

---

# 1

## Épidémies marquantes

### Introduction

Les épidémies et pandémies de grippe n'ont pu être vraiment documentées que lorsque le laboratoire a confirmé, par la mise en évidence du virus ou des anticorps spécifiques, la relation entre le virus Influenza et les manifestations cliniques et épidémiologiques.

L'épidémie de 1936-1937 a permis d'apporter en 1938 la preuve virologique de la grippe clinique (Stuart-Harris) : celle-ci était due au virus Influenza A. Depuis, la description clinique de la grippe a peu varié même si, d'une épidémie à l'autre, on a rapporté des variations de sévérité (incidence des pneumonies, mortalité).

En 1940, Francis et coll. ont isolé le virus Influenza B, deuxième agent d'épidémie de grippe.

En 1941, Hirst a mis en évidence la propriété hémagglutinante du virus Influenza A, ce qui a permis de mettre au point un test sérologique de titrage des anticorps (Hirst, 1942) et donc la possibilité d'identifier des virus Influenza.

Dès la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, la surveillance épidémiologique de la grippe a été réalisée en Grande-Bretagne et aux États-Unis avec l'enregistrement de la mortalité par grippe (pneumonies). Des poussées épidémiques ont été observées irrégulièrement. C'est en 1943 que, pour la première fois, on a mis en relation la variation antigénique du virus Influenza type A (*drift*) et le phénomène épidémique (Kilbourne, 1975).

En 1947, un nouveau sous-type antigénique H1N1 est apparu, et jusqu'en 1950, celui-ci n'a pas entraîné un surcroît de mortalité. En revanche, une deuxième variation *drift*, décrite en 1951, s'est accompagnée de surmortalité.

En 1953, Davenport et coll., disposant de plusieurs souches grippales différentes (A/Shope/31 (Swine), A/PR/8/34, A/FM/1/47 et B/Lee), ont réalisé la première grande enquête sérologique rétrospective par l'utilisa-

tion de l'inhibition de l'hémagglutination. Ils ont décrit la présence d'anticorps (AC) anti HSW chez les sujets nés avant 1926 en relation avec la « grippe espagnole » de 1918 à 1919.

La pandémie de « grippe asiatique » (1957-1958) a été associée à une souche dont les antigènes H (hémagglutinine) et N (neuraminidase) étaient différents de tous les antigènes connus : Influenza A H2N2. La diffusion géographique de cette épidémie a pu être décrite, et son origine probable est située en Asie. Elle a remplacé totalement la grippe A H1N1. Au cours de la seconde vague, il a été prouvé que le virus Influenza B a circulé en même temps que le virus Influenza A.

La pandémie de 1968-1969, originaire d'Asie, est due à un virus dont l'antigène H est différent. On a recherché une origine animale à ce virus en comparant cette hémagglutinine A (HA) avec celle des souches animales (équines, aviaires, porcines) disponibles. Il en est issu l'hypothèse de la recombinaison génétique (Webster-Easterday) basée sur la connaissance de la fragmentation du génome ARN du virus Influenza (Skehel) et sur les avancées rapides de la virologie moderne qui a pris le virus Influenza A comme l'un de ses modèles favoris.

L'OMS a créé de nouveaux centres de référence dans les pays qui avaient des laboratoires de virologie compétents. Ces centres nationaux et internationaux ont organisé et renforcé des réseaux de surveillance au début des années 1970 et l'OMS a organisé des réunions annuelles pour définir officiellement le contenu des vaccins après examen de la situation mondiale.

En 1973, on disposait des sous-types d'hémagglutinine A : H0, H1, H2 et H3 qui ont permis de vastes enquêtes sérologiques rétrospectives (Stuart-Harris et coll., 1985).

La juxtaposition des données historiques, cliniques et épidémiologiques (mortalité) et des données sérologiques ont permis d'attribuer à différents sous-types viraux les grands phénomènes épidémiques et pandémiques marquant par la surmortalité qu'ils avaient entraînée (Tableau 1-1).

Les critères cliniques de la grippe, ou influenza, ont été décrits de manière très évocatrice dès le début du XVI<sup>e</sup> siècle par Ambroise Paré. L'épidémie européenne de 1557 a été rapportée par des médecins français, allemands, espagnols et italiens : « fièvre élevée, toux, céphalées, douleurs des reins et des membres. On meurt le 4<sup>e</sup>, le 7<sup>e</sup>, ou même le 14<sup>e</sup> jour ». Cette description reste d'actualité. La diffusion générale et rapide, la gravité des symptômes (pneumonies surtout), la mortalité élevée et l'extrême contagiosité ont fortement marqué les chroniqueurs.

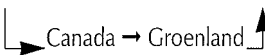
**Tableau 1-I - Succession des épidémies et pandémies d'influenza A d'étiologie « prouvée »**

Années	Épidémies pandémies	Virus isolé	Spécificité AC
1889 - 1890	Pandémie	-	Anti H2
1900	Pandémie	-	Anti H3 (H/eq/2)
1918 - 1919	Pandémie Grippe « espagnole »	-	Anti HSW (nés avant 1926)
1927		Aviaire A/FPV/27	
1929 - 1930	Pandémie	Porcin A/SW/31 (HSWN1)	Anti HSW
1933 - 1934	Épidémie	A/PR/8/34 : H0N1 Souche 1943 : Variation AG	Anti H0
1947	« Pandémie »	A/FM/1/47 : H1N1 Souche 1951 : Variation AG	Anti H1
1957	Pandémie	A/SING/1/57 : H2N2 Équinés A/Eq/1/56 A/Eq/2/63 Souche 1962 : Variation AG	Anti H2
1968 - 1969	Pandémie	A/HK/1/68 : H3N2	Anti H3 (H/Eq/2.H/AV/7)
1976	Épidémie limitée	A/NJ/1/76 : HSW N1 (SW H1N1)	-
1977	« Pandémie »	A/URSS/90/77 : H1N1	Anti H1

## Origine géographique

La première pandémie décrite remonterait à 1580. Originaires d'Asie, elle serait passée par l'Afrique, puis l'Europe. La marche d'est en ouest et du nord au sud a été signalée dès 1729-1733. Cependant, l'origine asiatique n'a pas été prouvée pour toutes les pandémies (Tableau 1-II).

**Tableau 1-II - Origine géographique des pandémies et des grandes épidémies de grippe**

Années	Origines
1781 - 1782	Asie
1833 - 1837	Europe du Nord ⇒ Angleterre ⇒ France ⇒ Espagne
1889 - 1890	Russie → Sibérie → Asie Centrale → Europe 
1918 - 1919	États-Unis → Europe (Brest) Autres foyers ? - Asie - Afrique : Sierra Leone
1947	?
1957 - 1958	Chine (Kweichow)
1968 - 1969	Chine (Hong Kong)
1976 - 1977	Chine (Tien Tsin)

Trois facteurs permettent de mettre en évidence l'origine d'une épidémie ou d'une pandémie :

- le mode de surveillance de la mortalité et la morbidité des différents pays ainsi que le délai d'enregistrement officiel propre à chaque pays,
- l'existence de données épidémiologiques officielles et accessibles,
- la présence de laboratoires, de centres de référence et d'autres spécialistes capables d'apporter une preuve virologique précise de l'origine de l'épidémie.

Plus de 100 centres nationaux de référence (CNR) sont répartis dans le monde. Depuis une dizaine d'années, la Chine fait un effort particulier dans ce domaine. En revanche, le continent africain en reste dépourvu.

Ces CNR, réseaux complexes associant médecins généralistes, médecins de santé publique et laboratoires, ont analysé les spécificités géographiques de la grippe. Le croisement de leurs conclusions a fait apparaître que les foyers des épidémies de grippe sont dispersés et qu'ils ne diffusent pas dans le même sens d'un hiver à l'autre ; de plus, ils ne sont pas dus au même sous-type, ni au même variant dans une même région géographique, voire d'une province à une autre.

Dès 1889-1890, Parsons (1891 et 1893) a noté les vagues successives des pandémies. Les deux vagues de 1918-1919 sont remarquables, aussi bien en Europe qu'aux États-Unis. La première vague est survenue en foyers d'épidémies peu sévères (très peu de complications) et de courte durée (quelques semaines). Attaquant enfants et adultes, ils sont surtout apparus dans les écoles, les camps militaires et les usines. Après une pause de quelques mois, la seconde vague a brutalement déferlé de manière extensive. Elle a été meurtrière et ses formes compliquées (malignes respiratoires, hémorragiques, digestives, nerveuses) ont augmenté. Elle a duré plusieurs mois (pour l'ensemble d'un pays), submergeant les capacités publiques ou privées de prise en charge médicale des pays, désorganisant ainsi les transports, et même les enterrements.

Dès 1918, on avait constaté que la première vague, observation faite en particulier à Chambéry (Guedel, 1991), avait protégé les individus et la population de la seconde vague. En ce qui concerne les pandémies de 1918-1919, 1957-1958, 1968-1969, on a observé qu'il se passait environ six mois entre la première vague et la deuxième vague de pandémie vraie.

Pour la grippe A H1N1 (1947 et 1976-1977), on n'a pas observé de pandémie vraie, ni les deux vagues successives. Au début, elle s'est manifestée par des foyers atteignant les enfants d'âge scolaire et les jeunes adultes (militaires). En 1950, après trois ans de diffusion discrète sans surmortalité, une variation (dérive) antigénique s'est accompagnée d'une réelle diffusion épidémique avec surmortalité. La même observation a été faite en 1977 et en 1980 (Aymard, 1983).

## Phénomène saisonnier

Le pic d'incidence hivernal de la grippe est retrouvé pour toutes les épidémies de grippe A dans les pays tempérés le plus souvent entre novembre et février. La grippe B est en général épidémique à la fin de l'hiver, mais elle peut également survenir entre mars et mai. Cette particularité saisonnière n'est pas expliquée à ce jour.

Le pic d'attaque a été particulièrement bien mesuré dans les groupes

Ce taux d'attaque est toujours plus élevé chez l'enfant de moins de 10 ans que chez l'adulte ; de même, il est plus élevé chez l'adulte âgé et le vieillard au cours de la deuxième ou troisième vague.

En 1889-1890, le taux de mortalité par grippe maligne, œdème aigu du poumon et pneumonie bactérienne, a été très élevé chez l'adulte âgé et le vieillard. L'utilisation thérapeutique des sulfamides en 1939, puis des antibiotiques en 1945 a permis de réduire le taux de mortalité.

L'évaluation de l'impact a toujours été critiquée en raison de l'exhaustivité du recueil du nombre de morts en période de forte épidémie et de pandémie, de la spécificité de la grippe, du délai de collecte des données et parfois de la censure (militaire ou civile !). Cependant, la comparaison des relevés annuels a fait émerger le concept d'excès de mortalité (Farr). Il permet de définir l'existence d'une épidémie (1847). Quant aux relevés de morbidité, ils dépendent non seulement du mode d'organisation des réseaux de santé publique et du type d'exercice médical, mais aussi de la spécificité de la grippe, de ses formes cliniques (inapparentes, atypiques) et de l'évaluation de l'impact par enquêtes sérologiques. Ces enquêtes fournissent toujours des données rétrospectives et signalent les « infections » (différent de la morbidité).

## Facteurs de risque

Les facteurs de risque ont été décrits au cours des diverses épidémies et pandémies historiques.

C'est à l'âge adulte que se développent les formes malignes (hypothèse pathogénique « sensibilisation »). Les personnes âgées développent des formes pneumoniques. La femme enceinte peut en mourir ou bien avorter. Le surmenage, la surpopulation et l'atmosphère confinée sont plus d'ordre social. Sur ce point, le concept de « foyer épidémique » est apparu en 1889-1890 aux magasins du Louvre (Guedel, 1991).

Le changement de temps, relaté dès 1890 et maintenant appelé « pic d'incidence saisonnier », est un facteur de risque toujours inexpliqué quant à ses mécanismes (rôle des facteurs environnementaux).

## Étiologie

Durant la pandémie de 1889-1890, il a été admis que la grippe était due à des agents pathogènes transmis de personne à personne (Guedel, 1991).

L'ère pasteurienne s'est centrée sur la recherche active de bactéries associées à la grippe, bénigne et surtout compliquée. De nombreux isolements

de bactéries, streptocoques, pneumocoques..., ont été réalisés. En 1892, Pfeiffer annonçait qu'il avait isolé le bacille de l'Influenza des sécrétions rhinopharyngées de grippés (actuel *Haemophilus Influenzae*). Malgré les controverses, le bacille de Pfeiffer restera l'agent étiologique de référence jusqu'en 1918.

Charles Nicolle et Charles Lebaillly (1918) démontrent la transmissibilité de la grippe au singe puis à l'homme par l'inoculation de filtrats de sécrétions bronchiques de grippés par voie nasale et conjonctivale. Ils arrivent à la notion de virus filtrant.

Les surinfections bactériennes très importantes vont justifier les mesures préventives et thérapeutiques.

Pour Shope (1958), c'est l'association du virus grippal et de l'*Haemophilus Influenzae* qui est probablement responsable de la virulence particulière de la grippe de 1918-19.

## Transmission

Les modes de transmission sont décrits en particulier en 1889-1890 et 1918 (Guedel, 1991). On distinguait alors deux types de voie de transmission : par contact homme-homme («exhalaisons», sécrétions, toux, linge...) et par «l'atmosphère» des pièces où sont les malades, les sites publics qui constituent des «foyers épidémiques» (écoles, camps, églises, usines, théâtres, cabarets, restaurants).

L'étude des mécanismes de transmission de la grippe a bénéficié des connaissances acquises sur la tuberculose étayant les notions de contamination interhumaine directe et indirecte et aérienne de proximité. Il en est ressorti des recommandations de prophylaxie non spécifique et spécifique.

## Réservoir de virus

Les virus de pandémies, présentant une coupure antigénique (*shift*), soit de l'hémagglutinine A (HA), soit de la neuramidase A (NA), soit des deux antigènes (AG), étaient supposés provenir du réservoir animal. En effet, des épidémies extensives de «grippe» avaient touché des porcs aux États-Unis en 1918. Ainsi, en 1936, Shope avait mis en relation le virus porcine SW H1N1 et les anticorps trouvés chez les humains nés avant 1926. Le virus H2N2 de la pandémie de 1957 est supposé être d'origine aviaire. De

virus H3N2 ont très rapidement perdu leur caractère « aviaire » (site de fixation aux globules rouges) et ont été isolés au cours de la deuxième vague (plus sévère).

La mise en évidence du virus Influenza A des oiseaux migrateurs (Pereira 1967) et la persistance de ces virus dans les lacs froids de Norvège (Schild, 1972 cité par Stuart-Harris, 1985) ont permis d'avancer l'hypothèse de transports de virus grippaux par ces oiseaux. La contamination des eaux et de l'environnement, des animaux domestiques et de l'homme serait à l'origine de « recombinaison » entre souches humaines et animales.

En 1976, l'épisode de grippe A/NJ/76 a illustré le passage accidentel de la souche SW H1N1 du porc à l'homme au cours d'une épidémie limitée et associée à la circulation de H3N2 (Neustadt et Fineberg, 1978).

En définitive, il est plus probable que les virus Influenza A passent de l'homme à l'animal dans lequel ils s'adaptent et subissent des variations antigéniques différentes et beaucoup moins importantes, exemple : SW H1N1 et SW H3N2.

On peut donc alors s'interroger sur la localisation des souches avant et après la pandémie (animal ou homme ?).

## **Virus d'épidémies interpandémiques**

Ces virus présentent des variations antigéniques dont le réservoir est l'homme. Ils provoquent des infections endémiques cliniquement inapparentes ou atypiques (preuve sérologique) et parfois des infections persistantes chez des bronchitiques chroniques.

Ces souches ont contribué à faire la preuve que les populations virales revêtent un caractère hétérogène. Elles ont également permis le constat de remplacement progressif d'un variant par un ou plusieurs autres, différents d'un pays à l'autre ou d'un continent à l'autre.

Même si les gripes A et B sévissent en même temps, la preuve de la co-infection par ces 2 types différents n'a jamais été apportée. La co-infection avec deux sous-types A a été observée chez l'homme et chez l'animal (échange de gènes entre souches de la même espèce animale).

## **Thérapeutique et prévention**

De nouvelles thérapeutiques ont été largement utilisées à partir de 1918-1919 se substituant aux thérapeutiques symptomatiques (saignée, purge, abcès de fixation, injection de métaux colloïdaux, révulsion locale, oxygène, tonicardiaques, alcool). Les antipyrétiques (quinine, antipyrine, aspi-



rine) ont fait leur apparition. Les antiseptiques ont été utilisés comme désinfectants pour les patients comme pour les lieux publics.

L'immunité après infection grippale avait été observée dès 1889-1890. En 1918, à Chambéry par exemple, après le passage de la première vague, la population fut peu touchée par la deuxième. La suite des expériences de Nicolle et Lebaillly avait montré qu'un individu, infecté puis guéri, était protégé contre une réinfection.

La mise en évidence des bactéries présumées responsables s'était accompagnée de celle des anticorps sériques (agglutinants) et des premiers essais de vaccins bactériens utilisant des suspensions de bactéries tuées (chaleur + acide phénique). Le vaccin anglais contenant le bacille de Pfeiffer associé aux pneumocoques et streptocoques aurait réduit nettement le taux de complications infectieuses dans l'armée (28,4 % à 2 %). Le vaccin français qui contenait aussi un mélange de ces trois espèces et des staphylocoques n'a été utilisé que de façon très limitée et à titre curatif. Des sérums humains et animaux antipneumo et streptococciques, du sang de convalescent (citraté filtré) et du sérum ont également été utilisés.

L'épidémie mondiale de 1977 due à H1N1 a démontré clairement la persistance de l'immunité après la pandémie de 1947 à 1957 puisque seuls les sujets de moins de 20 ans ont été infectés et malades. La réinfection des plus âgés a été asymptomatique.

## Information et politique de santé

Les voies de propagation de la grippe sont celles des déplacements humains : l'armée en 1918-19 a été un important vecteur de diffusion. De même, les migrations de travailleurs, les transports de vivres... participent au développement des épidémies.

Des fermetures de lieux publics, des désinfections... ont parfois été préconisées. Durant la pandémie de 1918-19, des prises de décision et d'organisation des mesures de contrôle ont été diversement réalisées selon les pays et selon qu'il s'agissait de santé militaire et de santé civile. L'information permet l'annonce et la localisation des épidémies et pandémies, la publication des méthodes de contrôle et leurs explications, ainsi que la diffusion des informations scientifiques et techniques les plus récentes aux acteurs de santé. Elle est parfois soumise à la censure (militaire et civile), à l'amplification ("effet scoop"), aux diverses "perversions" liées aux facteurs humains (rumeurs, faits et chiffres fondés ou non, souci de priorité...); elle a le souci (légitime) d'informer sans paniquer.

Les décisions sont toujours influencées par les contextes politique et éco-

des règles d'hygiène et de prévention tout à fait acceptables de nos jours et a créé localement à Lyon un corps d'aides-infirmières pris en charge par la municipalité, et qui a permis un réel contrôle de la situation (Guedel, 1991).

En Angleterre, l'échec de la politique sanitaire pendant l'épidémie de 1918-19 (Tomkins, 1992) est attribué au fait même que les professionnels de la santé publique ont fait de l'obstruction et n'ont pas fait preuve d'autocritique.

Aux États-Unis, en 1976, face à la grippe SW H1N1, la décision de vacciner toute la population a été prise suite à l'intervention de G. Ford alors qu'il était devenu clair qu'il n'y avait pas d'épidémie (Neustadt et Fineberg, 1978).

Les figures 1.1 et 1.2 présentent les données recueillies sur la mortalité au cours des épidémies de grippe depuis plus de cent ans en Angleterre et au Pays de Galles.

## En conclusion

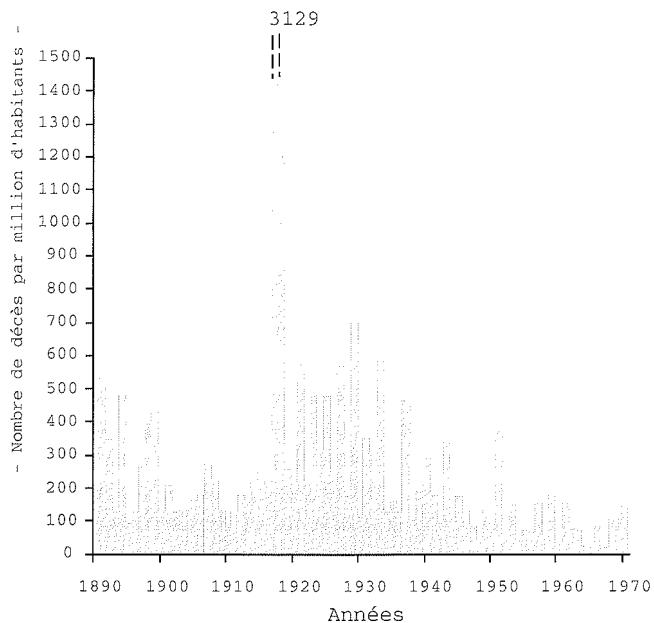
La grippe présente un tableau clinique inchangé depuis les descriptions historiques ; parmi les facteurs de risque, le niveau socio-économique n'a que peu de poids.

La variation antigénique, dérive (*drift*) ou cassure (*shift*), n'est pas systématiquement associée à une épidémie ou une pandémie. Si l'on a pu parler de remise en circulation des souches humaines responsables de pandémie, on n'a pas vu de "retour à une structure antigénique antérieure" chez les variants successifs d'une souche de pandémie (ex : H3N2).

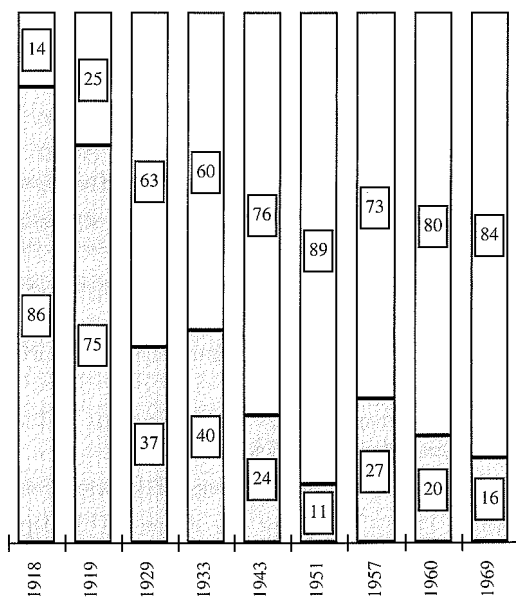
Le degré de variabilité antigénique des souches de type A sous-types H1N1 et H3N2 est différent, de même que pour la souche B, H3N2 étant de loin la souche la plus variable. La dérive antigénique des souches A H3N2 est beaucoup plus fréquente et importante chez l'homme que chez le porc. La théorie de la "recombinaison" génétique a été confirmée sur le terrain pour les souches humaines chez l'homme et pour les souches porcines chez le porc (Gourreau et coll., sous presse).

Le dogme du remplacement d'un variant par un autre est tombé à l'occasion de la survenue de A H1N1 chez l'homme en 1976-77. Il a été "émoussé" dès les années 1980 lorsqu'on a pu mettre régulièrement en évidence l'hétérogénéité antigénique puis génomique des variants en circulation, d'où les difficultés de choix des souches vaccinales.

La transmission interhumaine reste la règle et ce n'est que depuis ces dernières années que l'on a pris conscience du rôle éventuel du personnel soignant comme vecteur du virus.



**Figure 1-1 - Mortalité due à la grippe pendant la période de 1890-1970 en Angleterre et dans le Pays de Galles (par milliers d'habitants)**



SOURCE : Stuart-Harris et coll., 1985

Aux antiseptiques se sont ajoutés les antibiotiques dans le traitement et la prévention de la grippe compliquée par surinfection bactérienne (cause la plus fréquente de complication encore de nos jours). A la prévention spécifique par vaccin anti Virus Influenza pourraient s'ajouter utilement les vaccins anti-bactériens (pneumocoque, *haemophilus influenzae*). La stimulation de l'immunité non spécifique par diverses substances chimiques et cytokines est régulièrement pratiquée dans le but d'améliorer l'immunogénicité des vaccins.

Les stratégies de contrôle sont fortement marquées par le contexte politique, l'autorité des intervenants (experts scientifiques et autres) et l'influence des médias.

Les relevés systématiques de morbidité-mortalité fournissent un matériel utile pour tenter de modéliser la diffusion de la grippe (épidémies). Les modèles (en particulier probabilistes) paraissent bien décrire le phénomène épidémique, mais il ne semble pas, pour l'instant, possible d'établir un ou des modèles prédictifs d'intensité et de diffusion géographique.

#### BIBLIOGRAPHIE

AYMARD M. The epidemiology of the influenza A H1N1, Symposium « current topics and prospects in influenza », Valladolid, 6-10 septembre 1983. *Proceedings Microbiologia*, II, 133-140, 1983

DAVENDPORT FM, HENNESSY AV, FRANCIS T. Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus. *J Exp Med*. 1953. **98**. 641.

FRANCIS T. A new type of virus from epidemic influenza. *Science*. 1940. **92**. 405.

GOURREAU JM, KAISER C, VALETTE M, DOUGLAS AR, AYMARD M, Isolation of two H1N2 influenza viruses from swines in France. *Arch Virol* (sous presse)

GUEDEL N. *L'épidémie de grippe « espagnole » 1918-19 et ses répercussions dans la ville de Lyon*. Thèse Médecine, Lyon, n°154, 1991

HILDRETH ML. Contemporary Concepts of Aetiology. Therapy and Prevention. *The Soc. for Soc History of Medecine*. 1991. 277-294.

HIRST JK. The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos effected with influenza virus. *Science*. 1941. **94**. 22.

HIRST JK. The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination. *J Exp Med*. 1942. **75**. 47.

KILBOURNE ED. *The Influenza Viruses and Influenza*. Ed. Acad-Press, New York, 1975

NEUSTADT RE, FINEBERG HV. « *The Swine Flu Affair* ». US Department of Health. Education and Welfare publ., 1978

NICOLLE C, LEBAILLY C. Quelques notions sur le virus de la grippe. *CR Acad. Sci.*, 607-610, séance du 21 oct. 1918

PARSONS HF. *Report of the influenza epidemic, 1889-1890*. Local Government Board Report, HMSO, London, 1891

PARSONS HF. *Further report on papers on epidemic influenza, 1889-1892*. Local Government Board, HMSO, London, 1893

PEREIRA HG, TUMOVA B, WEBSTER RG. Antigenic relationships between influenza A viruses of human and avian origins. *Nature* (London). 1967. **215**. 982.

SHOPE RE. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med*, 1936. **63**. 669.

SHOPE RE. Influenza : history, epidemiology and speculation. *Public Health Rep*, 1958. **73**. 165-178.

STUART-HARRIS H, SCHILD GC, OXFORD JS. *Influenza : the viruses and the diseases*. 2<sup>nd</sup> Edition, Edward Arnold, 1985

TOMKINS SM. The failure of expertise : Public Health policy in Britain during the 1918-1919 influenza epidemic. *Soc Hist Med*. 1992. 435-454.