

FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHESE

Le point sur l'encéphalopathie spongiforme bovine et le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme – les implications en santé publique et en réglementation de l'inspection des viandes

PASTORET P.P.* , GOUFFAUX M.*** , THIRY E. **

* Immunologie – Vaccinologie

** Virologie – Épidémiologie

Faculté de Médecine vétérinaire B43b – Université de Liège
Boulevard de Colonster 20 – B-4000 Liège

*** Institut d'expertise vétérinaire

Administration centrale – Rue de la Loi 56 – B-1040 Bruxelles

RESUME. L'apparition du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme et la démonstration de son origine bovine a accru la nécessité de la gestion du risque au niveau des abattoirs. La présente contribution se propose de faire un bilan succinct des récentes acquisitions dans le domaine et des conséquences qui en dérivent au niveau réglementaire afin de garantir la salubrité de la viande.

INTRODUCTION

Longtemps discutée, l'éventuelle transmission de l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) à l'homme (PASTORET *et al.*, 1997) ne semble plus faire de doute aujourd'hui (BRUCE *et al.*, 1997), même si la nature de cet agent causal demeure controversée (LAZ-MEZAS *et al.*, 1997).

L'agent de l'ESB serait en effet responsable de l'apparition chez l'homme d'un nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nv CJD) dont 39 cas seraient identifiés à l'heure actuelle dont 38 au Royaume-Uni et 1 en France. Le nombre de cas serait actuellement en augmentation (WILL *et al.*, 1999). Aucun cas n'est à déplorer jusqu'à présent en Belgique (Comité belge de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, situation décembre 1998).

L'évolution de la situation en Santé publique nous a amenés à brièvement revoir les connaissances actuelles en la matière et à décrire la manière de gérer ce nouveau risque au niveau de l'abattoir.

LE NOUVEAU VARIANT DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

En 1996, dix cas du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob étaient découverts (WILL *et al.*, 1996).

Cette maladie constituait une nouvelle entité chez l'homme dans la mesure où elle différait de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (CJD) sous plusieurs aspects. Tout d'abord, elle intervient chez des patients jeunes ou relativement jeunes alors que la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique survient chez des patients plus âgés.

De plus, tous les individus atteints présentent des lésions caractéristiques, distinctes de celles rencontrées en cas de CJD sporadique; enfin, tous les individus atteints présentent le même génotype homozygote (Met-Met) au niveau du codon 129 du gène qui code pour leur protéine prion. Ceci n'est pas une exclusivité du nv CJD, puisqu'une même sensibilité particulière de ce génotype a été observée en cas de contamination par l'hormone de croissance naturelle et que la majorité des patients souffrant de CJD sporadique présentent également le même génotype.

D'autres particularités du nv CJD ont été rapportées, notamment le fait que l'agent causal se retrouve au niveau des amygdales et de l'appendice contrairement à ce qui est observé chez les individus qui souffrent de CJD sporadique (HILL *et al.*, 1999).

Une enquête est en cours afin de déterminer si une forte proportion de la population est contaminée, car il a été démontré chez le mouton inoculé expérimentalement par un agent de la tremblante, que l'agent responsable était déjà présent au niveau des amygdales jusqu'à 11 mois avant l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie (SCHREUDER *et al.*, 1996).

SITUATION EN BELGIQUE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

A la suite des décisions intervenues au sein de l'Union européenne, notamment par crainte de risque de transmission par transfusion sanguine, la Belgique s'est dotée d'un comité de surveillance des encéphalopathies spongiformes chez l'homme. Le risque transfusionnel semble écarté si le sang provient d'un individu qui décède ultérieurement de CJD sporadique mais l'incertitude demeure quant aux risques liés à des prélèvements sanguins réalisés chez des personnes qui développent le nvCJD. Il est en effet démontré que l'agent responsable de cette nouvelle forme de maladie se distribue plus largement dans l'organisme puisque, comme mentionné auparavant, l'agent se retrouve au niveau d'organes lymphoïdes tels que les amygdales et l'appendice ce qui n'est pas observé en cas de CJD sporadique. L'éventualité d'un risque transfusionnel a amené certains centres de transfusion à déleucoyer leurs produits (PASTORET *et al.*, 1998), même si cette mesure n'est pas obligatoire.

Le comité belge de surveillance des encéphalopathies spongiformes humaines est constitué de représentants, principalement neurologues, des principaux centres universitaires du pays et d'un centre spécialisé en neuropathologie d'Anvers. Ce comité

examinera régulièrement tous les cas recensés d'encéphalopathies spongiformes transmissibles identifiés en Belgique afin de déterminer s'il s'agit de CJD sporadique ou du nouveau variant. Ce comité a mis en place une surveillance à trois niveaux:

1. Celui des médecins généralistes chargés d'opérer le premier tri et soumettre les cas suspects à un neurologue spécialisé;
2. Celui des neurologues chargés de parfaire éventuellement le diagnostic et de procéder à des examens cliniques plus approfondis;
3. Celui des centres hospitaliers universitaires, seuls autorisés à procéder aux autopsies qui doivent être pratiquées dans des conditions de sécurité satisfaisantes.

L'examen anatomo-pathologique de prélèvements réalisés sur cadavre est en effet le seul, à l'heure actuelle, qui permette de poser un diagnostic de certitude.

Les cas seront alors authentifiés par le comité en charge de la surveillance qui transmettra son avis au niveau des autorités compétentes, nationale et européenne.

Une première réunion de cette commission tenue en décembre 1998 a passé en revue les cas de CJD diagnostiqués en 1997 et 1998 dans notre pays pour conclure qu'aucun cas de nv CJD n'était jusqu'à présent à déplorer.

En outre, l'incidence de la maladie correspond aux valeurs attendues de un cas par million d'habitants et par an.

SITUATION DE L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE EN BELGIQUE

Le premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine a été identifié en Belgique, à Méan, en 1997 (VANOP-

DENBOSH *et al.*, 1998). Depuis plusieurs cas ont été identifiés en 1998 (7) et en 1999 dont les deux derniers en province de Liège (SAEGERMAN, 1999, sous presse).

PRINCIPALES REGLEMENTATIONS ET INSTRUCTIONS DE SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE EN MATIERE D'ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES

La Belgique, comme d'autres Etats membres non indemnes, a anticipé sur les projets de la Commission européenne et édicté, dans le cadre de la lutte contre les encéphalopathies spongiformes transmissibles, une réglementation nationale des animaux et des matières à risques. L'objectif est de réduire les risques potentiels pour la santé humaine et la santé animale pouvant découler de la mise sur le marché des organes les plus contaminés. Les principales dispositions du droit interne en cette matière sont présentées dans ce chapitre.

Animaux et matières concernés

Les «animaux à risques» sont définis à l'article 1^{er} de l'arrêté royal du 4 juillet 1996 (¹).

Les ovins et caprins de moins de douze mois ou ne présentant pas une incisive permanente ayant percé la gencive ne sont pas mentionnés parmi ces espèces. Cependant, l'arrêté royal du 22 décembre 1997 (⁴), qui définit la destination des matières à risques, inclut aussi la rate des ovins et des caprins de tous âges parmi ces matières.

On peut dès lors considérer que, au regard de la réglementation belge, les animaux et matières à risques sont les suivants: (tableau 1)

Tableau 1

Animaux à risques	Matières à risques					
	Crâne	Cervelle	Yeux	Amygdales	Moelle épinière	Rate
Bovins de plus de 12 mois	x	x	x	x	x	
Ovins et caprins de plus de 12 mois (ou présentant une incisive permanente ayant percé la gencive)	x	x	x	x	x	x
Autres ovins et caprins						x

Au niveau de la tête, ni la langue, ni le nez, ni la mâchoire inférieure, ni les muscles masticateurs ne font partie des matières à risques. Toutefois, s'il n'est pas fait usage de la faculté offerte par l'arrêté royal du 4 juillet 1996 (1) de séparer les parties comestibles des os de la tête dans un atelier de découpe spécialement agréé, la tête doit être considérée dans sa totalité comme matière à risques.

Le contrôle de l'âge des animaux à risques est fondé en grande partie sur l'examen des documents d'accompagnement «SANITEL» par l'expert à l'abattoir.

Examen sanitaire avant l'abattage

Principe directeur

Tout animal suspect d'être atteint d'encéphalopathie spongiforme transmissible doit être exclu de la filière de production des denrées destinées directement ou indirectement à l'alimentation de l'homme ou des animaux. Après avoir fait l'objet des prélèvements nécessaires à un diagnostic de laboratoire, le cadavre doit être détruit par incinération. En cas d'examen de laboratoire positif, l'animal est déclaré atteint au sens de l'article 2, 2°, de l'arrêté royal du 17 mars 1997 (3).

Fondement de la suspicion

La protection de la santé publique ne pourrait être valablement assurée sur

base de suspicions fondées seulement sur l'apparition de symptômes évocateurs de la maladie.

Aussi, dans le contexte spécifique de l'examen sanitaire avant l'abattage, sera considéré comme suspect d'être atteint d'encéphalopathie spongiforme transmissible tout animal à risques qui, vivant, abattu ou jugulé:

- présente ou a présenté des symptômes nerveux ne pouvant être rapportés de façon certaine à une autre origine, c'est-à-dire à un diagnostic étiologique autre qu'une encéphalopathie spongiforme transmissible;
- par assimilation, tout animal à risques mort de cause indéterminée, ou encore abattu ou jugulé sans avoir fait l'objet par un vétérinaire d'un examen sanitaire avant l'abattage ou la jugulation.

En pratique, la suspicion peut être décrétée chez un animal à risques par l'expert des viandes:

- sur base de l'identification de signes cliniques suspects lors de l'examen sanitaire avant l'abattage;
- sur base de l'absence d'attestation sanitaire et de transport (modèle «IEV 20»), ou encore de mentions qu'elle renfermerait et qui seraient incomplètes, insuffisantes, ambiguës ou en contradiction entre elles ou avec les observations faites sur l'animal à l'abattoir, lors de l'abattage de nécessité d'un animal jugulé en dehors de

l'abattoir ou abattu dans un abattoir en l'absence de l'expert;

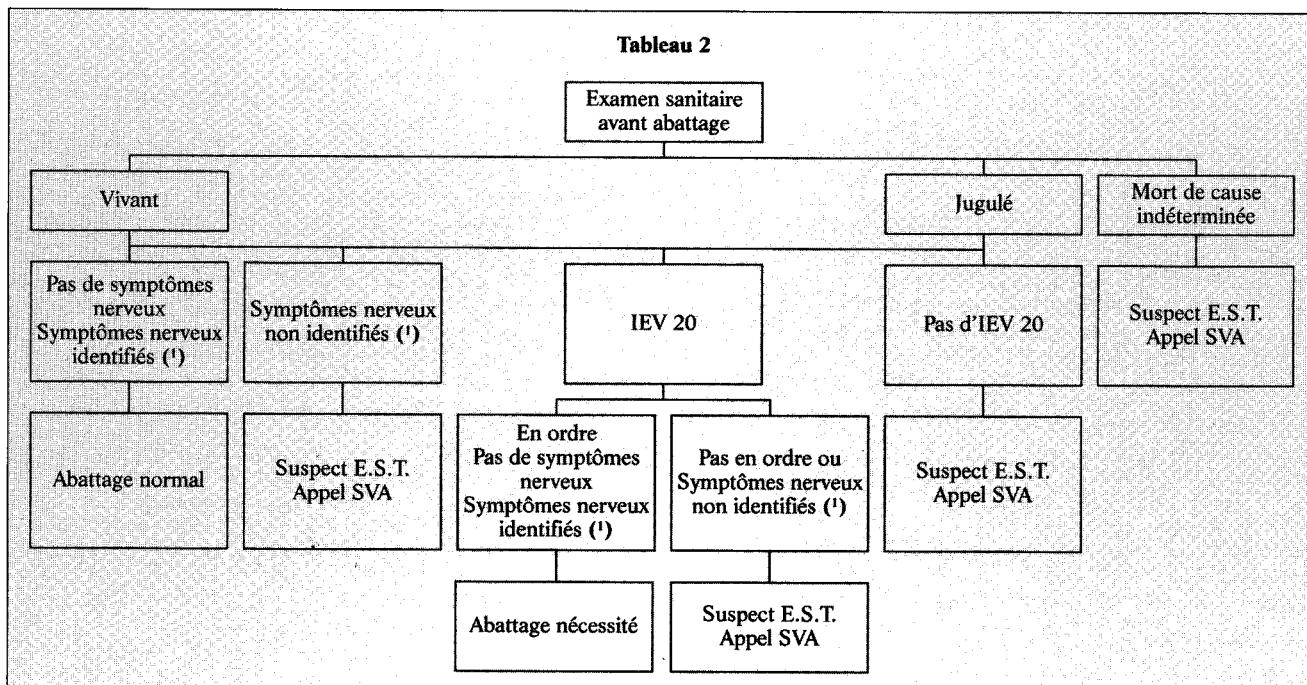
- lorsqu'il constate une mort de cause indéterminée.

Confronté à une suspicion, l'expert à l'abattoir procède comme suit:

- l'animal mort ou jugulé est saisi immédiatement, en préservant l'intégrité du cadavre qui doit rester complet et intact;
- si l'animal est vivant, l'abattage est interdit et l'animal est placé en stabulation, sous contrôle vétérinaire;
- les investigations éventuellement nécessaires sont menées à l'intervention d'agents de l'Institut d'expertise vétérinaire et/ou des Services vétérinaires du Ministère de l'Agriculture afin de confirmer ou non la suspicion. Si celle-ci est confirmée, l'animal vivant, jugulé ou mort est transféré vers le Centre de Machelen, où la tête est prélevée en vue d'un diagnostic par le Centre d'Études et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques (CERVA) à Uccle. Le cadavre est ensuite enlevé par la firme RENDAC de Denderleuwe, qui le prépare en vue de sa destruction par incinération ($\geq 800^{\circ}\text{C}$) à la firme INDAVER à Anvers. Ces deux établissements sont actuellement les seuls agréés à ces fins par les Ministères régionaux de l'Environnement.

Le tableau 2 résume les modalités de l'établissement d'une suspicion d'encéphalopathie spongiforme transmissible à l'abattoir.

Tableau 2



Ces procédures sont définies dans les circulaires administratives n° 55716 du 31 octobre 1997 (6) et n° 57399 du 16 décembre 1997 (7).

Exigences applicables aux matières à risques

Les exigences relatives à la collecte des matières à risques dans les abattoirs et ateliers de découpe sont fixées par l'arrêté royal du 4 juillet 1996 (1). Elles sont explicitées aux circulaires administrative n° 57695 du 24 décembre 1997 (8) et ministérielle n° 58943 du 30 janvier 1998 (10).

Elles comportent des obligations à l'adresse des exploitants d'établissements. Les experts et vétérinaires de contrôle de l'Institut d'expertise vétérinaire sont pour leur part chargés d'en contrôler le respect.

Les ateliers de découpe doivent disposer d'un agrément spécial en vue de la découpe des têtes d'animaux à risques.

Dans les abattoirs, ainsi que dans les ateliers de découpe disposant de l'agrément spécifique, les exigences suivantes sont d'application:

- collecte des matières à risques en récipients spéciaux (sacs et conteneurs) de couleur jaune, portant clairement la mention «MRS»;
- dénaturation des matières à risques à l'aide d'une solution aqueuse à 0,5% de TARTRAZINE T 2005;
- tenue de registres spéciaux mentionnant: nombre de têtes par jour de

production, poids des autres matières à risques, destination de ces matières (usine de destruction, atelier de découpe spécialement agréé), référence au document d'accompagnement commercial ou au bon d'enlèvement par l'usine de destruction, jour de la collecte par l'usine de destruction.

- transport des têtes de l'abattoir vers l'atelier de découpe spécialement agréé et découpe des têtes dans cet atelier: séparément (non mêlées) des autres denrées;
- interdiction d'enlever les yeux et la cervelle des os du crâne;
- les têtes destinées exclusivement au marché national (produites dans un abattoir de faible capacité ou provenant d'abattages de nécessité), de même que celles produites lors d'abattages privés ne peuvent emprunter le circuit de la «canalisation» et doivent être livrées directement à l'usine de destruction en vue de leur incinération.

Une attention particulière doit être portée à l'hygiène de la collecte des matières à risques, en vue notamment d'éviter de souiller ou contaminer des produits propres à la consommation humaine.

Indépendamment de ces dispositions, l'arrêté royal du 4 juillet 1996 (1) interdit d'utiliser des viandes dégagées de vertèbres de bovins, ovins et caprins en vue de la fabrication de viandes séparées mécaniquement.

Le tableau 3 résume le cheminement des matières à risques autorisé dans les abattoirs, et dans les ateliers de découpe spécialement agréés («canalisation»):

Restrictions ou interdictions frappant le marché communautaire et international

Expédition depuis le Royaume-Uni et l'Irlande du Nord

L'arrêté royal du 4 août 1996 (2) interdit sur le territoire belge l'importation:

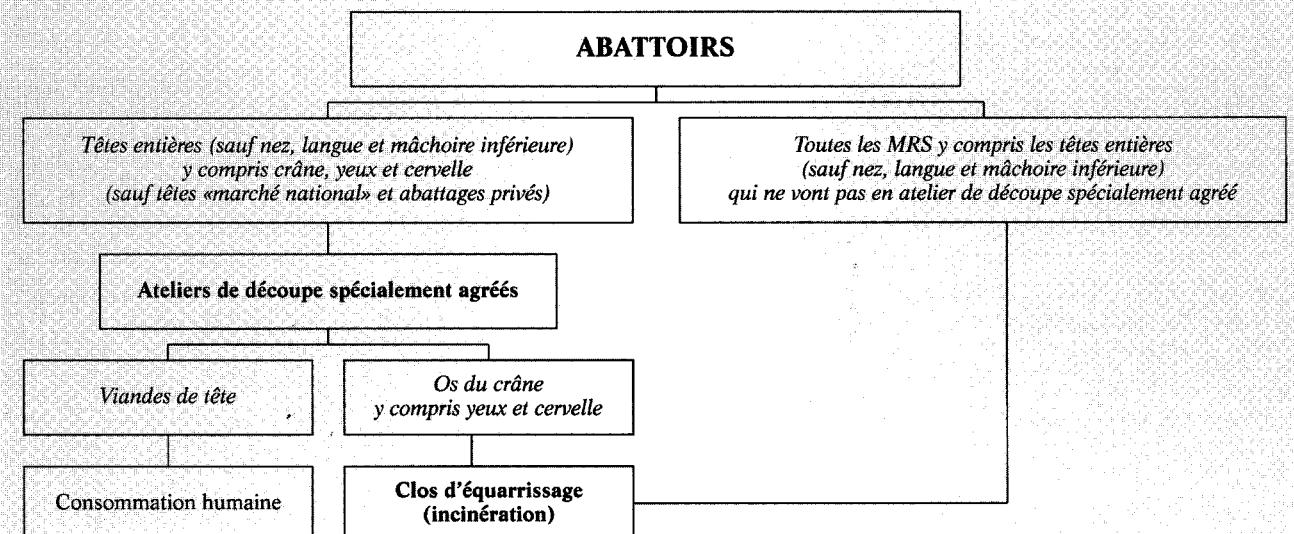
1° des viandes de bovins abattus au Royaume-Uni et des denrées alimentaires à base de celles-ci;

2° des matières premières de bovins abattus au Royaume-Uni qui sont destinées à être utilisées dans des produits cosmétiques;

3° des viandes de bovins qui n'ont pas été abattus au Royaume-Uni et des denrées alimentaires à base de celles-ci sauf si elles sont produites dans un établissement figurant sur une liste particulière dressée par le Royaume-Uni et si elles sont accompagnées d'un certificat sanitaire délivré par un vétérinaire officiel indiquant qu'il est satisfait aux conditions prévues par la décision 96/239/CE (5).

Il peut être dérogé à cette interdiction par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions en vue de mettre en exécution les directives et décisions de l'Union européenne.

Tableau 3



Par dérogation notifiée par la circulaire n° 66067 du 21 août 1998 (11), sont autorisées en provenance d'Irlande du Nord depuis le 1^{er} juin 1998:

- les viandes fraîches désossées dont tous les tissus adhérents (y compris lymphoïdes et nerveux appartenants) ont été retirés,
- les viandes hachées et préparations de viandes obtenues à partir de telles viandes,
- les produits à base de viande, à condition qu'ils portent une marque d'identification supplémentaire, proviennent d'établissements autorisés figurant sur une liste spéciale et soient accompagnés d'un certificat sanitaire spécial.

Expédition depuis le Portugal

Sont interdites sur le territoire belge depuis le 18 novembre 1998, toutes viandes et produits à base de viande provenant de bovins abattus au Portugal. Cette interdiction a été notifiée par la circulaire n° 71232 du 28 janvier 1999 (12).

Expédition vers le Royaume-Uni

Le Royaume-Uni a adopté depuis le 1^{er} janvier 1998 une réglementation des matières à risques spécifiées. Les envois de viandes d'animaux à risques doivent être accompagnés d'un certificat attestant:

- soit qu'elles ont été produites avant le 1^{er} janvier 1998;
- soit qu'elles ne contiennent pas de matières à risques spécifiés (y compris viandes séparées mécaniquement produites à partir des os de la colonne vertébrale);
- soit qu'elles ne contiennent que du matériel bovin, ovin ou caprin provenant d'animaux nés, élevés et abattus en Nouvelle Zélande ou en Australie.

Les modalités d'application de cette mesure sont explicitées à la circulaire n° 58327 du 16 janvier 1998 (9).

Toutes importations en provenance d'Etats membres ou de pays tiers

Les matières à risques importées d'Etats membres ou de pays tiers sont soumises aux mêmes règles que celles produites en Belgique (clos et incinération, canalisation des têtes autorisée).

L'importation de têtes de bovins en provenance de pays tiers est interdite par la directive 72/462/CEE, et ce indépendamment de la réglementation particulière des matières à risques.

Références législatives, réglementaires et administratives

Les textes des circulaires ministérielles et administratives citées sont disponibles auprès des Services d'Inspection de l'Institut d'expertise vétérinaire.

(1) Arrêté royal du 4 juillet 1996 relatif aux conditions générales et spéciales d'exploitation des abattoirs et d'autres établissements (*M.B. du 3 septembre 1996*), modifié par les arrêtés royaux du 11 octobre 1997 (*M.B. du 22 octobre 1997*) et du 22 décembre 1997 (*M.B. du 1^{er} janvier 1998*).

(2) Arrêté royal du 4 août 1996 relatif à l'importation de certaines denrées alimentaires et autres produits provenant du Royaume-Uni (*M.B. du 7 septembre 1996*).

(3) Arrêté royal du 17 mars 1997 organisant la surveillance épidémiologique des encéphalopathies spongiformes transmissibles chez les ruminants (*M.B. du 3 avril 1997*).

(4) Arrêté royal du 22 décembre 1997 déclarant nuisibles certains produits d'origine animale présentant des risques au regard des encéphalopathies spongiformes transmissibles (*M.B. du 13 janvier 1998*).

(5) Décision de la Commission de l'Union européenne 96/239/CE du 27 mars 1996 relative à certaines mesures d'urgence en matière de protection contre l'encéphalopathie spongiforme bovine (*J.O. n° L 78/47 du 28 mars 1996*), modifiée par la décision 96/362/CE du 11 juin 1996 (*J.O. n° L 139/17 du 12 juin 1996*).

(6) Circulaire administrative du 31 octobre 1997, référencée 3/I/NN/LMR/55716, relative aux «abattages de nécessité».

(7) Circulaire administrative du 16 décembre 1997, référencée 34/I/SA/MGX/57399, relative à la «conduite à tenir dans les abattoirs par les experts de l'Institut d'expertise vétérinaire en matière d'Encéphalopathies spongiformes transmissibles (E.S.T.) et de rage».

(8) Circulaire administrative du 24 décembre 1997, référencée 31/I/BSE/JG-KD/57695, relative aux «mesures concernant l'ESB».

(9) Circulaire administrative du 16 janvier 1998, référencée 31/I/UK/GRM-MRS/JG/KD/58327, relative à «l'Exportation vers le Royaume-Uni».

(10) Circulaire ministérielle du 30 janvier 1998, référencée 31/I/BSE/JG-KD/58943, relative à «l'arrêté royal du 22 décembre 1997 déclarant nuisibles certains produits d'origine animale présentant des risques au regard des encéphalopathies spongiformes transmissibles».

(11) Circulaire administrative du 21 août 1998, référencée 31/I/Marque/JG/GS/66067, relative aux «Viandes provenant d'Irlande du Nord et du Royaume-Uni. Décision 98/256/CE du 16 mars 1998. Décision 98/351/CE du 29 mai 1998».

(12) Circulaire ministérielle du 28 janvier 1999, référencée 31/I/EEG-BSE/JG/KD/71232, relative à «l'Encéphalopathie spongiforme bovine – Portugal».

(13) Directive 72/462/CEE du Conseil du 12 décembre 1972 concernant les problèmes sanitaires et de police sanitaire lors de l'importation d'animaux des espèces bovine et porcine et des viandes fraîches en provenance des pays tiers. (*J.O. n° L 302 du 31 décembre 1972*), modifiée en dernier lieu par la Directive 97/79/CE du 18 décembre (*J.O. n° L 024 du 30 janvier 1998*).

SUMMARY

BSE and meat inspection

The recent emergence of the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in man and the demonstration of its bovine origin have increased the necessity of risk management at the cattle slaughter level.

The present paper intends to give a shortened update of knowledges on the subject and to describe the consequences on the regulations intended to preserve public health.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUCE M.E., WILL R.G., IRONSIDE J.W., McCONNELL I., DRUMMOND D., SUTTIE A., McCARDLE L., CHREE A., HOPE J., BIRKETT C., COUSENS S., FRASER H., BOSTOCK C.J. Transmissions to mice indicate that «new variant» CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 1997, **389**, 498-501.
- HILL A.F., BUTTERWORTH R.J., JOINER S., JACKSON G., ROSSOR M.N., THOMAS D.J., FROSH A., TOLLEY N., BELL J.E., SPENSER M., KING A., AL-SARRAJ S., IRONSIDE J.W., LANTOS P.L., COLLINGE J. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*, 1999, **353**, 183-189.
- LAZMEZAS C.I., DESLYS J.P., DEMALMAY R., ADIOUK I., LAMOURY E., DORMONT D., ROBAIN O., IRONSIDE I., HAUW J.J. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science*, 1997, **275**, 402-405.
- PASTORET P.P., FALIZE F., BROCHIER B., VANOPDENBOSCH E., THIRY E. Les encéphalopathies spongiformes et leurs répercussions réglementaires. *Ann. Méd. Vét.*, 1998, **142**, 153-168.
- PASTORET P.P., HAMERS C., BROCHIER B. La transmissibilité interspécifique des encéphalopathies spongiformes. *Ann. Méd. Vét.*, 1997, **141**, 5-12.
- SAEGERMAN C., DECHAMPS P., VANOPDENBOSCH E., ROELS St., PETROFF K., DUFÉY J., VAN CAENELEM G., DEVREESE D., VAREWYCK H., DECRAEMERE H., DESMEDT I., CORMANN A., TORCK G., HALLET L., HAMELRIJCKX M., LEEMANS M., VANDERSANDEN A., PEHARPRE D., BROCHIER B., COSTY F., MULLER Ph., THIRY E., PASTORET P.P. Epidémio-surveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique: résultats 1998. *Ann. Méd. Vét.*, 1999, soumis.
- SCHREUDER B.E.C., VANKEULEN L.I.M., VROMANS M.E.W., LANGEVELD J.P.M., SMITS M.A. Preclinical test for prion diseases. *Nature*, 1996, **381**, 563.
- VANOPDENBOSCH E., DECHAMPS P., DUFÉY J., ROELS St., MULLIER P., HALLET L., BROCHIER B., COSTY F., CHARLIER G., SAEGERMAN C., FOUREZ R., PASTORET P.P. Le premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine diagnostiquée en Belgique. *Ann. Méd. Vét.*, 1998, **142**, 111-118.
- WILL R.G., COUSENS S.N., PARRINGTON C.P., SMITH P.G., KNIGHT R.S.G., IRONSIDE J.W. Deaths from variant Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet*, 1999, **353**, 979.
- WILL R.G., IRONSIDE J.W., ZEIDLER M., COUSENS S.N., ESTIBEIRO K., ALPEROVITCH A., POSER S., POCCHIARI M., HOFMAN A., SMITH P.G. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, 1996, **347**, 921-925.