

Les effets à long terme de la grippe espagnole de 1918 : une sélection différentielle selon le sexe

Michel GARENNE

Institut de Recherche pour le Développement (IRD) et Institut Pasteur.

Andrew NOYMER

University of California, Berkeley USA.

L'épidémie de grippe de 1918 (la grippe espagnole) a affecté pratiquement tous les pays du monde, à quelques rares exceptions près comme les îles de Sainte-Hélène et des Samoa américaines (Crosby, 1989 ; Kilbourne, 1987 ; Patterson and Pyle, 1983 ; Pyle, 1986 ; Collier, 1974 ; Thompson and Thompson, 1933). Elle est restée dans la mémoire collective car elle a causé en quelques mois la mort prématurée de millions de jeunes adultes. Diverses estimations de la mortalité ont été publiées et les chiffres les plus fiables semblent être ceux de Crosby : 21 millions de décès dans le monde, dont 549 000 aux États-Unis.

Cette épidémie était due à un germe atypique, vu une seule fois en quatre siècles de présence de la grippe et sa mortalité fut considérablement supérieure à toute autre épidémie connue due au virus de l'influenza. De plus, son tropisme pour les jeunes adultes et tout particulièrement pour les jeunes hommes en fait une nouvelle exception si on la compare aux autres épidémies de grippe, qui affectent d'ordinaire surtout les personnes âgées et dans une moindre mesure les jeunes enfants. Malgré une abondante bibliographie et de nombreux colloques qui lui ont été consacrés, cette épidémie réserve encore bien des mystères et des zones d'ombre, notamment sa mortalité atypique.

De plus, peu de recherches ont porté sur ses effets à long terme. Un effet de cohorte a déjà été noté, mais son analyse est restée incomplète ((Willmoth et al. 1990). Le but de cette communication est de montrer les effets à long terme de l'épidémie aux États-Unis, sur la mortalité par âge, sexe et cause.

1. Données et méthodes

Les données utilisées pour cette étude sont celles de l'état civil des États-Unis, (US-DHEW, 1956 ; CDC, 1973, Grove et Hetzel, 1968). Certaines données sont maintenant disponibles sur support informatique, et les autres ont été entrées par les auteurs à partir des publications originales : séries des espérances de vie, des taux de mortalité par âge, et des taux standardisés par cause de décès. Les taux standardisés de mortalité sont étroitement liés à l'espérance de vie, le coefficient de corrélation étant de 0.988 sur la période considérée (1900-1953). Le principal avantage d'utiliser des taux standardisés est de permettre la décomposition selon les causes de décès, comme cela est recommandé par certains auteurs (Preston, 1976).

La couverture géographique de l'état civil n'était pas encore complète en 1918 aux États-Unis. L'enregistrement ne couvrait que 11 états en 1900, 32 états et 18 villes en 1918 et ne couvrit l'ensemble du pays qu'en 1933. Tous les calculs réalisés pour cette étude portent sur les états couverts, qui varient donc au cours de la période, et représentent environ 80% de la population en 1918. Cette variabilité dans la couverture géographique ne devrait pas avoir d'effet notable sur l'analyse car la grippe espagnole a frappé uniformément l'ensemble des États-Unis. Ce plus, les tendances de mortalité pour diverses causes de décès, autres que celles qui sont liées à la grippe, sont les mêmes avant et après l'épidémie (rougeole, coqueluche, diphtérie, syphilis, poliomyélite, cancers, diabète, ulcère, rhumatisme articulaire aigu, morts violentes, etc.)

Les documents publiés présentent les taux standardisés de décès selon 27 causes groupées : Accidents, sauf les accidents de la route ; Néphrite aiguë et néphrose ; Poliomyélite aiguë ; Néphrite chronique et autre sclérose rénale ; Diabète ; Diphtérie ; Maladies cardiovasculaires ; Dysenteries ; Entérocologie et Gastrites, sauf la diarrhée du nouveau-né ; Athérosclérose ; Homicide ; Hypertension ; Influenza et pneumonie, sauf la pneumonie du nouveau-né ; Maladies rénales ; Cancers ; Rougeole ; Infections à méningocoque ; Rhumatismes ; Suicide ; Syphilis ; Tuberculose : Typhoïde ; Ulcères ; Lésions du système nerveux central ; Coqueluche ; Autres et inconnu.

L'argument principal de cette étude a trait aux tendances de la mortalité avant et après 1918. Les tendances ont été analysées au moyen d'un modèle linéaire pour l'espérance de vie, et d'un modèle log-linéaire pour les taux de mortalité.

2. Résultats

2.1. Les tendances de l'espérance de vie

Aux États-Unis, l'année 1918 se caractérise par une augmentation considérable de la mortalité, qui a été bien documentée. Par rapport à la moyenne des années précédentes (1913-1917), l'espérance de vie a chuté de 13,6 ans (de 52,9 à 39,3 ans), ce qui correspond à l'effet cumulé de 45 ans de changements de mortalité (tableau 1). L'effet est encore plus fort si on considère que l'espérance de vie était en augmentation, estimée à 3 ans par décennie depuis 1900. La chute de l'espérance de vie est plus forte chez les hommes (-14,0 ans) que chez les femmes (-13,2 ans), toutes ces différences étant très largement significatives. Mais la récupération fut très rapide, et dès 1920 l'espérance de vie était de retour à la normale (54,4 ans), soit pratiquement exactement la valeur attendue des tendances précédentes. Plus surprenant encore, l'espérance de vie au cours des 5 années suivantes (1921-1925) était nettement plus élevée que la tendance précédente (59,3 ans observé contre 54,3 ans attendu), et tout particulièrement pour les hommes (58,0 ans contre 52,4 ans). Cet effet a perduré au cours des 10 années suivantes (1926-1935), mais avec une plus faible intensité.

TABLEAU 1 : TENDANCES DE L'ESPÉRANCE DE VIE AUX ÉTATS-UNIS

Sexe	Valeurs observées (en années) Selon la période					Comparaison des valeurs observées et attendues des tendances précédentes	
	1913-1917	Épidémie 1918	1919-1920	1921-1925	1926-1935	Écart 1921-1925 (obs-att)	Écart 1926-1935 (obs-att)
Ensemble	52,9	39,3	54,4	59,3	60,1	+4,0	+2,5
Masculin	50,6	36,6	53,6	58,0	58,5	+5,6	+4,3
Féminin	55,4	42,2	55,3	60,7	61,8	+2,4	+0,7
Différence (F-M)	4,8	5,6	1,8	2,6	3,2	-3,2	-3,7

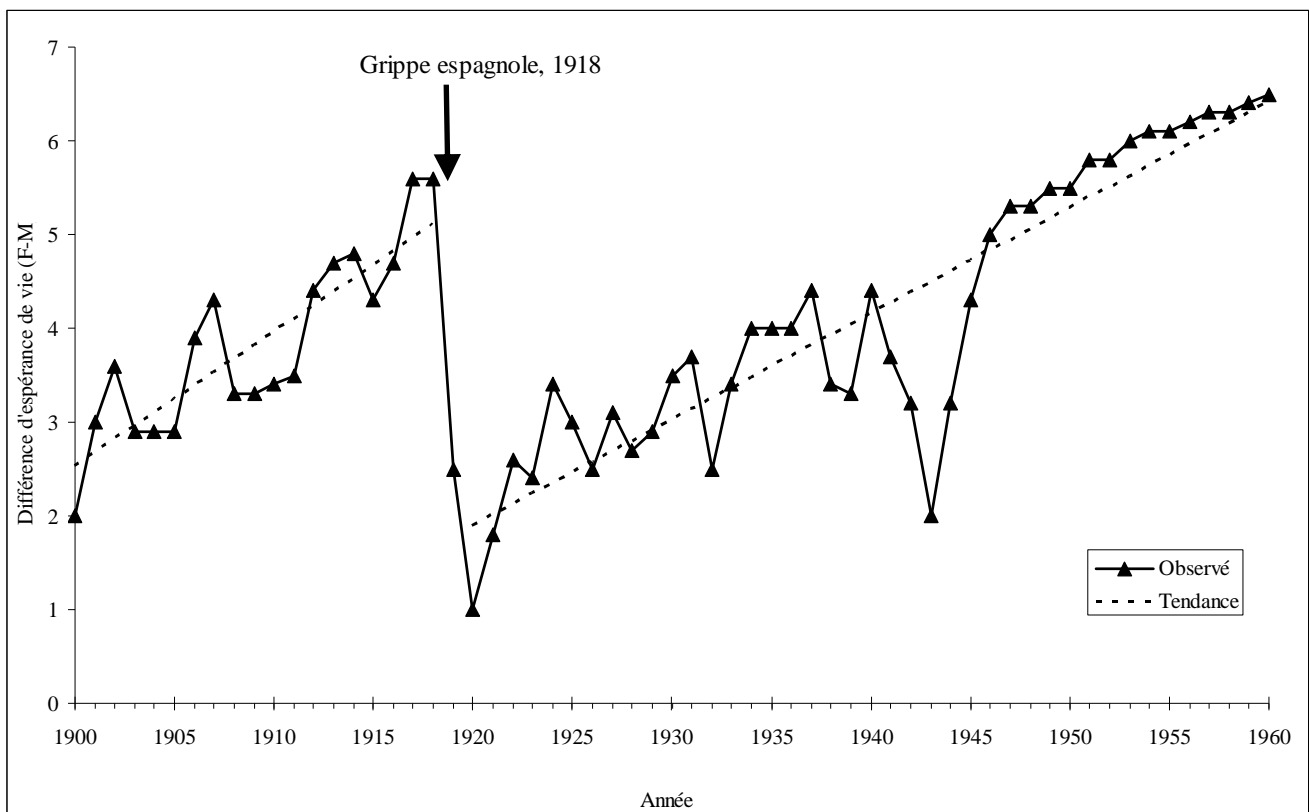
Source des données : Linder & Grove, 1943.

De plus, en 1918, l'écart d'espérance de vie entre hommes et femmes (1,8 ans) a considérablement diminué par rapport aux valeurs antérieures (5,3 ans).

Pour trouver un si faible écart, il faut remonter plus de 25 ans en arrière, car cet écart était en forte augmentation depuis la fin du XIX^{ème} siècle. Plus frappant encore est le changement de

la relation entre les espérances de vie masculine et féminine après 1918 (figure 1). En effet, aux États-Unis, comme dans les pays européens, au début de la transition sanitaire l'espérance de vie des femmes augmente plus vite que celle des hommes : l'écart est de 2,0 ans en 1900 et 5,6 ans en 1917, soit une augmentation de 0,143 année par année de calendrier. Mais en 1919, cet écart a été réduit à 1,0 an seulement, puis s'est à nouveau creusé au cours des années suivantes, assez parallèlement aux tendances d'avant 1918, soit une pente de 0,135 an par année entre 1920 et 1937, mais à un niveau nettement plus faible, soit 3,5 ans de moins qu'avant 1918. Cet écart est le produit d'une mortalité beaucoup plus faible chez les hommes (+4,4 ans d'espérance de vie par rapport aux tendances de 1900-1917) que chez les femmes (+0,8 ans respectivement). L'effet à long terme de la grippe espagnole a donc été très fort, et ces observations indiquent que la grippe espagnole a eu un effet positif et à long terme sur l'espérance de vie, et plus fort chez les hommes que chez les femmes. C'est le changement très soudain et très abrupt dans la tendance de la différence entre espérance de vie féminine et masculine qui est la meilleure preuve démographique de l'effet de la grippe espagnole. Nous allons le montrer plus précisément par l'analyse des causes de décès.

FIGURE 1 : TENDANCES DE LA DIFFÉRENCE ENTRE LES ESPÉRANCES DE VIE MASCULINE ET FÉMININE, ÉTATS-UNIS, 1900-1960.



2.2. Les causes de décès impliquées

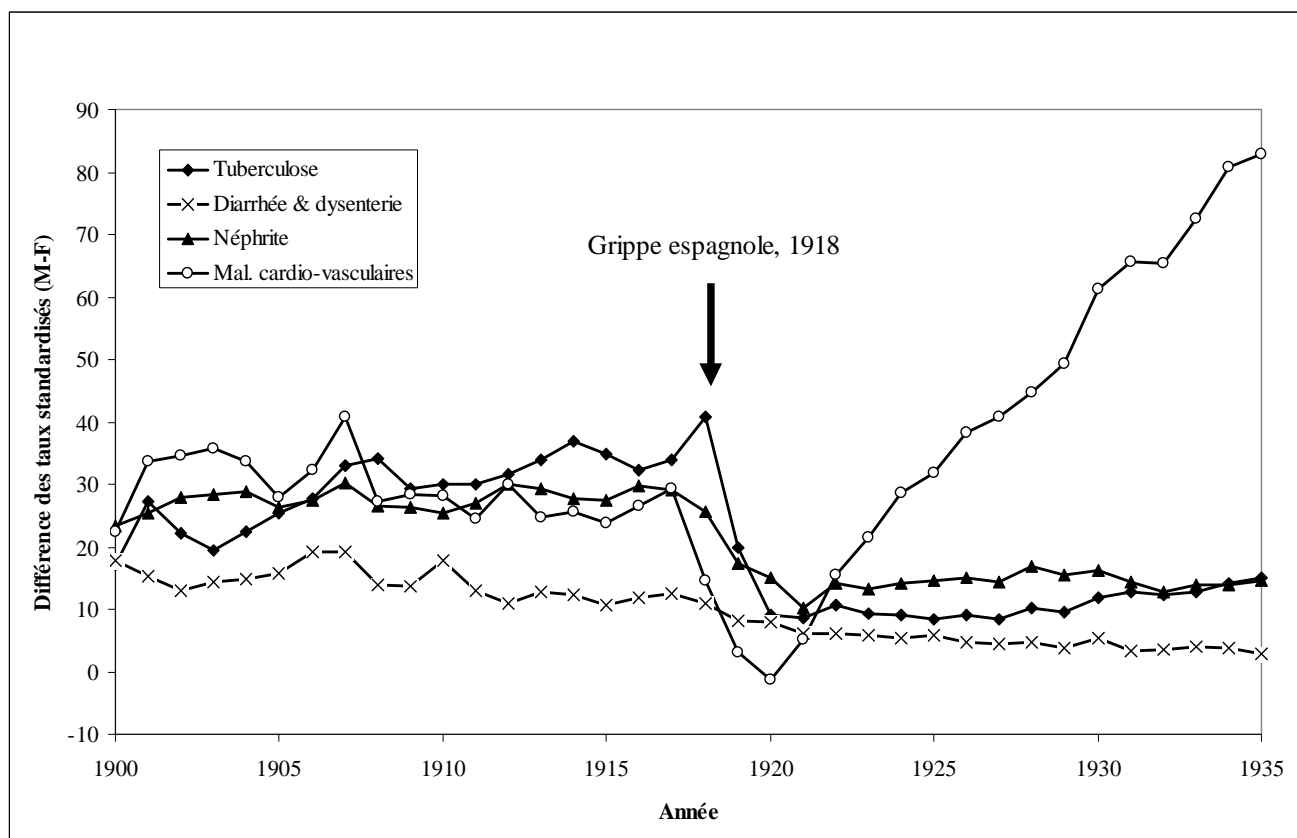
Au cours de l'épidémie, le taux standardisé par âge, toutes causes confondues, augmente de 33%, soit une amplitude cinq fois plus grande que les fluctuations annuelles au cours de la période 1900-1917, elles aussi dues à des épidémies.

Pratiquement toute l'augmentation de la mortalité en 1918 peut être attribuée à l'augmentation de la mortalité par influenza et pneumonie (97,5%), plus un peu à celle de la tuberculose (2,1%). Pour les états couverts par l'état civil, ceci correspond à 366.000 décès, pour l'essentiel des jeunes adultes des deux sexes. Au cours de l'année 1918, la surmortalité masculine (+34%) est un peu plus forte que la surmortalité féminine (+32%). En nombre

absolu de décès, la majorité de l'excédent de mortalité est constituée de jeunes adultes de 15-49 ans (78%), et parmi eux une majorité d'hommes (54%), alors que, au cours des années précédentes (1913-1917) la proportion de décès par grippe dans le groupe d'âge 15-49 ans n'était que de 15%, avec une minorité d'hommes (49%).

L'effet de sélection différentielle se retrouve dans les tendances des causes de décès. Les causes pour lesquelles les tendances changent fortement sont les suivantes: la tuberculose, la néphrite chronique, les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, les entérites et autres maladies diarrhéiques (figure 2). Par contre, on n'observe pas de changement de tendances pour les autres causes de décès. L'effet sur la mortalité par cause est visible au cours des 15 années suivant l'épidémie (1920-1935).

FIGURE 2 : TENDANCES DE LA DIFFÉRENCE ENTRE LES TAUX DE MORTALITÉ STANDARDISÉS MASCULINS ET FÉMININS, SELON LA CAUSE DE DÉCÈS, ÉTATS-UNIS 1900-1935.



L'effet de l'épidémie de 1918 sur un groupe sélectif de causes indique un effet de sélection, de type « effet moisson » (*harvesting effect*). Les personnes ayant certaines maladies chroniques, en particulier la tuberculose et certaines maladies cardio-vasculaires, sont décédées en plus grand nombre au cours de l'épidémie, et la plus part de ceux-ci étaient de jeunes adultes. En conséquence, ils n'étaient plus présents quelques années plus tard, aux âges où ils auraient dû décéder, si la grippe espagnole n'avait pas frappé.

Ici encore, les différences entre hommes et femmes illustrent bien le propos. En excluant les morts violentes, cet écart peut être décomposé selon le groupe de causes (tableau 2).

TABLEAU 2 : VALEURS ABSOLUES ET CONTRIBUTIONS RELATIVES DES CAUSES DE DÉCÈS À L'ÉCART ENTRE VALEURS OBSERVÉES ET ATTENDUES DES TAUX DE MORTALITÉ STANDARDISÉS, ÉTATS-UNIS.

	1913-1917	1918-1919	1920-1925	1926-1935
<i>- Valeurs absolues des taux standardisés, pour 100,000</i>				
Observé, hommes	1447	1641	1270	1232
Observé, femmes	1318	1487	1209	1091
Différence: femmes – hommes	128	154	62	142
Différence attendue des tendances précédentes (1900-1917)	129	136	144	161
Écart entre observé et attendu	-	+18	-83	-20
<i>- Contribution relative des causes of décès à l'écart entre observé et attendu (pourcent):</i>				
Tuberculose			39,0%	52,0%
Néphrite			19,7%	23,2%
Influenza, Pneumonie			16,2%	17,9%
Maladies cardio-vasculaires			8,5%	-
Maladies diarrhéiques			5,0%	5,6%
Autres et inconnu			11,7%	1,4%
Total (causes naturelles)			100,0%	100,0%

Source des données : Linder & Grove. 1943.

Ce sont les mêmes causes responsables de la baisse de la mortalité qui expliquent les changements de l'écart entre les sexes. La contribution la plus forte vient de la tuberculose, suivie des néphrites, des maladies cardio-vasculaires, des entérites, et dans une faible mesure du groupe influenza et pneumonie. L'effet des maladies cardio-vasculaires est de courte durée, et visible entre 1920 et 1925. Ceux de la tuberculose, de la néphrite, de l'entérite et du groupe influenza-pneumonie sont plus longs, et visibles jusqu'en 1935.

3. Discussion

La première observation de cette étude est l'effet à long terme sur la mortalité d'une épidémie de maladie aiguë, c'est-à-dire un effet de cohorte. Un tel effet a rarement été documenté, la théorie la plus fréquente étant que lors d'une infection aiguë, soit l'individu décède soit il récupère totalement. D'autres effets de cohorte ont été documentés dans la littérature, mais en général comme effet positif d'une intervention de santé publique - par exemple, l'effet de l'installation de l'eau potable et de l'assainissement en France (Preston et van de Walle, 1978). On a aussi invoqué l'hypothèse de la fragilité différentielle de certains groupes, par exemple pour expliquer l'intersection des courbes de mortalité par âge entre les noirs et les blancs des États-Unis (Nam, 1995). Mais ici, nous montrons un effet à long terme, sur une quinzaine d'années, suite à une épidémie majeure qui ne dura à peine plus d'un an.

Un autre résultat de cette analyse est « l'effet moisson ». Contrairement aux anticipations, l'effet à long terme de la grippe espagnole n'a pas été d'augmenter, mais bien de réduire la mortalité subséquente des cohortes qui y ont été exposées, dès que la période épidémique fut dépassée. Nous utilisons le terme « effet moisson » pour désigner ce phénomène, par analogie avec la littérature sur la santé animale (Basson et Fogarty, 1997). Ce terme a aussi été utilisé récemment pour désigner l'effet induit des pics de pollution sur la santé humaine (Schwartz, 2001). L'effet moisson indique que les personnes les plus susceptibles au virus de l'influenza et à certaines maladies (tuberculose, maladies cardio-vasculaires et néphrites) furent

sélectionnées par le virus, ce qui laissa à terme un groupe de personnes ayant une plus faible mortalité dans la population. Il s'agit donc d'un effet de sélection sur une population hétérogène. Pour observer ce phénomène, deux conditions étaient requises : 1) l'effectif devait être suffisant, c'est-à-dire que la mortalité devait être suffisamment forte pour que l'effet induit soit visible ; 2) l'âge cible du virus devait être faible, car si l'épidémie avait frappé les personnes âgées, comme le font d'habitude les épidémies de grippe, cet effet aurait été noyé dans la forte mortalité de celles-ci, et l'effet sur l'espérance de vie aurait été indécélable. Un effet similaire a d'ailleurs été documenté, mais sur des périodes courtes de quelques semaines. Ainsi, en utilisant les données de l'état civil américain au cours de la période 1962-1966, Rogot et al. (1976) ont montré une corrélation négative entre les épidémies de grippe et la mortalité au cours des 90 à 180 jours suivant l'épidémie. Cependant, la même observation n'a pas pu être répétée en Hollande (Mackenbach et al. 1992).

Une autre observation importante de cette analyse est le nombre limité de causes de décès pour lesquelles l'effet moisson était visible : la tuberculose, la néphrite et les maladies cardiovasculaires. De nombreuses observations d'interaction entre l'influenza et les deux dernières causes ont déjà été rapportées, à la fois chez l'homme et chez la souris. Ces interactions peuvent d'ailleurs aller dans les deux sens : les personnes ayant des maladies chroniques, telles que le rhumatisme articulaire aigu, ont une forte mortalité due à la grippe, ce qui va dans le sens de l'effet moisson. Réciproquement, une des complications de la grippe, outre la pneumonie bactérienne, est la néphrite. Le modèle de la grippe a d'ailleurs été présenté comme un des meilleurs modèles de co-infection entre virus et bactérie (Floret, 1997). Deux germes sont particulièrement létaux en cas d'infection par le virus de l'influenza : le streptocoque et le staphylocoque, qui sont aussi des causes majeures de néphrite, de myocardite, et de péricardite (Betts et Douglas, 1990 ; Scheibauer et al. 1992). Même dans des épidémies assez récentes aux États-Unis, celles du Tennessee en 1974-1993, les femmes de 15-64 ans ayant une maladie chronique des poumons, du cœur ou des reins, avaient de plus fort risques d'hospitalisation et de décès (Neuzil et al., 1999). La consistance de nos observations avec des observations cliniques plus récentes vient renforcer la valeur de notre analyse sur les causes de décès au cours de la première partie du XX^{ème} siècle.

L'interaction entre la tuberculose et la grippe est moins bien documentée. Elle est mentionnée brièvement dans d'anciens ouvrages de référence, même avant la grippe espagnole (Anders & Boston, 1911). Une étude sur modèle animal a aussi montré une interaction entre *Mycobacterium tuberculosis* et *Influenza virus* (Volkert et al. 1947). Une étude, aussi conduite chez la souris, montre qu'un déficit de l'immunité cellulaire augmente à la fois la mortalité de la tuberculose et celle de la grippe (Kontrat'eva et al. 1992). Ces études mériteraient d'être reprises, car au niveau démographique, l'interaction entre tuberculose et influenza était de loin la plus forte et celle qui avait le plus d'implications à long terme.

Le dernier point à noter dans cette étude est la forte différence entre les sexes. Il s'agit là du résultat le plus frappant et le plus intrigant. Cet effet était particulièrement fort pour toutes les causes réunies, et produisant une différence de 3,5 ans entre les espérances de vie, ce qui est considérable. De nombreuses infections produisent des effets différents chez l'homme et la femme, comme dans les modèles animaux chez le male et la femelle (Garenne et Lafon, 1998). Les cas de surmortalité féminine pour certaines maladies infectieuses sont souvent plus forts chez les jeunes adultes, et on y retrouve les mêmes germes : l'influenza, la tuberculose, et le streptocoque. Une hypothèse serait que la surmortalité féminine provient d'un déséquilibre de la réponse immunitaire de type Th2, qui peut devenir délétère quand elle est trop forte (Garenne et Lafon, 1998). On pourrait donc faire l'hypothèse que le virus de l'influenza de 1918 a aussi affecté l'équilibre Th1 / Th2, et a induit une surmortalité chez les personnes plus susceptibles à certaines maladies régulées par ces paramètres. D'ailleurs, un modèle murin montre que les réponses de type Th2 non seulement ne protègent pas contre l'infection par le

virus de l'influenza, mais au contraire peuvent induire une augmentation de l'effet délétère (Graham et al. 1994). Cependant, si cela avait été la seule cause, on aurait dû observer une plus forte mortalité et un plus fort effet moisson chez les femmes, ce qui n'est pas le cas.

Pour expliquer la surmortalité masculine, il faudra donc rechercher d'autres facteurs. Une possibilité est l'effet du tabac, car on a montré que l'exposition à la fumée de cigarette augmente le risque de mortalité par influenza, même chez la souris (Finklea et al., 1990). L'industrie de la cigarette s'est développée à partir de 1883 (Anonyme, 1996), et fumer la cigarette est devenue très fréquent chez les hommes vers 1910. Cette pratique était alors fortement concentrée chez les jeunes hommes, alors qu'elle n'a atteint les femmes qu'après la première guerre mondiale. En 1918, de nombreux jeunes hommes fumaient donc depuis plusieurs années et ont pu être de ce fait particulièrement susceptibles au virus de la grippe espagnole, et en particulier beaucoup plus que les femmes. D'autres auteurs ont aussi spéculé sur une relation avec le plus fort volume cardiaque chez l'homme (Stevens, 1981), mais ces théories restent à explorer.

Nous avons présenté ici les données américaines, qui sont disponibles et présentent l'avantage de séparer la mortalité civile des décès militaires, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays touchés par la guerre. Une brève analyse des séries de la Suède et de Nouvelle-Zélande montrent aussi des effets similaires, qui restent à explorer. Même en France, on peut noter aussi un changement dans les tendances de l'écart entre espérance de vie masculine et féminine au moment de 1918, mais les données par cause manquent pour cette période.

L'intérêt pour le virus de la grippe espagnole ne s'est pas éteint près d'un siècle après. On a même essayé, avec succès, de recouvrer le virus à partir des corps de personnes décédées, conservées dans le permafrost d'Alaska (Taubenberger, 1997). Une meilleure connaissance du virus pourrait permettre d'améliorer les connaissances sur la pathogénicité du virus de 1918. Il serait en particulier très intéressant de pouvoir étudier son interaction avec les maladies identifiées dans cette étude, ainsi qu'avec les nombreux effets délétères de la fumée de tabac.

BIBLIOGRAPHIQUE

- ANDERS JM., BOSTON LN., Influenza. In : *A textbook of medical diagnosis*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1911: 747-751.
- Anonyme. *Encyclopaedia Britannica*. Article « Cigarettes ». 1996.
- BASSON M., FOGARTY MJ., Harvesting in discrete-time predator-prey systems. *Mathematical Biosciences* 1997; 141(1) : 41-74.
- BETTS RF., DOUGLAS RG., Influenza virus. In : Mandel, Douglas and Bennett. *Principles and practice of infectious diseases* (1990). Chapter 142 : 1306-1325.
- Centers for Disease Control. *Influenza-Respiratory Disease Surveillance Report No. 88*. US Department of Health Education and Welfare, Public Health Service, 1973.
- COLLIER R., *The plague of the Spanish Lady: the influenza pandemic of 1918-1919*. London, Macmillan, 1974
- CROSBY AW., *America's forgotten pandemic : the influenza of 1918*. Cambridge University Press, 1989.
- FINKLEA JF., SANDIFFER SH., SMITH DD., Cigarette smoking and epidemic influenza. *Am J. Epidemiol*, 1969 ; 90 : 390-399.
- FLORET D., Co-infections virus-bactéries. *Arch Pédiatr* 1997 ; 4:1119-1124.

- GARENNE M., LAFON M., Sexist diseases. *Perspectives in Biology and Medicine*, 1998 ; 41(1)176-189.
- GRAHAM MB., BRACIALE VL., BRACIALE TJ., Influenza virus specific CD4+ T Helper Type 2 T-Lymphocytes do not promote recovery from experimental virus infection. *J Exp Med*, 180, October 1994 :1273-1282.
- GROVE and HETZEL, *Vital Statistics Rates in the USA, 1940-1960*. NCHS, 1968.
- KILBOURNE ED., *Influenza*. New York, Plenum Medical Book, 1987.
- KONDRAT'eva TK., MIKHEeva NV., FONTALIN LN., CHERNIAKHOVSKAIA Iiu, Apt AS, MIRCHINK EP., AVDIENLO VG., Experimental influenzal and tuberculosis infections under conditions of specific and non specific immunosuppression [in Russian]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 1992 ; (7-8) : 48-51.
- MACKENBACH JP., KUNST AE., LOOMAN CWN., Seasonal variation in mortality in the Netherlands. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1992 ; 46 : 261-265.
- NAM CJ., Another look at mortality cross-overs. *Social Biology*, 1995 ; 42(1-2) : 133-142.
- NEUZIL KM., REED GW., MITCHEL EF., et al. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-age women. *JAMA* 1999 ; 281(10) : 901-907.
- PATTERSON KD., PYLE GE., The diffusion of influenza in sub-Saharan Africa. *Social Science and Medicine*, 17 (1983) : 1302-
- PRESTON SH., *Mortality pattern in national populations*. New York, Academic Press, 1976.
- PRESTON SH., VAN DE WALLE E., Urban French mortality in the nineteenth century. *Population Studies*, 32 (2), July 1978 : 275-297.
- PYLE GF., *The diffusion of Influenza : patterns and paradigms*. Totowa, NJ, Rwooman and Littlefield, 1986.
- ROGOT E., FABSITZ R., FEINLEIB M., Daily variation in USA mortality. *American Journal of Epidemiology*, 1976 ; 103(2) : 198-211.
- SCHLEIBAUER H., REINACHER M., TASHIRO M., ROTT R., Interactions between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia. *J Infec Dis*, 1992 ; 166(4) : 783-791.
- SCHWARTZ J., Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions ? *Epidemiology*, 2001 ; 12(1) : 55-61.
- STEVENS KM., The pathophysiology of influenzal pneumonia in 1918. *Perspectives in Biology and Medicine*, 1981 ; (3) : 115-125.
- TAUBENBERGER JK. et al.. *Science*. 275 : 1793-1796 (1997).
- THOMPSON D., THOMPSON R., *Influenza*. Ann Pickett-Thomas Res Lab. 1933 ; 9 : 4.
- US Department of Health, Education, and Welfare / Public Health Service / National Office of Vital Statistics. Death rates by age, race, and sex, United States, 1900-1953. *Vital Statistics - Special Reports*. Vol. 43, No 1-31, October 1956.
- VOLKERT M., PIERCE C., HORSFALL FL., DUBOS RJ., The enhancing effect of concurrent infection with pneumotropic viruses on pulmonary tuberculosis in mice. *J Exp Med*, 1947 ; 86 : 203-214
- WILLMOTH J., VALLIN J., CASELLI G., When does a cohort's mortality differ from what we might expect ? *Population* (English selection), 1990, 2 : 93-125.

Remerciements

Cette étude a été financée par une subvention, de la fondation Rockefeller (No HS-9810) et par le CEPED, Paris.