

LES ENCEPHALOPATHIES SUBAIGUES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES DANS LA PRATIQUE OPTOMETRIQUE

N. GILBERG, G. LEBLOND, B. BARTHELEMY (2001)

RESUME

Les agents transmissibles non conventionnels (prion) sont responsables de maladies dégénératives du système nerveux central. Après une revue des connaissances sur ces agents infectieux, les différentes atteintes qu'ils provoquent sont passées en revue. L'émergence du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, lié à l'épidémie de la vache folle soulève le problème de l'exposition de la population à l'agent pathogène. Des prévisions existent mais aucune ne paraît fiable.

Dans le domaine ophtalmique, de nombreux actes sont à risques, et susceptibles d'être contaminant. Face à ce danger, le ministère de la santé formule des recommandations, toutes ne sont pas applicables.

La possibilité de contamination dans ces pratiques cliniques doit nous faire prendre différentes mesures qui assurent la sécurité parfaite de nos patients; différentes solutions sont suggérées.

L'étude se termine par une ambivalence: l'inquiétude générale et les procédures recommandées sont peut être démesurées par rapport au risque réel, mais dans l'impossibilité d'évaluer ce risque, et compte tenu des questions qui subsistent, nous devons assurer une sécurité irréprochable aux patients.

Mots clef: Prion - Œil - Ophtalmologie - Lentille - ATNC - Maladie de Creutzfeldt-Jakob

SUMMARY

The non conventional transmissible agents (prion) are responsible for degenerative diseases of the central nervous system. After a review of knowledge on these infectious agents, the various attacks that they cause are reviewed. The emergence of new varying of Creutzfeldt-Jakob disease, related to the epidemic of the mad cow raises the problem of the exposure of the population to the pathogenic agent. Forecasts exist but none appear reliable. In the ophthalmic field, many acts are at risk, and likely to be contaminant. Facing this danger, the ministry for health makes recommendations, all are not applicable.

The possibility of contamination in these clinical practices must make us take various measures, which ensure the perfect safety of our patients; various solutions are suggested.

The study ends by an ambivalence: the general anxiety and the recommended procedures can be disproportionate with regard to the real risk, but in the impossibility to estimate this risk, and considering the questions which remain, we should assure an irreproachable security to the patients.

Keywords: Prion - Eye - Ophthalmology - Lens - NCTA - Creutzfeldt-Jakob Disease

INTRODUCTION

Pour la première fois depuis la découverte des agents infectieux, les différents acteurs du système de santé sont confrontés à un agent qui résiste de façon inhabituelle aux techniques conventionnelles de stérilisation. Par exemple, 24 heures à une température de 160°C n'inactivent pas totalement une dose de 10⁷ DL50 de l'agent de la tremblante expérimentale. [1]

L'émergence de l'encéphalopathie spongiforme bovine et sa transmission probable à l'homme ont changé les données relatives à l'exposition à l'agent pathogène. Ces agents transmissibles non conventionnels (ATNC), encore appelés « prions » sont responsables de maladies dégénératives du système nerveux central (SNC) nommées encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST).

Certains organes ont un haut potentiel infectieux, l'œil, partie intégrante du système nerveux central en fait partie. L'optométriste dans sa pratique quotidienne pourrait contaminer une partie de son matériel dès lors que celui-ci entre en contact avec l'œil d'un sujet atteint. Le problème se pose pour les verres à trois miroirs, les cônes de tonomètres, et bien sûr, les lentilles de contact.

Après avoir rappelé l'état actuel des connaissances sur le prion, nous étudierons les différentes atteintes qu'il provoque. Nous rappellerons les pratiques à risque ainsi que les procédures recommandées pour l'inactiver. Finalement, nous suggérerons une attitude de vigilance adaptée à la pratique optométrique.

LE PRION ET LES ATNC: BASES FONDAMENTALES

⇒ La taille des ATNC est de l'ordre de 15 à 40 nm [1,2]. Ils sont sensibles aux procédés de dénaturation des protéines mais sont particulièrement résistants aux

agents physico-chimiques. En ce qui concerne leur résistance aux agents chimiques, seules la soude et l'hypochlorite de sodium sont jusqu'ici considérées comme régulièrement efficaces.

⇒ Les affections dues aux ATNC sont transmissibles mais non contagieuses au sens habituel du terme. [2] Aucune réaction inflammatoire n'a pu être mise en évidence chez les sujets atteints et seuls des examens spécifiques permettent de mettre en évidence la maladie.

⇒ Pour S. Prusiner, [28,29] l'agent responsable de la maladie est une protéine dénommée prion. Ce terme signifie « particule protéique infectieuse ». Lors de différents essais de purification d'une fraction infectieuse, il n'a jamais été possible de mettre en évidence un acide nucléique [1]. C'est la première fois que l'hypothèse d'un agent infectieux dépourvu d'un acide nucléique est envisagée ; pourtant, aujourd'hui, c'est la théorie la plus communément admise.

La purification des fractions infectieuses a permis d'isoler dès les années 80 une protéine : la PrP-res (protéine associée à l'infectiosité et dite res, car elle résiste à la protéinase K, cette protéine est aussi appelée PrP-sc). Il s'agit de l'isoforme pathologique de la PrP-c, présente à l'état normal, notamment au niveau des neurones. Dans le modèle de Prusiner, le point de départ de la maladie est dû à une interaction entre la protéine pathologique et la protéine normale. Cette interaction permettrait la transmission de la conformation pathologique à la protéine normale et, par cette voie, la pathogénie.

⇒ Les formes familiales d'ESST sont associées à une anomalie du gène qui code pour la PrP. Différentes mutations, au niveau des codons 178,183,200,210, sont associées à des formes familiales de MCJ ou à d'autres formes d'ESST.

Par ailleurs, le terrain génétique de l'hôte est important pour la sensibilité -encore appelée la susceptibilité- aux ATNC. [2] Pour certains auteurs, le type et la position des mutations conditionneraient l'évolutivité et la symptomatologie clinique.

Le gène codant pour la PrP présente un polymorphisme au niveau du codon 129 : la population (humaine) est à 50% homozygote (Met/Met ou Val/Val) et à 50% hétérozygote (Met/Val). En revanche, les patients atteints de forme sporadique, iatrogène ou du nouveau variant de MCJ sont à 90% homozygotes. L'homozygotie apparaît alors comme un facteur de risque important.

⇒ Chez l'animal, la rétine semble être un site privilégié pour le développement des ATNC. Ils s'y multiplient avant toute lésion décelable. Par ailleurs, un haut titre infectieux a été trouvé au niveau de structures telles que la cornée, le cristallin, la choroïde sans pour autant qu'on ait pu retrouver de lésions dégénératives. Ainsi, un tissu apparemment normal

peut être infectieux. La maladie a aussi pu être transmise chez l'animal par voie conjonctivale. [2,3]

La nature de ces agents infectieux, comme que leur pathogénie, constituent encore aujourd'hui une énigme de la virologie. Les scientifiques sont divisés et il y a encore bien peu de certitudes.

LES ESST EN CLINIQUE

⇒ Le premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine a été signalé chez un bovidé africain, dans un zoo britannique, en 1986.

Les cas recensés à la fin de l'année 1998 en Angleterre dépassaient 175000, en 2000, 178000 avaient été recensés. La France a été touchée, mais plus tardivement (premier cas en 1991), et dans une moindre mesure.

⇒ La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) a été décrite à peu près à la même période par Creutzfeldt et Jakob en 1920 et 1921. Il s'agit d'une maladie strictement neurologique. Elle atteint les deux sexes, entre 50 et 65 ans.

L'intérêt pour cette maladie augmente en 1985 avec l'apparition de signes cliniques évocateurs de MCJ chez des enfants traités par hormone de croissance extractive.

La MCJ se présente sous différentes formes : elle peut être sporadique, familiale ou iatrogène.

L'incidence de cette maladie est en France de 1,5 cas par million d'habitants, la maladie est toujours mortelle.

⇒. La forme sporadique débute de façon insidieuse avec initialement un état dépressif de 1 à 2 mois qui passe souvent inaperçu. L'âge moyen de début est de 62 ans. Le tableau clinique associé au début, une perte de mémoire, des anomalies comportementales, des troubles cérébelleux, parfois des troubles visuels, en particulier, le tableau clinique peut être enrichi d'anomalies oculomotrices. La phase d'état se caractérise par une confirmation de la démence, les signes neurologiques se bilatéralisent, et apparaissent des myoclonies diffuses et arythmiques. L'ensemble de ces anomalies conduit à un état de spasmes, avec secousses, parfois associé à une rigidité. Ce tableau peut se compliquer de dysarthrie.

⇒ Les manifestations oculaires sont observées dans toutes les formes de MCJ et peuvent aider au diagnostic. Les signes visuels peuvent précéder les signes neurologiques de plusieurs semaines.

Une étude suédoise sur 123 cas estime l'incidence des déficits visuels à 13% (Lundler et al., 1998). De Seze et al. retrouvent des manifestations oculaires dans 45% des cas. Ces anomalies sont essentiellement neuro-ophtalmologiques et sont non spécifiques : diplopie, paralysie du regard, nystagmus, anomalies perceptives

de type dyschromatopsie, distorsion des images, agnosie visuelle parfois associée à l'agraphie. [8,16]

A un stade tardif de la maladie, on a pu observer des cécités corticales.

L'ensemble de ces signes cliniques est en rapport avec les lésions des voies visuelles, du cortex occipital ou des aires associatives.

⇒ Le nouveau variant de la MCJ (nvMCJ) a été décrit pour la première fois en avril 1996 chez 10 britanniques de moins de 40 ans. Il est lié à l'absorption par l'homme de l'agent infectieux responsable de l'ESB et se caractérise par sa forme clinique, sa neuropathologie et l'absence de facteurs de risques génétiques ou iatrogènes.

Cette forme se différencie de la forme classique par un début insidieux, une phase d'état plus longue, et surtout, une prédominance des signes psychiatriques au début de la maladie rendant le diagnostic difficile.

Les dysesthésies et les douleurs des membres sont décrites dans 2/3 des cas. Les hallucinations visuelles sont décrites dans la presque totalité des cas.

Les patients sont tous âgés de moins de 45 ans ; l'évolution se fait vers le coma et la mort en 14 mois en moyenne.

Les lésions histologiques sont caractéristiques, marquées de nombreuses plaques amyloïdes entourées de vacuoles nommées « plaques florides » (plaques de type kuru) ; ces plaques sont particulièrement présentes au niveau du cortex et du cervelet (Stewart et al, 1998). Par ailleurs la spongiose, la gliose et la perte neuronale sont notamment visibles au niveau du cortex occipital, du cervelet, mais aussi au niveau des noyaux gris de la base et du thalamus. Ces lésions sont relativement constantes (qualitativement et quantitativement) d'un patient à l'autre. C'est d'ailleurs cette uniformité des lésions qui, avec leur jeune âge a constitué un signe d'alerte pour les autorités sanitaires.

⇒ Toutes ces maladies à ATNC sont incurables. Elles progressent inexorablement vers la mort.

Actuellement, la seule protection contre ces ATNC reste la prévention.

⇒ Les statistiques prévisionnelles sont cruciales : elles permettent de définir le risque épidémiologique pour les années à venir.

Selon les auteurs, les estimations varient de 300 à 5000000 de cas.

En mai 2001, après 6 mois d'études, le Sénat a rendu public son rapport d'investigation et la prévision retenue est de 300 cas d'ici 60 ans.

Au même moment, une étude britannique dirigée par le Pr John Collinge (Imperial College de Londres) tente d'établir que les 99 cas britanniques se sont déclarés chez des sujets prédisposés génétiquement à avoir des périodes d'incubation courtes, par conséquent le nvMCJ pourrait se déclarer bien plus tard chez des sujets prédisposés génétiquement à avoir de longues

périodes d'incubation. Le microbiologiste Stephen Dealler conclut de cette étude que la maladie n'atteindrait son apogée qu'entre 2010 et 2020, et qu'elle pourrait même frapper à long terme jusqu'à 5 millions de personnes. Ces hypothèses sont applicables à la France, et on pourrait extrapoler de nouvelles estimations.

EVALUATION DES NIVEAUX DE RISQUE

⇒ Compte tenu de l'exposition potentielle de tout sujet au nouveau variant de MCJ, il est nécessaire de considérer le risque de transmission d'ESST pour tout patient.

Ceci justifie donc un haut niveau d'exigence pour traiter le matériel ayant été en contact avec un tissu à risque chez un sujet à risque virtuel.

⇒ Certains critères individuels augmentent le risque patient :

-antécédents de traitement par hormone de croissance extractive

-antécédents de MCJ dans la famille

-antécédents d'intervention chirurgicale avec ouverture de la dure-mère, notamment intervention neurochirurgicale, exploration cérébrale invasive, à l'exception des opérations réalisées en France à partir de 1995. Un questionnaire permet de connaître ces antécédents.

⇒ Le diagnostic d'ESST doit être suspecté sur la présence d'apparition récente, et d'évolution progressive sans rémission, d'au moins un signe clinique neurologique, associé à des troubles intellectuels ou psychiatriques, et après élimination de tout autre cause.

Le diagnostic ne peut être confirmé que par un examen neuropathologique.

⇒ Potentiel infectieux des tissus par ordre décroissant :

-Le système nerveux central (y compris l'hypophyse, le LCR, la dure-mère)

-L'œil et le nerf optique

-Les formations lymphoïdes organisées : rate, ganglions lymphatiques, amygdales, appendice, plaque de Peyer...

⇒ Un acte doit être considéré comme à risque lorsque le ou les dispositifs médicaux entrent en contact avec un tissu potentiellement à risque soit par effraction, soit par contact prolongé. La durée limite proposée pour définir le contact prolongé est une heure et, à titre d'exemple, le port de lentilles d'essais est un contact prolongé.

⇒ Les verres à trois miroirs, les cônes de tonomètres, les lentilles d'essai, éventuellement les tonomètres à air (projections de larmes ?), sont des dispositifs médicaux destinés à des actes non invasifs. Cependant,

ils rentrent en contact avec l'œil (cornée, larmes, conjonctives). Le risque de contamination par les ATNC est donc bien présent, même s'il reste à ce jour mal évalué.

Pour préciser ce risque et adapter les méthodes de décontamination, il faudra donc considérer la nature de l'acte, le risque patient et le temps d'exposition.

PREVENTION

⇒ Les ATNC ont pour caractéristique principale leur exceptionnelle résistance aux techniques conventionnelles de stérilisation. Le Ministère de la Santé par la diffusion de circulaires formule des recommandations.

⇒ Les procédures d'inactivation sont classées en cinq groupes. Globalement, les procédures d'efficacité maximale combinent un procédé chimique (soude ou hypochlorite de sodium) et une procédure physique (autoclavage à 134°C pendant 18 minutes).

La procédure la plus efficace étant la destruction.

⇒ Pour les actes comportant un contact avec les tissus considérés comme infectieux, en fonction du matériel disponible, la circulaire recommande en priorité des dispositifs médicaux à usage unique ou munis d'une protection à usage unique, chaque fois qu'un tel matériel existe et qu'il permet de réaliser un acte sûr et efficace pour le patient. L'usage unique est particulièrement recommandé pour les dispositifs médicaux difficiles à nettoyer, ainsi que pour les actes à risque comportant un contact avec les tissus considérés comme infectieux. (La circulaire cite en particulier les lentilles de contact d'essai).

⇒ La traçabilité des actes, du matériel ainsi que des procédures de traitement des dispositifs médicaux doit être assurée chaque fois qu'il est fait usage de matériel recyclable en contact avec des tissus considérés comme infectieux

DISCUSSION SUR LES MOYENS CONCRETS

⇒ Il paraît difficile d'appliquer une procédure d'inactivation complète à tout notre matériel, parallèlement, il paraît inconcevable d'ignorer cette nouvelle classe d'agents infectieux.

⇒ Proposition d'une attitude de vigilance : pour les lentilles de contact, en considérant tous les patients à risque et en supprimant le questionnaire de dépistage d'antécédents de MCJ, nous proposons l'interdiction de la réutilisation des lentilles souples multi-patients. Toutes les adaptations, même techniques, peuvent se faire avec des lentilles souples à usage unique.

En ce qui concerne les lentilles rigides, nous pouvons proposer l'interdiction de la réutilisation des lentilles d'essai : compte tenu des risques, des inconnus, toute lentille essayée chez un patient doit être une lentille

neuve. Pour les cônes et les verres à trois miroirs, on doit appliquer la circulaire

⇒ Nous avons tous été plus que sensibilisé par les médias, professionnels de la santé inclus. Certains se demandent si les procédures imposées par les différentes circulaires répondent à un risque réel ou si elles répondent à la psychose des journalistes. Le doute subsiste et il reste trop d'incertitudes pour prendre des risques pour la sécurité publique : le fameux principe de précaution s'impose. [30]

CONCLUSION

A la lumière des travaux publiés ces dernières années, un nouveau groupe de maladies du système nerveux central peut être identifié par des critères bien définis. Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ont toutes en commun une longue période d'incubation, une atteinte dégénérative du SNC, elles sont progressives et toujours fatales. Une nouvelle forme de la MCJ affectant l'adulte jeune est apparue depuis une dizaine d'années et est en rapport avec l'épidémie de la vache folle, ce qui soulève de nombreux problèmes socio-économiques.

Toutes ces maladies sont dues à une classe d'agents infectieux qui reste encore aujourd'hui une énigme pour la virologie. La nature exacte de ces prions est l'objet de débats, et leur nature atypique remet en question notre compréhension de la microbiologie. Ces agents très résistants nous obligent à reconsidérer les concepts de stérilisation.

L'ampleur potentielle de l'épidémie est impossible à évaluer ; nous ne savons pas combien de personnes ont été exposées au prion, nous ne connaissons que partiellement la durée d'incubation. Par suite, les prévisions sont fantaisistes.

Devant ces incertitudes épidémiologiques et cliniques, la connaissance du vivant n'a pas encore réussi à apporter de solutions et la prudence s'impose.

Tant de questions restées sans réponse alimentent l'appétit des journalistes et la crainte du public.

Ces faits impliquent une vigilance stricte sur les dispositifs susceptibles d'avoir été en contact avec l'agent infectieux. Cette vigilance doit être conciliée avec la pratique quotidienne des cliniciens et ne doit pas « paralyser » leur activité. L'ophtalmologie est un domaine où ces nouvelles données ont supprimé certains outils. Des solutions sont possibles et doivent être mises en œuvre, tout en respectant la loi et en assurant la sécurité du patient.

Tant que ces doutes persistent, que des réponses claires n'ont pas été apportées, il convient d'assurer la sécurité de nos patients, tout en la conciliant avec une attitude de vigilance applicable dans notre exercice quotidien.

Ce travail pourra être poursuivi et réactualisé avec l'avancée des connaissances, les recommandations pourront alors être réévaluées.

BIBLIOGRAPHIE:

- (1) **Dormont Dominique (2000)**
Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ou maladies à prions
- (2) **Bodaghi.B, Hauw J.J (1998)**
Les agents transmissibles non conventionnels, ou « prions ». J.Fr Ophtalmo.,1998, 21,1,51-69
- (3) **Laplace.O (1999)**
Encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles et manifestations oculaires
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine
- (4) **AFSSAPS**
Liste des dispositifs médicaux incorporants des produits d'origine bovine
Mise à Jour : 16/05/2001
- (5) **AFSSAPS (2000)**
Révision des mesures du risque de transmission des ESST par les produits sanguins.
- (6) **Babincova O, Siblova O, Selinger P**
A case of Creutzfeldt-Jakob syndrome with dominant ocular syndrome
Cesk Oftalmol 1994 Dec;50
- (7) **Buyukmihci NC, Goehring-Harmon F and Marsh RF (1983)**
Neural pathogenesis of experimental scrapie after intraocular inoculation of hamsters
- (8) **Buyukmihci NC, Goehring-Harmon F and Marsh RF (1987)**
Photoreceptor Degeneration during infection with various strains of the scrapie agent in hamsters
- (9) **CCLIN (septembre 2000)**
Hygiène et prise en charge des dispositifs médicaux en consultation d'ophtalmologie -Guide de bonnes pratiques- .
- (10) **CEA, centre de recherches du service de santé des armées, Pr Dormont**
Examen du dossier de fabrication et d'utilisation des dispositifs de décontamination des lentilles de contact commercialisés par les laboratoires Menicon : évaluation du risque microbiologique lors de la réutilisation des lentilles rigides perméables après traitement par des systèmes d'entretien.
(05/04/2001)
- (11) **Comité de lutte contre les infections nosocomiales, CHNO des Quinze-Vingts**
Enquête sur le taux de remplissage des questionnaires de dépistage des patients à risque de transmission de MCJ.
12/12/2000
- (12) **De Recondo Anne-marie, CNRS**
Les prions, doutes et réalités, 1995.
- (13) **Direction générale de la santé**
Circulaire 138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer en vue de réduire les risques de contamination d'ATNC pour les dispositifs médicaux réutilisables.
- (14) **Doillon, Drouin, Cote, Dallaire et coll.,**
Chemical inactivators as sterilization agents for bovine collagen materials
Biomaterials institute of Quebec, John Wiley & Sons, 1997
J Biomed master res 1997 Nov;37(2):212-221
- (15) **Gadjusek DC (1977)**
Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru.
Science 197(4307):943-60
- (16) **Grant MP, Cohen M, Petersen RB and coll., (1993)**
Abnormal eye movements in Creutzfeldt-Jakob disease
Ann Neurol 34(2):192-7.
- (17) **Institut National de veille sanitaire**
Nombre de cas de maladies de creutzfeldt-Jakob
Site Internet : www.invs.sante.fr
- (18) **Institut National de veille sanitaire**
Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées (2001)
- (19) **Labauge P, Pages M, Blard JM, Chatelain J, Laplanche J.L.(1993)**
Valine homozygous 129 PrP Genotype in a french growth-hormone related Creutzfeldt-Jakob disease patient
Neurology 1993; 43:447
- (20) **Le quotidien du médecin**
L'ESB se transforme en scandale du sang contaminé bis
Journal du 21/05/2001
- (21) **Masters, Harris, Gajdusek et coll.,**
Creutzfeldt-Jakob disease : patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering-anals of neurology 1979; 5:177-188
- (22) **Menicon Europe (2001)**
Procédure d'entretien des lentilles de boîtes d'essai
- (23) **Ministère de la santé (2000)**
Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles et santé humaine
Dossier
- (24) **Ministère du travail et des affaires sociales**
Circulaire DGS/DH n°100 du 11 décembre 1995 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- (25) **Offret.H et coll.,**
Œil et virus, ed Masson
- (26) **Organisation Mondiale de la Santé (1997)**
Aide mémoire n°180 octobre 1997, maladie de Creutzfeldt-Jakob
- (27) **Organisation Mondiale de la Santé (1997)**
Rapport d'une consultation OMS sur les produits médicaux et autres en relation avec les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines et animales.
WHO/EMC/ZOO/97.3 ; WHO/BLG/97.2
- (28) **Prusiner S. Prix Nobel (1997)**
« Il est trop tôt pour avoir ne serait ce qu'une idée de l'évolution de l'épidémie »
Article de presse, Le Monde, 22/03/2001
- (29) **Prusiner S. (1982)**
Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie.
Science 1982 ;216 : 136-144
- (30) **Rapport n°321 du sénat (11/05/2001)**
sur les conditions d'utilisation des farines animales dans l'alimentation des animaux d'élevage et les conséquences qui en résultent pour la santé des consommateurs, créée en vertu d'une résolution adoptée par le Sénat le 21 novembre 2000.
- (31) **Safar J, Roller PP, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr**
Thermal stability and conformational transitions of scrapie amyloid protein correlate with infectivity
Protéin Sci 1993 Dec 2(12)
- (32) **Symposium recherche et contactologie, Las Vegas, Janvier 2000**
Laboratoire Allergan France. Editions médicales et scientifiques.
- (33) **Will, Ironside, Zeidler et coll.,**
A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the U.K. The Lancet 1996; 347