



HAL
open science

Modélisation de la transmission horizontale d'un agent pathogène : hypothèses biologiques liées au choix de la fonction et influence sur les résultats simulés

Thierry Hoch, Christine Fourichon, Henri H. Seegers

► **To cite this version:**

Thierry Hoch, Christine Fourichon, Henri H. Seegers. Modélisation de la transmission horizontale d'un agent pathogène : hypothèses biologiques liées au choix de la fonction et influence sur les résultats simulés. *Epidémiologie et Santé Animale*, 2005, 47, pp.103-111. hal-02669784

HAL Id: hal-02669784

<https://hal.inrae.fr/hal-02669784>

Submitted on 31 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MODELISATION DE LA TRANSMISSION HORIZONTALE D'UN AGENT PATHOGENE :

Hypothèses biologiques liées au choix de la fonction et influence sur les résultats simulés*

Thierry Hoch ¹, Christine Fourichon ¹ et Henri Seegers ¹

RESUME : La transmission horizontale d'un agent pathogène constitue un processus essentiel dans la propagation de cet agent dans un troupeau et joue un rôle important dans la dynamique des modèles épidémiologiques. Cet article vise à tester l'influence de différentes formulations mathématiques de la fonction de transmission, rencontrées dans la littérature, sur les résultats d'un modèle classique de type SIR. Les simulations mettent en évidence de fortes différences de comportement dans des modèles, utilisant chacun une fonction différente, lorsque la taille de la population varie. Elles montrent également que deux grands types de fonction de transmission peuvent être distingués : densité- et fréquence-dépendance. Le choix de la fonction de transmission doit s'appuyer sur des connaissances de la biologie du couple agent-hôte modélisé et/ou sur des données expérimentales.

Mots-clés : Fonction de transmission, modèle SIR, densité-dépendance, fréquence-dépendance.

SUMMARY : The horizontal transmission of a pathogen represents a major process when studying the spread of this pathogen in a herd and plays an important role in the dynamics of epidemiological models. This paper aims at testing the influence of different mathematical formulations encountered in the literature for the transmission function on the results of a classical SIR type model. Simulations underline that great differences in the behaviour of the models, each of these using a different transmission function, appear when the population size varies. They also show that two main types of transmission function may be distinguished: density- and frequency-dependence. The choice of the transmission function must be based on the knowledge of the biology of the modelled pathogen-host couple and/or on experimental data.

Keywords: Transmission function, SIR model, density-dependence, frequency-dependence.



I - INTRODUCTION

La modélisation prend une place de plus en plus importante dans les études épidémiologiques. L'outil de modélisation permet notamment de synthétiser les processus en jeu et de simuler différents scénarios de contrôle d'une maladie. Les modèles mathématiques appliqués à la diffusion d'un agent pathogène font appel à un

terme décrivant la transmission horizontale de cet agent entre les individus d'une même population. Ce terme joue un rôle central dans la simulation de la dynamique des épidémies. Comme l'écrivent Begon *et al.* [2002], la transmission est la force motrice de la dynamique de toute maladie infectieuse.

* Texte de la conférence présentée à la journée AEEMA, 20 mai 2005

¹ UMR ENV Nantes – INRA Gestion de la santé animale, Atlanpole Chantrerie, BP 40706, 44307 Nantes Cedex 03, France, hoch@vet-nantes.fr

Des travaux existent, qui visent à recenser et étudier différentes fonctions de transmission utilisées par ailleurs dans la littérature [de Jong *et al.*, 1995 ; McCallum *et al.*, 2001 ; Begon *et al.*, 2002]. Cependant, on ne rencontre pas dans la bibliographie d'études détaillant l'influence de la fonction de transmission

employée sur le résultat global d'un modèle, soit la sensibilité d'un modèle à cette fonction. Cet article vise à étudier l'effet de différentes formulations du taux de transmission rencontrées dans la littérature par la simulation de modèles déterministes simples.

II - DEFINITION ET FORMALISATION DE LA FONCTION DE TRANSMISSION HORIZONTALE

1. DEFINITION

La transmission horizontale se définit comme la propagation d'un agent pathogène entre individus après la naissance, dans le cas présent au sein d'un même troupeau. Dans le cas présent, nous considérerons la transmission s'opérant par contact direct.

Les formalisations employées dans le cas des modèles déterministes en temps continu seront plus particulièrement considérées ici. Ces modèles, qui simulent une situation moyenne pour la diffusion d'un agent pathogène, furent les premiers développés et la littérature sur le sujet est abondante.

Considérons un système constitué par le nombre d'individus Sensibles (S) et Infectieux (I). D'après Begon *et al.* [2002], si on se focalise sur les termes d'interaction entre S et I , l'équation définissant la transmission horizontale d'un agent pathogène prend la forme suivante :

$$\frac{dI}{dt} = Scp\eta \quad (1)$$

Le nombre de nouveaux infectés par unité de temps $\left(\frac{dI}{dt}\right)$ dépend donc du nombre de sensibles (S) et de ce que l'on appelle communément la force d'infection. Cette dernière est le produit de trois termes : (i) c est le taux de contact (en t^{-1}) pour un individu sensible (ii) p correspond à la probabilité que ce contact se fasse avec un individu infectieux (iii) η représente la probabilité de succès de la transmission. En règle générale, η est supposée constante pour une combinaison hôte-agent pathogène donnée. Habituellement, p est estimée par le rapport I/N (ou prévalence), N étant le nombre total d'individus. Les différents termes de transmission rencontrés, et de force d'infection associée, se distinguent donc par le taux de contact c .

2. FORMULATIONS EMPLOYEES POUR DIFFERENTES FONCTIONS

2.1. MODELES DENSITE-DEPENDANT ET FREQUENCE-DEPENDANT

2.1.1. Formalisation mathématique

Classiquement, et fréquemment, il est considéré que le taux de contact augmente linéairement avec la densité de la population, soit $c = \kappa N/A$, A correspondant à l'aire occupée par la population étudiée. En posant $\beta = \kappa\eta$, il vient :

$$\frac{dI}{dt} = \beta S \frac{I}{A} \quad (2)$$

En élevage, on considère généralement que l'aire occupée par les animaux est constante, ce qui revient à une formule du type βSI .

Un autre possibilité est de considérer le taux de contact constant, soit $c = r$, et donc indépendant de la densité de la population. Si $\beta' = r\eta$, l'équation devient alors :

$$\frac{dI}{dt} = \beta' S \frac{I}{N} \quad (3)$$

Les équations (2) et (3) représentent respectivement les fonctions densité-dépendante et fréquence-dépendante. Concernant cette dernière, le terme « fréquence-dépendance » est le plus fréquemment employé dans la littérature, bien que les termes « prévalence-dépendance » ou « mélange proportionné » se rencontrent également.

2.1.2. Signification biologique des fonctions densité- et fréquence-dépendantes

Comme démontré précédemment, la différence entre les deux fonctions réside principalement dans la formulation différente du taux de contact. Dans le cas de la densité-

dépendance, le taux de contact augmente linéairement avec la densité de la population. Cette formulation suppose que chaque individu peut de manière aléatoire rencontrer les autres individus de la population concernée. On parle de mélange aléatoire. Cette assertion est sans doute réaliste pour nombre de cas, mais l'augmentation linéaire du taux de contact est certainement limitée dans les cas de fortes densités, où des situations de saturation doivent sans doute apparaître [Diekmann *et al.*, 1995].

Dans le cas de fréquence-dépendance, le taux de contact est constant et indépendant de la densité de la population. L'hypothèse de ce type de transmission est souvent faite dans les modèles de diffusion de maladies sexuellement transmissibles, pour lesquels le taux de contact dépend plus du mode d'accouplement des espèces que de la densité de la population [McCallum *et al.*, 2001].

Un terme de transmission densité-dépendante est souvent, mais pas exclusivement, associé à une structure de contact homogène [Begon *et al.*, 2002]. Symétriquement, une fonction fréquence-dépendante est le plus souvent reliée à une structure de contact hétérogène. D'après ces auteurs, une fonction de transmission unique ne peut être associée à une structure de contact hétérogène que si chaque individu a une structure de contact équivalente, en dépit d'interactions locales pouvant engendrer l'hétérogénéité. Les associations entre le type de fonction de transmission et le caractère homogène ou hétérogène (tel que défini ici) de la structure de contact ne sont toutefois pas exclusives et chaque situation doit être examinée précisément.

2.2. AUTRES FORMULATIONS DE LA FONCTION DE TRANSMISSION

Parmi les autres fonctions rencontrées, Barlow [2000] applique une fonction de transmission

du type binomiale négative ($kS \ln\left(1 + \frac{\beta I}{k}\right)$, k

constante) dans le cadre d'un modèle appliqué au système opossum-tuberculose bovine. Plus k est petit, plus le degré d'agrégation est important, d'où une diminution du nombre d'infectés par susceptible. Le choix de cette fonction se justifie notamment par analogie avec des systèmes insecte hôte – parasite. Un tel modèle, appelé de mélange hétérogène par l'auteur, avec une fonction non linéaire de transmission, reproduit mieux les caractéristiques observées de la diffusion de la maladie, qu'un modèle de mélange homogène de type densité-dépendant. Il permet de prendre en compte l'hétérogénéité du risque liée notamment à des densités d'hôtes variables dans l'espace.

Une autre formulation dérive de la fonction densité-dépendante et tient compte d'un paramètre d'agrégation q qui engendre une diminution du nombre de sensibles potentiels en raison d'hétérogénéités, notamment spatiales [Barlow, 1991]. Dans la formule suivante (de type « effet refuge ») :

$\beta I \left(N - \frac{I}{q}\right)$, q représente la proportion de la population qui est potentiellement sensible. Cette fonction est nulle dans le cas où $I \geq qN$.

D'autres fonctions de transmission, de type asymptotique ($\frac{\beta SI}{d+S+I}$), sont également utilisées [Anderson et May, 1978].

Le tableau I résume les principaux types de formulation utilisés pour les simulations, en parallèle avec leur signification biologique. Les variables considérées dans ces fonctions s'expriment parfois en termes de densités d'individus, notamment dans le cas d'une faune sauvage. Comme mentionné précédemment, les animaux d'élevage évoluant dans une aire constante, les variables sont exprimées en nombre d'individus dans le cas présent.

Tableau I

Principales fonctions de transmission rencontrées dans la bibliographie,
dans le cas de modèles déterministes.

On suppose que l'aire occupée par la population est constante. S et I représentent donc les nombres respectifs d'individus sensibles et infectieux. N représente la population totale. β est appelé taux de transmission. Son unité varie suivant les expressions.

Modèle	Formulation	Signification biologique	Références
M1	βSI	Densité-dépendance : taux de contact proportionnel à la densité en individu. Souvent appliqué en mélange homogène.	Anderson et May [1979] May et Anderson [1979]
M2	$\beta SI/N$	Fréquence-dépendance : taux de contact constant. Adapté au mélange hétérogène.	de Jong <i>et al.</i> [1995]
M3	$\beta I(N-I/q)$ avec $I < qN$	Densité-dépendance avec paramètre d'agrégation q représentant la proportion d'individus potentiellement sensibles.	Barlow [1991]
M4	$kS \ln(1 + \beta I/k)$	Analogie avec le système insecte hôte-parasite. Non-linéarité, qui fournit une meilleure estimation de la dynamique de la maladie et des équilibres. k : paramètre d'agrégation.	Briggs et Godfray [1995] Barlow [2000]
M5	$\beta SI/(d+S+I)$	Fréquence-dépendance avec saturation. d =constante.	Anderson et May [1978]

III - SIMULATION DE L'INFLUENCE DE LA FONCTION DE TRANSMISSION

1. DESCRIPTION DU MODELE

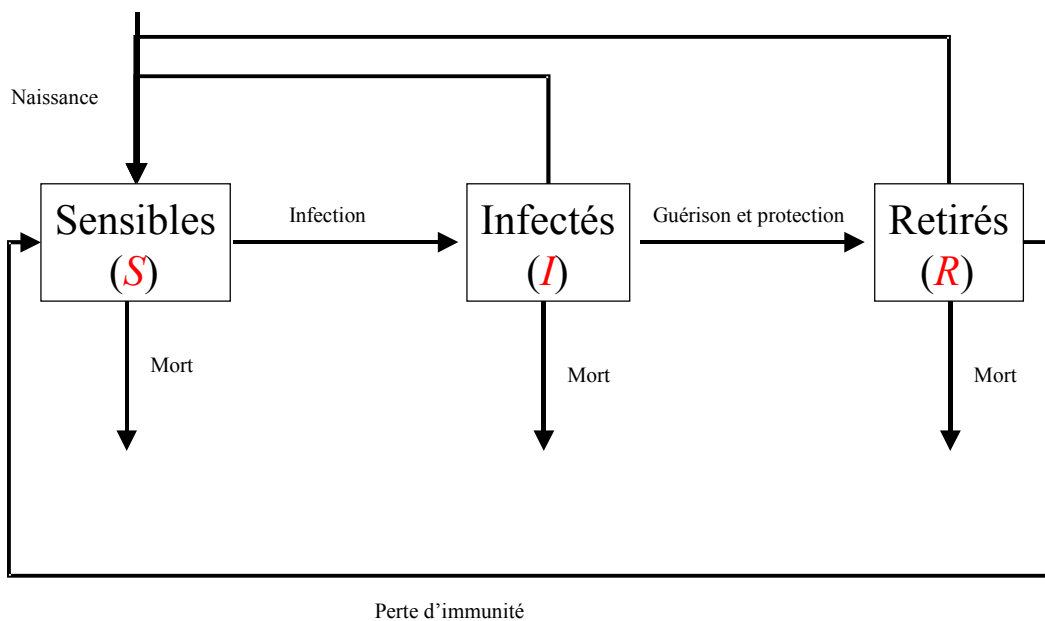
Afin d'étudier les effets des différentes formulations décrites au tableau I, nous avons construit un modèle simple de type SIRS, tel que décrit par Anderson et May [1979]. Le schéma conceptuel (figure 1) résume les principales hypothèses qui régissent l'élaboration du modèle. Ce modèle considère trois variables d'état : nombre d'individus Sensibles (S), Infectieux (I) et Retirés de la dynamique (R). Le processus d'infection, de transmission horizontale de l'agent pathogène dans le cas présent, gouverne le passage de S à I . Les passages de I à R , puis de R à S s'effectuent respectivement suivant des taux ν et γ . Les individus S étant passés par un état R ne sont pas différenciés des autres individus S vis-à-vis de la sensibilité à l'infection. Les trois catégories d'individus donnent naissance à des individus sensibles suivant un taux a . De même, un taux identique de mortalité b est appliqué aux trois variables d'état. Un taux de mortalité α lié à l'infection est appliqué aux individus I . Deux cas ont été considérés : d'une part, le cas où la population totale N est

constante et où la maladie n'induit pas de mortalité ($a=b$ et $\alpha=0$), d'autre part le cas où N varie et où les animaux infectés ont une mortalité accrue ($a>b$ et $\alpha>0$). Le système d'équations différentielles par rapport au temps correspondant à ce modèle est le suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = a(S+I+R) - bS - f_T + \gamma R \\ \frac{dI}{dt} = f_T - (b + \alpha + \nu)I \\ \frac{dR}{dt} = \nu I - (b + \gamma)R \end{cases} \quad (4)$$

f_T représente la fonction de transmission, qui peut prendre les 5 formes décrites au tableau I. Les valeurs de a , b , α , ν et γ sont identiques quelle que soit la fonction de transmission considérée : $a=0,01 \text{ j}^{-1}$; $b=0,01 \text{ j}^{-1}$ (N constante) ou $0,005 \text{ j}^{-1}$ (N variable); $\alpha=0$ ou $0,01 \text{ j}^{-1}$; $\nu=0,05 \text{ j}^{-1}$ et $\gamma=0,1 \text{ j}^{-1}$. Des paramètres supplémentaires sont nécessaires pour les modèles M3 ($q=0,5 \text{ s.u.}$), M4 ($k=0,1 \text{ individu}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) et M5 ($d=50 \text{ individus}$).

Figure 1
Schéma conceptuel du modèle



Afin de pouvoir comparer les résultats issus des différentes simulations, nous avons considéré que, dans le cas d'un modèle avec population constante, le ratio reproductif de base (R_0) devait être identique quelle que soit la fonction de transmission utilisée. R_0 correspond au nombre d'individus directement infectés par un cas infectieux pendant l'ensemble de la période d'infection de ce dernier, à la suite de son introduction dans une population totalement sensible. R_0 est un indicateur de la possibilité d'expansion ($R_0 > 1$) ou d'extinction ($R_0 < 1$) d'une épidémie. Anderson et May [1992] ont décrit un modèle similaire à celui développé ici. Ils montrent que R_0 est équivalent à l'inverse de la proportion d'individus sensibles dans la population, obtenue à l'équilibre. Pour calculer les différents taux de transmission (β), nous avons donc procédé comme suit : nous avons fixé β_1 (cas d'une fonction densité-dépendante) à une valeur qui permet la propagation de l'infection et calculé le R_0 correspondant (dans le cas présent 1,667). Nous avons ensuite estimé les différentes valeurs du taux de transmission en

fonction de ce R_0 . Le tableau II résume la valeur des paramètres pour les différentes fonctions de transmission prises en compte dans les modèles.

La population est constituée de 100 individus : on introduit un individu infecté au sein de 99 sensibles. Les simulations ont été réalisées à l'aide du logiciel Stella®.

2. RESULTAT DES SIMULATIONS

2.1. MODELES AVEC POPULATION DE TAILLE CONSTANTE

A l'aide des différents modèles considérés, nous avons simulé l'évolution du nombre d'infectieux, dans le cas d'une population dont la taille reste constante (figure 2). Par construction, le nombre d'infectieux simulé évolue toujours vers le même équilibre quelle que soit la fonction de transmission considérée. Les simulations issues des modèles de type densité- ou fréquence-dépendance sont logiquement confondues.

Tableau II

Valeurs utilisées dans le modèle pour le paramètre lié à la transmission β ,
avec les unités correspondantes.

(ind : nombre d'individus, j : jour)

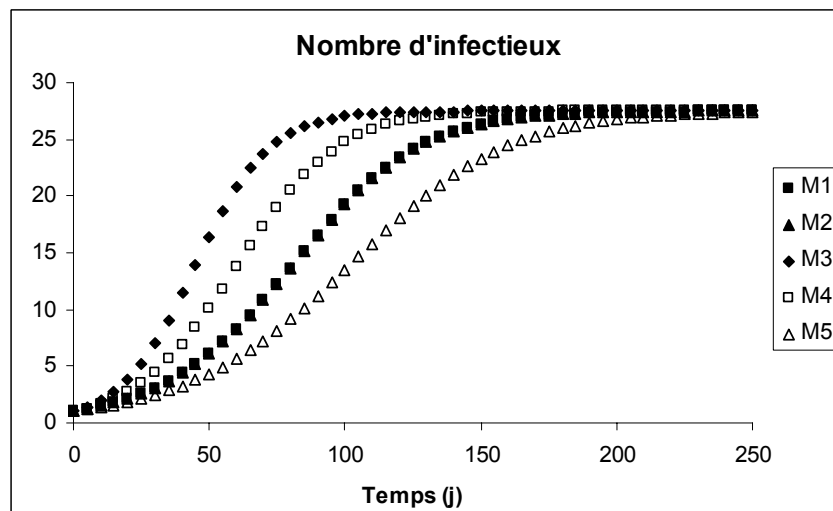
 β est calculé en fonction du R_0 , dont la valeur est fixée à 5/3, soit 1,667.

Modèle	Expression de β en fonction de R_0	Valeur de β
M1	$\beta_1 = \frac{e \cdot R_0}{N}$ avec $e = b + v$	$\beta_1 = 0,001 \text{ ind.j}^{-1}$
M2	$\beta_2 = e \cdot R_0$	$\beta_2 = 0,1 \text{ j}^{-1}$
M3	$\beta_3 = \frac{\lambda q e \cdot R_0}{N(1 - R_0(1 - \lambda q))}$ avec $\lambda = 1 + \frac{v}{b + \gamma}$	$\beta_3 = 0,001333 \text{ ind.j}^{-1}$
M4	$\beta_4 = \frac{\lambda k \cdot R_0}{N} \cdot \frac{\exp\left(\frac{e}{\lambda k} (R_0 - 1)\right) - 1}{R_0 - 1}$	$\beta_4 = 0,001151 \text{ ind.j}^{-1}$
M5	$\beta_5 = \frac{e}{\lambda} \left(R_0 \left(1 + \frac{d\lambda}{N} \right) - 1 \right) + e$	$\beta_5 = 0,1375 \text{ j}^{-1}$

Figure 2

Evolution du nombre d'infectieux pour des modèles utilisant différentes fonctions de
transmission dans le cas d'une population de taille constante.

Les modèles correspondent respectivement aux fonctions suivantes : M1, densité-dépendante, M2, fréquence-dépendante, M3, avec effet « refuge », M4, binomiale négative, M5, asymptotique.



Des différences sont observées dans les vitesses avec lesquelles le nombre d'infectieux atteint le plateau. Comparativement au modèle représenté par les fonctions de type densité- ou fréquence-dépendance, le nombre d'infectieux évolue plus vite pour les fonctions de type « refuge » (M3) et binomiale négative

(M4), et moins vite pour les fonctions de type asymptotique (5). Ainsi le temps pour atteindre la moitié du plateau pour le nombre d'infectieux ($27,5/2=13,75$) varie entre un peu moins de 45 jours (M3) à plus de 100 jours (M5). La valeur obtenue pour les M1 et M2 se situe aux alentours de 80 jours.

2.2. MODELES AVEC POPULATION DE TAILLE VARIABLE

De la même façon que précédemment, nous avons simulé l'évolution du nombre d'infectieux dans le cas d'une population de taille variable (figure 3). Les paramètres (notamment la mortalité « naturelle », ou celle liée à l'infection) ont été choisis de façon à ce qu'il n'y ait extinction ni de l'infection, ni de la population. D'après la figure deux grands types d'évolution apparaissent en fonction des

modèles de transmission considérés : les simulations avec les modèles M2 et M5 montrent une croissance, lente au départ, mais sans interruption du nombre d'infectieux, tandis que les autres modèles amènent à une stabilisation de la population d'infectieux. Il est intéressant de constater cependant que la proportion d'infectieux dans la population, ou prévalence, tend, pour tous les modèles et les fonctions de transmissions utilisés, vers un plateau (figure 4).

Figure 3

Evolution du nombre d'infectieux pour des modèles utilisant différentes fonctions de transmission (modèles M1 à M5), dans le cas d'une population de taille variable

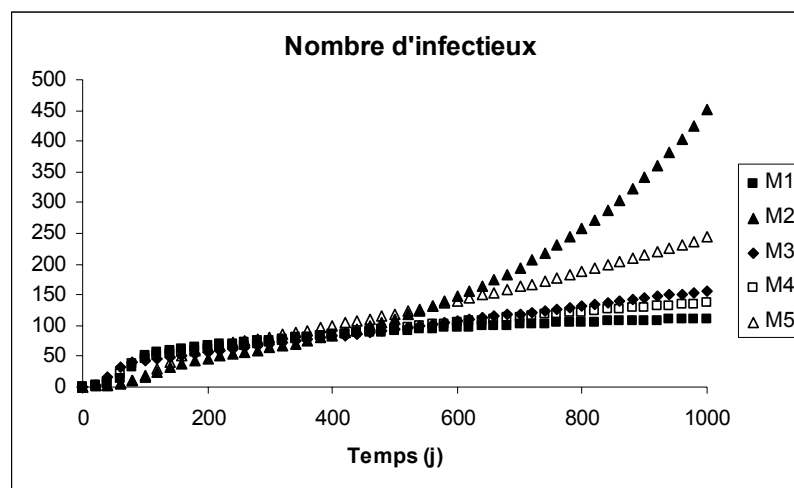
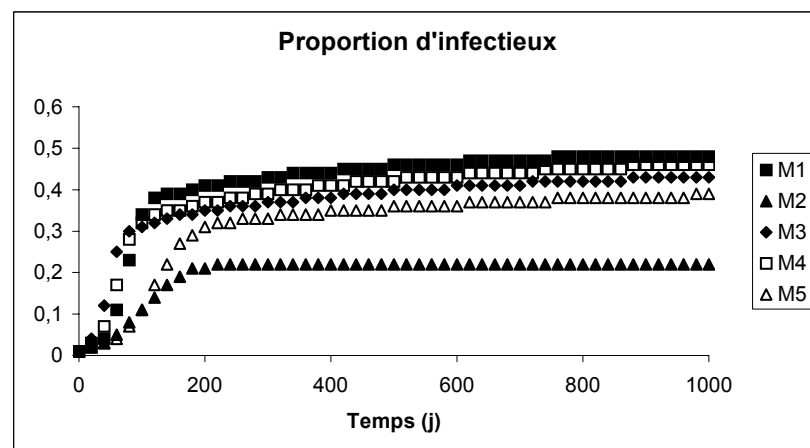


Figure 4

Evolution de la proportion d'infectieux dans la population pour des modèles utilisant différentes fonctions de transmission (modèles M1 à M5), dans le cas d'une population de taille variable



La valeur de ce plateau diffère cependant suivant la fonction de transmission considérée. A l'opposé l'un de l'autre se trouvent les modèles densité- (M1) et fréquence-dépendance (M2). Dans le premier cas, la proportion d'infectieux dans la population atteint le seuil (0,48) assez tardivement, en comparaison avec le deuxième cas où le

plateau, situé à une valeur plus faible (0,22), est atteint rapidement. Le modèle incluant une fonction de type binomiale négative (M4) génère une proportion d'infectieux quasi-identique à M1, légèrement inférieure à 0,5. Les deux autres fonctions, de type « effet refuge » (M3) et surtout asymptotique (M5), se situent à un niveau inférieur.

IV - DISCUSSION ET CONCLUSION

Les simulations réalisées à l'aide de ce modèle simple ont permis de différencier les principales fonctions de transmission employées dans des modèles. Dans un premier temps, en modélisant une population de taille constante, les simulations mettent en évidence des dynamiques différentes et des vitesses distinctes avant d'atteindre un même plateau.

Les différences entre modèles sont plus évidentes dans le cas où l'on considère une population de taille variable. On peut distinguer notamment deux groupes : d'une part, les modèles densité-dépendant, « effet refuge » et binomial négatif, d'autre part, les modèles fréquence-dépendant et asymptotique. En effet, dans le premier cas, un équilibre est obtenu, tandis que le nombre d'infectieux augmente sans cesse dans le deuxième cas.

L'adéquation à des données expérimentales peut s'avérer déterminante dans le choix d'une fonction de transmission. Ainsi, Bouma *et al.* [1995] ont étudié la transmission du virus de la maladie d'Aujeszky au sein d'une population de porcs, en faisant varier la taille de la population concernée. Ils testent deux modèles de transmission, de type densité- ou fréquence-dépendance en comparant le R_0 obtenu expérimentalement. R_0 étant indépendant de la taille de la population, ils rejettent l'hypothèse d'une transmission densité-dépendante. De même, Knell *et al.* [1998], lors d'une étude de la transmission d'un virus dans une population de lépidoptères, ont conclu que l'ajustement aux données n'était pas satisfaisant avec une fonction densité-dépendante (coefficient de détermination $r^2=0,49$), et impossible avec une fonction fréquence-dépendante. Ces auteurs ajustent à leurs données deux autres fonctions de transmission, de type binomiale négative et une autre décrite par Hochberg [1991] qui dérive de la densité-dépendance. Ils trouvent une meilleure adéquation de ces fonctions à

leur jeu de données, avec des r^2 respectifs de 0,96 et de 0,97. Cependant, même si l'ajustement s'avère meilleur avec ces deux dernières fonctions, elles entraînent une augmentation du nombre de paramètres à ajuster, par rapport à des fonctions de type densité- ou fréquence-dépendance, ce qui en diminue l'intérêt.

Afin de « mimer » les effets locaux des deux types de fonction, Turner *et al.* [2003] ont utilisé des automates cellulaires pour comparer deux modèles : l'un considérant une surface fixe de contact avec une cellule sensible (équivalent de la densité-dépendance), l'autre prenant en compte un nombre de contact fixe avec cette même cellule (id. pour la fréquence-dépendance). Ces auteurs ajustent les deux modèles de transmission aux résultats de simulation issus de leurs automates cellulaires. Ils montrent que les deux fonctions sont équivalentes lorsque la taille de la population varie peu, mais que le modèle fréquence-dépendant reproduit mieux les effets locaux simulés lorsque la taille de la population varie.

En conclusion, le choix de la fonction de transmission doit être prioritairement orienté vers l'une des deux fonctions les plus couramment employées: densité- ou fréquence-dépendance. D'autres fonctions existent, mais la justification biologique de leur emploi n'est pas toujours bien étayée. Le choix doit principalement reposer sur des critères biologiques, tels que par exemple, pour la formulation du taux de contact, la prise en compte d'une relation avec la densité de population. En second lieu, l'adéquation aux données disponibles est également déterminante pour orienter le choix. Disposer de données expérimentales spécifiquement récoltées permet idéalement de déterminer la fonction la plus adaptée ainsi que les paramètres afférents.

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson R.M., May R.M. - Regulation and stability of host-parasite population interactions. I. Regulatory processes. *J. Anim. Ecol.*, 1978, **47**, 219-247.
- Anderson R.M., May R.M. - Population biology of infectious diseases : Part 1. *Nature*, 1979, **280**, 361-367.
- Anderson R.M., May R.M. - Infectious diseases of humans. 757 pages, Oxford Science Publications, Oxford, 1992.
- Barlow N.D. - A spatially aggregated disease/host model for bovine TB in New Zealand possum populations. *J. Appl. Ecol.*, 1991, **28**, 777-793.
- Barlow N.D. - Non-linear transmission and simple models for bovine tuberculosis. *J. Anim. Ecol.*, 2000, **69**, 703-713.
- Begon M., Bennett M., Bowers R.G., French N.P., Hazel S.M., Turner J. - A clarification of transmission terms in host-microparasite models : numbers, densities and areas. *Epidemiol. Infect.*, 2002, **129**, 147-153.
- Bouma A., de Jong M.C.M., Kimman T.G. - Transmission of pseudorabies virus within pig populations is independent of the size of the population. *Prev. Vet. Med.*, 1995, **23**, 163-172.
- Briggs C.J., Godfray H.C.J. - The dynamics of insect-pathogen interactions in stage-structured populations. *Am. Nat.*, 1995, **145**, 855-887.
- Diekmann O., de Jong M.C.M., de Koeijer A.A., Reijnders P. - The force of infection in populations of varying size: a modelling problem. *J. Biol. Syst.*, 1995, **3**, 519-529.
- de Jong M.C.M., Diekmann O., Heesterbeek H. - How does transmission of infection depend on population size? In: Epidemic models: their structure and relation to data. Mollison D. (Ed.), Cambridge University Press, Cambridge, 1995, 84-94.
- Hochberg M.E. - Non-linear transmission rates and the dynamics of infectious disease. *J. Theor. Biol.*, 1991, **153**, 301-321.
- Knell R.J., Begon M., Thompson D.J. - Transmission of *Plodia interpunctella* granulosis virus does not conform to the mass action model. *J. Anim. Ecol.*, 1998, **67**, 592-599.
- May R.M., Anderson R.M. - Population biology of infectious diseases : Part 2. *Nature*, 1979, **280**, 455-461.
- McCallum H., Barlow N., Hone J. - How should pathogen transmission be modelled ? *Trends Ecol. Evol.*, 2001, **16**, 295-300.
- Turner J., Begon M., Bowers R.G. - Modelling pathogen transmission: the interrelationship between local and global approaches. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 2003, **270**, 105-112.

