exposure to principal food mycotoxins from the first French Total Diet Study ». *Food Addit Contam* 22, 652-672.

Mahato DK, Kamle M, Sharma B, Pandhi S, Devi S, Dhawan K, Selvakumar R, Mishra D, Kumar A, Arora S, Singh NA, Kumar P, 2021. « Patulin in food: A mycotoxin concern for human health and its management strategies ». *Toxicon* 198:12-23,

Recommandation de la Commission du 11 août 2003 sur la réduction de la contamination par la patuline du jus de pomme et du jus de pomme utilisé comme ingrédient dans d'autres boissons (2003/598/CE).

Tannous J, Atoui A, El Khoury A, Ziad F, Oswald I, Puel O, Lteif R, 2016. « A study on the physicochemical parameters for *Penicillium expansum* growth and patulin production: effect of temperature, pH, and water activity ». *Food Science and Nutrition* 4(4), 611-622.

Tannous J, Snini SP, El Khoury R, Canlet C, Pinton P, Lippi Y, Alassane-Kpembé I, Gauthier T, El Khoury A, Atoui A, Zhou T, Lteif R, Oswald IP, Puel O, 2017. « Patulin transformation products and last intermediates in its biosynthetic pathway, E- and Z-ascladiol, are not toxic to human cells ». *Arch Toxicol* 91, 2455-2467.

Liens utiles

Laboratoire de référence de l'Union européenne pour les mycotoxines : Wageningen Food Safety Research <https://www.wur.nl/en/Research-Results/Research-Institutes/food-safety-research/Reference-laboratory/European-Union-Reference-Laboratory/EURL-mycotoxins-plant-toxins.htm>

Laboratoire national de référence pour la recherche de mycotoxines dans les denrées d'origine animale, d'origine végétale et les aliments pour animaux : service commun des laboratoires (SCL) de Rennes.

Centre national de référence des Mycoses invasives et antifongiques (CNRMA) : Unité de mycologie moléculaire - Institut Pasteur, Paris. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/mycoses-invasives-antifongiques>

Cette fiche est issue d'une expertise collective en Comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques biologiques dans les aliments » (CES BIORISK).

⁸ Règlement (CE) n° 1881/2006 de la Commission du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires.

⁹ Règlement (CE) n° 401/2006 de la Commission du 23 février 2006 portant fixation des modes de prélèvement d'échantillons et des méthodes d'analyse pour le contrôle officiel des teneurs en mycotoxines des denrées alimentaires.

¹⁰ Règlement (UE) n° 178/2010 de la Commission du 2 mars 2010 modifiant le règlement (CE) N° 401/2006 en ce qui concerne les arachides, les autres graines oléagineuses, les fruits à coque, les noyaux d'abricot, la réglisse et l'huile végétale.

¹¹ Règlement (UE) No 519/2014 de la Commission du 16 mai 2014 modifiant le règlement (CE) no 401/2006 en ce qui concerne les méthodes d'échantillonnage des grands lots, des épices et des compléments alimentaires, les critères de performance pour les toxines T-2 et HT-2 et pour la citrinine ainsi que les méthodes analytiques de dépistage.