



HAL
open science

Un cadre de modélisation dynamique multiniveau pour la peste bubonique des Hautes Terres de Madagascar

Vincent Laperrière

► **To cite this version:**

Vincent Laperrière. Un cadre de modélisation dynamique multiniveau pour la peste bubonique des Hautes Terres de Madagascar. Bulletin de l'Association de géographes français, 2012, 2, pp.278-288. halshs-00807324

HAL Id: halshs-00807324

<https://shs.hal.science/halshs-00807324>

Submitted on 3 Apr 2013

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.

Un cadre de modélisation dynamique multiniveau pour la peste bubonique des Hautes Terres de Madagascar

Vincent Laperrière, Université d'Aix-Marseille, UMR 7300 ESPACE

Bulletin de l'Association des Géographes Français 2012-2, pp. 278-288

Mots-Clés

Peste bubonique – Madagascar – modélisation dynamique – multi-agent – fonction d'incidence – structure métapopulationnelle

Résumé

Cet article présente un cadre de modélisation dynamique appliqué à la peste bubonique des Hautes Terres de Madagascar, qui intègre l'hétérogénéité de la structure des populations de rongeurs, les hôtes principaux, et de leurs puces vectrices. Un couplage est proposé entre deux approches de modélisation, l'une individu-centrée, par un formalisme multi-agents, l'autre agrégée, par un système d'équations différentielles, pour relier la dynamique de la maladie au niveau individuel à celle au niveau d'une métapopulation structurée en communautés. Le principe de ce couplage est de réaliser des simulations sur le modèle individu-centré, fonctionnant sur une communauté, pour dériver une fonction d'incidence qui est utilisée dans le modèle métapopulationnel étendu à un réseau de communautés. Le cadre de modélisation ainsi proposé constitue une approche complémentaire aux méthodes observationnelles traditionnelles pour évaluer le risque d'invasion épizootique et de persistance enzootique de la peste.

Keywords

Bubonic plague – Madagascar – Dynamic Modeling – Multi-Agent – Incidence Function – Metapopulation Structure

Abstract

This paper presents a dynamic modeling framework applied to the bubonic plague of the Highlands of Madagascar, which incorporates the heterogeneity of the structure of rodent populations, the main hosts, and their flea vectors. A coupling method is proposed between two modeling approaches, the one individual-based, with a multi-agent formalism, the other community-based, by a system of differential equations, to link the dynamics of the disease at the individual level to that in a metapopulation structured in communities. The principle of this coupling is to perform simulations on the individual-based model, running on a community, to derive an incidence function that is used in the metapopulation model extended to a network of communities. The modeling framework thus developed constitutes a complementary approach to traditional observational methods to assess the risk of plague epizootic invasion and enzootic persistence.

Introduction

La peste bubonique est une zoonose vectorielle qui circule parmi les populations de rongeurs péri-domestiques ou sauvages, transmise par leurs puces, et qui infecte occasionnellement l'homme. Après la diffusion de la troisième pandémie de la fin du XIX^{ème} siècle, elle est restée endémique dans de nombreuses zones des continents américains, asiatiques et africains, impliquant des espèces hôtes et vectrices diversifiées. Madagascar est l'un des pays qui rapporte le plus grand nombre de cas humains, une centaine chaque année (Chanteau et al., 2004 ; Stenseth et al., 2008). La peste y circule aussi bien en milieu rural qu'en milieu urbain, impliquant principalement le rat noir *Rattus rattus*, largement prédominant sur l'ensemble de l'île, le rat d'égoût *Rattus norvegicus* majoritaire en ville, et deux espèces de puces vectrices, *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquernii*. Après la découverte en

1894 du bacille responsable, *Yersinia pestis*, alors que les mécanismes biologiques de la transmission sont désormais bien connus, plus d'un siècle de recherches épidémiologiques *in situ* n'ont pas suffi à éclairer les mécanismes de circulation de la peste à l'intérieur d'un foyer endémique (Gage & Kosoy, 2005). La modélisation dynamique apparaît comme une voie nécessaire pour aller dans le sens d'une meilleure compréhension des processus de développement et de maintien de la maladie au niveau d'une population distribuée spatialement. C'est une modélisation qui intègre la connaissance des structures spatiales, des comportements des hôtes et des vecteurs en relation avec l'environnement, et des mécanismes de transmission et de développement de la maladie dans l'organisme. L'objet de cet article est de présenter un cadre de modélisation qui se veut suffisamment général pour être applicable à différentes situations épidémiologiques concernant la peste bubonique de Madagascar. Ce cadre se veut également multiniveau, c'est-à-dire qu'il intègre et relie différents niveaux d'organisation, du niveau de l'individu à celui d'une population divisée en communautés. Pour développer ce cadre multiniveau, un couplage est réalisé entre deux formalismes, l'un, mathématique (système d'équations différentielles), traditionnellement utilisé pour la modélisation des maladies infectieuses à un niveau agrégé, et l'autre, informatique (système multi-agents), de plus en plus utilisé pour simuler des dynamiques de population selon une approche individu-centrée.

Modélisation intra-communautaire : une approche individu-centrée

La compréhension de la dynamique de la peste bubonique passe nécessairement par celle de la structuration des populations de rongeurs et de leurs ectoparasites, les puces. Les différents épidémiologistes de terrain qui se sont penchés sur cette question s'accordent sur un point : la peste, au sein d'un foyer endémique, revêt un caractère éparé par l'existence de poches locales d'infection, liées à la structuration des rongeurs en colonies, ou communautés, séparées les unes des autres par des barrières physiques et/ou biologiques (Baltazard et al., 1952 ; Davis et al., 2007 ; Pollitzer, 1954). Pour modéliser la dynamique de la peste au niveau local à l'intérieur d'une communauté de rats noirs, nous adoptons une approche individu-centrée, utilisant un formalisme multi-agent qui permet de tenir compte de la distribution spatiale des individus et de leurs mobilités. Le formalisme présente l'avantage d'une grande flexibilité en matière de scénarios de comportements qui peuvent être testés au cours des simulations. Le scénario envisagé dans les analyses qui suivent est le plus plausible d'après la littérature : celui d'une communauté de *Rattus rattus* divisée en familles d'une dizaine d'individus, chacune occupant une niche à partir de laquelle les rongeurs se déplacent, la nuit uniquement, pour rechercher de la nourriture (Gillespie & Myers, 2004). Les puces de l'espèce *Xenopsylla cheopis* (l'autre espèce de puce vectrice, *Synopsyllus fonquernii*, n'est pas intégrée au modèle) restent dans la niche du rat : elles ne cherchent à se fixer sur un hôte que lorsqu'elles ont besoin d'un repas de sang (Brown, 1975; Harwood, 1969).

Avec cette approche individu-centrée, détaillée dans plusieurs précédentes publications (Badariotti et al., 2007 ; Laperrière, 2010 ; Laperrière et al., 2009), les contacts parasitaires localisés entre les rats et leurs puces sont explicitement représentés. Les individus sont caractérisés par un état épidémiologique : S (susceptible), E (exposé), I (infectieux) ou R (immunisé). Des règles définissent la transition d'un état à l'autre : la transmission (transition S-E) résulte du contact parasitaire entre deux individus puce et rat, l'un susceptible et l'autre infectieux, au moment de la prise d'un repas de sang. Ce moment est réglé par le paramètre de fréquence des piqûres, renseigné d'après Lorange et al. (2005) (tableau 1). Un individu exposé, à l'issue d'une période de latence précisée, devient infectieux c'est-à-dire qu'il

peut à son tour transmettre l'infection (transition E-I). L'issue de sa période infectieuse (transition I-R) est déterminée par un test de probabilité de guérison et d'immunisation (ce dernier état ne concerne que les rats car les puces meurent automatiquement de l'infection qui les empêche de se nourrir). Les rats ne gardent pas leur immunité à vie, mais bien souvent ils meurent de vieillesse avant que leur période d'immunisation ne soit atteinte et qu'ils redeviennent susceptible (transition R-S). La dynamique naturelle des puces et des rats répond à une croissance logistique : les naissances sont réglées par un taux de fécondité, interprété comme une probabilité journalière de donner naissance et modulé par une capacité de charge du milieu. Les puces sont dans un état larvaire avant de passer à l'état adulte à l'issue d'une période de maturation. Les décès interviennent une fois l'espérance de vie atteinte (inverse du taux de mortalité).

Symbole	Signification	Valeur
b_l	taux de fécondité de la puce	0.02 (jours ⁻¹)
b_v	taux de maturation des larves de puces	0.025 (jours ⁻¹)
b_h	taux de fécondité du rat	0.045 (jours ⁻¹)
d_l	taux de mortalité des larves de puces	0.001 (jours ⁻¹)
d_v	taux de mortalité des puces adultes	0.00885 (jours ⁻¹)
d_h	taux de mortalité des rats	0.00417 (jours ⁻¹)
b	fréquence des piqûres	0.33/1* (jours ⁻¹)
γ_v	taux de transfert E→I chez la puce = 1/période de latence	0.111 (jours ⁻¹)
γ_h	taux de transfert E→I chez le rat = 1/période de latence	0.677 (jours ⁻¹)
α_v	taux de transfert I→R chez la puce = 1/période infectieuse	0.364 (jours ⁻¹)
α_h	taux de transfert I→R chez le rat = 1/période infectieuse	0.25 (jours ⁻¹)
v_v	fraction des puces mourant de l'infection	100 %
v_h	fraction des rats mourant de l'infection	80 %
δ_h	taux de perte d'immunité chez le rat = 1/période d'immunisation	0.0086 (jours ⁻¹)

Tableau 1 : valeurs de référence des paramètres pris en compte dans les deux modèles couplés de cet article. * Les puces infectieuses piquent plus fréquemment ($b=1$ jours⁻¹) que les puces non infectieuses ($b=0.33$ jours⁻¹) (Lorange et al., 2005).

Modélisation inter-communautaire : une approche métapopulationnelle

L'approche métapopulationnelle, en écologie et en épidémiologique théorique, remonte aux années 1960 avec notamment les travaux de Bartlett et Levins (Bartlett, 1956 ; Hanski, 1999 ; Levins, 1969). Une métapopulation peut être considérée comme un graphe dont les nœuds correspondent à des sous-populations (des communautés) et dont les arêtes, ou les arcs si le graphe est orienté, représentent les possibilités de migration entre ces communautés. Cette approche a largement été appliquée à la modélisation mathématique des maladies infectieuses, utilisant les systèmes d'équations différentielles, notamment pour intégrer une structure spatiale régionale comme un réseau de villes (Adams & Kapan, 2009 ; Arino & van den Driessche, 2006 ; Hagensars et al., 2004 ; Ruan et al., 2006 ; Watts et al., 2005). Concernant la peste, deux travaux de modélisation ont déjà été réalisés fondés sur ce cadre, l'un pour explorer les conditions d'un endémisme régional, (Keeling & Gilligan, 2000), l'autre pour intégrer la diversité des espèces de puces et de rongeurs impliquées dans le cycle épidémiologique (Foley & Foley, 2010). A la différence de Keeling et Gilligan, nous nous fondons sur une adaptation du modèle classique hôte-vecteur de Ross-MacDonald (Anderson & May, 1991 ; Macdonald, 1957 ; Ross, 1916), développé initialement pour le paludisme, pour développer ce cadre

métapopulationnel. La métapopulation d'hôtes et de vecteurs se répartit en autant de compartiments qu'on compte d'états épidémiologiques déclinés selon le nombre de communautés (figure 1). La variation au cours du temps de ces stocks d'individus est déterminée par des équations différentielles qui intègrent les différents taux de transfert se rapportant aux différentes composantes du modèle : la dynamique naturelle est déterminée par les mêmes taux de fécondité et de mortalité (inverse de l'espérance de vie) que dans le modèle individu-centré. Les migrations entre communautés sont déterminées par une matrice des taux de migration qui dépend de la configuration du réseau métapopulationnel (figure 3). Seuls les hôtes susceptibles et exposés migrent. L'incidence de la maladie est traditionnellement dépendante d'un taux de contact difficile à paramétrer avec une seule approche agrégée (ce point sera discuté plus bas). Enfin, les flux d'individus des classes des exposés vers celles des infectieux, des infectieux aux immunisés, des immunisés aux susceptibles sont déterminés par des taux qui représentent l'inverse des périodes de latence, infectieuse et d'immunisation considérés dans le modèle individu-centré (tableau 1).

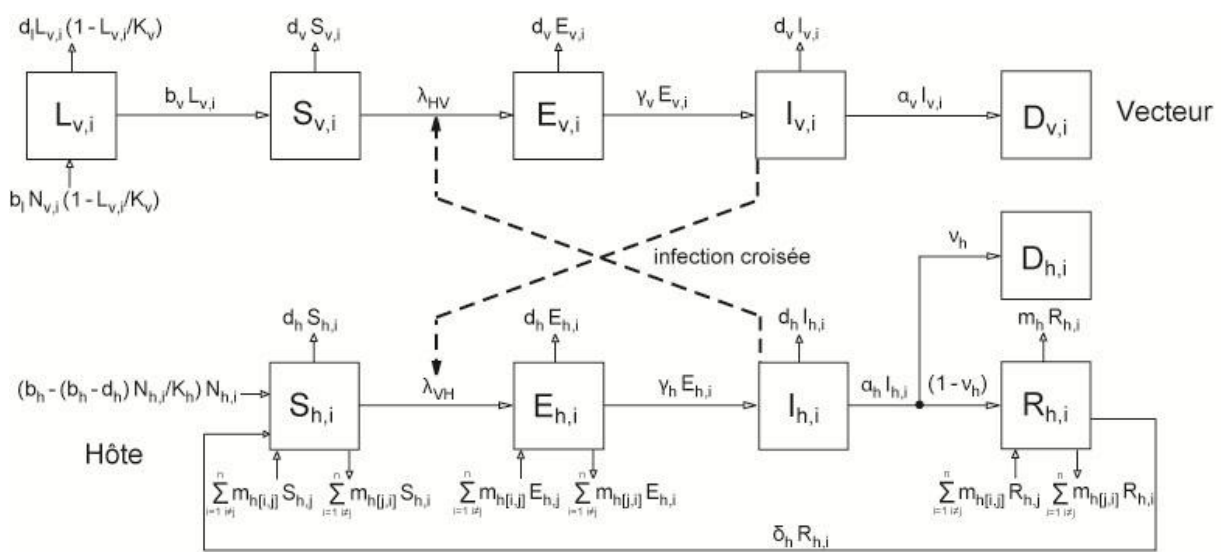


Figure 1 : Bloc diagramme du modèle compartimental décrivant la dynamique des populations d'hôtes (h) et de vecteurs (v) d'une communauté i dans les différents états épidémiologiques (S : susceptibles ; E : exposés ; I : infectieux, D : morts de la maladie ; R : guéris et immunisés). Les capacités de charge en hôtes K_h et en vecteur K_v de la communauté i sont fixées aux tailles initiales $N = S + E + I + R$ des populations en question ; la matrice des taux de migration $m[i,j]$ dépend de la configuration prise en compte du réseau de communautés (figure 3) ; les autres paramètres sont explicités dans le tableau 1.

Couplage des deux modèles et simulations

Malgré la tendance actuelle au développement de modèles multiniveaux, rares sont les tentatives de couplage, en dynamiques de populations, entre des modèles individu-centrés et (semi-)agrégés (Bobashev et al., 2007 ; Fahse et al., 1998) . La raison en est que ces modèles sont souvent développés dans des formalismes différents et que les tenants d'une approche, habitués à utiliser un formalisme, font rarement le pas vers une autre approche impliquant de se familiariser avec un autre formalisme. La forme de couplage que nous proposons ici n'est pas un couplage dynamique où les modèles sont exécutés simultanément. Le principe retenu est de réaliser des simulations sur le modèle individu-centré pour dériver une fonction d'incidence qui est utilisée dans le modèle métapopulationnel. Cette forme de couplage permet de s'affranchir des principales limites des deux approches individu-centrées

et agrégées prises séparément : étendue (spatiale et temporelle) des simulations sur un modèle multi-agents limitée par la puissance informatique requise ; modèle mathématique difficile à paramétrer en ce qui concerne le taux de contact qui entre en jeu dans le calcul du flux d'incidence, processus clé de la dynamique du modèle.

Une série de 400 simulations a donc été réalisée sur le modèle individu-centré où l'on a fait varier les densités initiales des populations d'hôtes et de vecteurs sur un intervalle réaliste (de 40 à 600 rats ha^{-1} , indice puclidien (nombre de puces rapporté au nombre de rats) variant entre 0.05 et 20). A intervalle de temps journalier, l'incidence chez l'hôte et chez le vecteur (nombre de nouveaux cas d'infection dans le pas de temps) est mesurée pour être mise en relation avec les nombres de puces et de rats se trouvant dans les états susceptibles et infectieux. Dans les modèles mathématiques décrivant la dynamique de maladies vectorielles, il est généralement fait l'hypothèse que les deux fonctions d'incidence dans les populations d'hôtes (1) et de vecteurs (2) sont de type *fréquence-dépendantes* (Anderson & May, 1991) :

$$\lambda_{VH} = \beta' \frac{I_{v,i}}{N_{h,i}} S_{h,i} \quad (1)$$

$$\lambda_{HV} = \beta \frac{I_{h,i}}{N_{h,i}} S_{v,i} \quad (2)$$

Au niveau individuel et en temps discret, cela revient à supposer que le nombre de rencontres réalisées par un agent infectieux (hôte ou vecteur, selon le sens de la transmission considéré) avec un susceptible est indépendant de la densité d'hôtes, mais proportionnel à la fréquence des infectieux dans la population d'hôtes. Cela provient de la temporalité des rencontres et de la transmission : dans le cas de la peste, pour une puce nouvellement infectée, il existe une période de temps incompressible au cours de laquelle aucune autre rencontre infectieuse n'est possible. Cette période dépend de la fréquence des repas de sang mais également du temps de latence de la maladie chez la puce (Antonovics et al., 1995).

Deux régressions linéaires simples sont réalisées entre les incidences murines et puclidiennes mesurées d'après le modèle individu-centré et une variable explicative reprenant les termes des deux fonctions d'incidence explicitées ci-dessus (figure 2). Les forts coefficients de détermination relevés prouvent la validité de l'hypothèse d'une incidence *fréquence-dépendante* dans le cas de la peste bubonique. Les coefficients des deux droites de régression donnent une estimation des taux de contact β et β' par ailleurs si difficiles à estimer selon une seule approche agrégée.

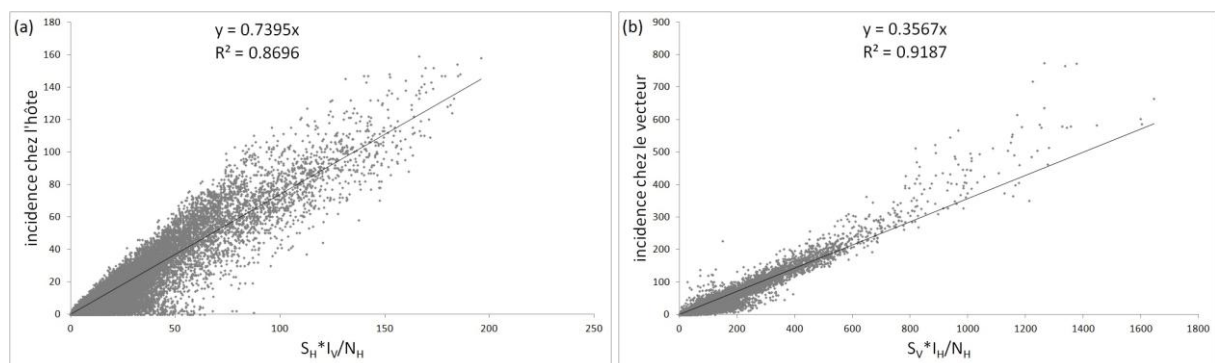


Figure 2 : Estimation par régression linéaire simple d'une fonction d'incidence chez l'hôte (a) et chez le vecteur (b) d'après les simulations du modèle individu-centré.

Le modèle métapopulationnel ainsi couplé au modèle individu-centré peut désormais être exécuté. Deux réseaux schématiques d'interaction entre les communautés de la métapopulation sont testés (figure 3). Le premier (3a) est un réseau régulier, avec des populations initiales égales dans les différentes communautés et des migrations se réalisant entre populations voisines, symbolisant un rayon limité de déplacement du rat. Le second (3b) est un réseau irrégulier, avec des populations de communautés initiales variables et un nombre de liaisons identiques au premier réseau mais cette fois établies aléatoirement entre toutes les communautés, symbolisant l'absence de contraintes spatiales au déplacement du rat.

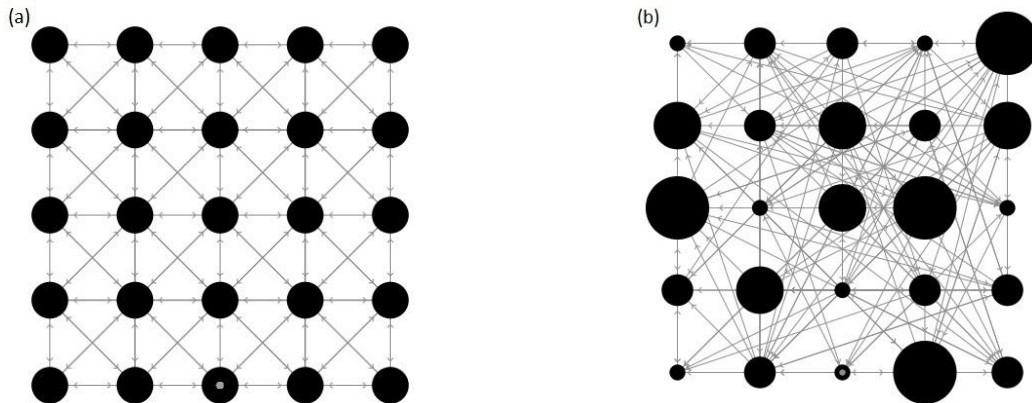


Figure 3 : Réseaux schématiques régulier (a) et irrégulier (b) d'interaction entre les communautés testés lors des simulations sur le modèle couplé. Les deux métapopulations comprennent la même population globale (28000 rats, 51000 puces) et le même nombre de liaisons entre communautés (141), chaque liaison correspondant à un taux de migration $m_h[ij]$ du rat de 0.03. A l'initialisation, les individus infectés sont symbolisés par le cercle gris, localisés au sein de la communauté en bas au milieu.

Les résultats des simulations réalisées sur le modèle métapopulationnel couplé sont présentés dans la figure 4. On constate que selon la structure du réseau considérée, l'allure des oscillations épidémiques s'amortissant progressivement vers l'instauration d'un équilibre endémique diffère quelque peu. Lorsqu'on diminue les contraintes spatiales et que les migrations deviennent possibles sur tout l'espace (b), la première épidémie se propage sur un temps plus court que dans le cas d'un réseau où les migrations sont locales (a). Les épidémies qui lui succèdent s'amortissent plus rapidement vers un équilibre endémique et ce dernier se situe à un niveau inférieur.

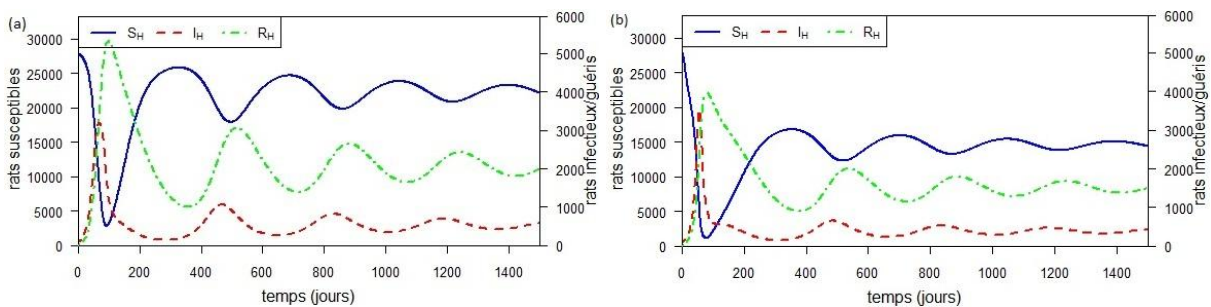


Figure 4 : Séries temporelles des populations totales de rats susceptibles, infectieux et immunisés issues du modèle métapopulationnel couplé, simulées sur une structure régulière (a) ou irrégulière (b).

Discussion

Le cadre de modélisation présenté au travers de cet article n'a pas pour vocation la reproduction d'une réalité observée particulière. Il se veut suffisamment général pour être directement applicable à différentes situations épidémiologiques observées sur le terrain, pourvu que les variables d'entrée du modèle soient renseignées et que l'on ne s'éloigne pas du domaine d'application du modèle, à savoir la peste bubonique sur les Hautes Terres de Madagascar. L'originalité de l'approche proposée tient dans le couplage entre deux modèles individu-centré et métapopulationnel, qui permet d'intégrer l'hétérogénéité spatiale et les mobilités individuelles à la fois à l'intérieur et entre des communautés de rongeurs. Il serait intéressant de voir dans quelle mesure les fonctions d'incidence mises en évidence à l'aide du modèle individu-centré sont sensibles à la structuration de l'habitat du rat et à la localisation des cultures et denrées agricoles à l'intérieur d'une communauté d'individus, ces dernières orientant les mobilités. Au niveau inter-communautaire, l'application de ce modèle suppose également que l'on arrive à identifier les barrières physiques et biologiques qui séparent les différentes communautés et que l'on arrive à évaluer les possibilités de migration entre chacune. Si l'accent a été mis sur l'intégration de la structure spatiale dans le modèle, une voie d'amélioration possible du modèle est l'intégration de la saisonnalité des conditions environnementales locales (température et humidité), qui conditionnent la dynamique naturelle des populations de rongeurs et leurs puces et influencent le cycle de transmission de la peste. Mais d'ores et déjà, le modèle développé constitue une approche complémentaire aux méthodes observationnelles traditionnelles pour croiser les niveaux d'analyse individuel et populationnel et préciser le risque d'invasion épizootique et de persistance enzootique de la peste.

Bibliographie

- Adams, B., & Kapan, D. D. (2009). Man Bites Mosquito: Understanding the Contribution of Human Movement to Vector-Borne Disease Dynamics. (A. P. Galvani, Éd.) *PLoS ONE*, 4(8), e6763. doi:10.1371/journal.pone.0006763
- Anderson, R. M., & May, R. M. (1991). *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford and New York: Oxford University Press.
- Antonovics, J., Iwasa, Y., & Hassell, M. P. (1995). A generalized model of parasitoid, venereal, and vector-based transmission processes. *American Naturalist*, 661–675.
- Arino, J., & van den Driessche, P. (2006). Disease spread in metapopulations. *Fields Institute Communications*, 48, 1-12.
- Baltazard, M., Bahmanyar, M., Mofidi, C., & Seydian, B. (1952). Le foyer de peste du Kurdistan. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*, 5, 441-472.
- Bartlett, M. S. (1956). Deterministic and Stochastic Models for Recurrent Epidemics. *Proceedings of the Third Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability: Statistics* (Vol. IV, p. 81-110). University of California: University of California Press.
- Bobashev, G. V., Goedecke, D. M., Yu, F., & Epstein, J. M. (2007). A hybrid epidemic model: combining the advantages of agent-based and equation-based approaches. *Proceedings of the 39th conference on Winter simulation: 40 years! The best is yet to come* (p. 1532–1537).
- Brown, H. (1975). *Basic Clinical Parasitology*. New York: Appleton-Century Crofts.
- Chanteau, S., Boisier, P., Carniel, E., Duchemin, J.-B., Duplantier, J.-M., Goodman, S. M., Hanschumacher, P., et al. (2004). *Atlas de la peste à Madagascar*. IRD/Institut Pasteur de Madagascar.
- Davis, S., Klassovskiy, N., Ageyev, V., Suleimenov, B., Atshabar, B., Klassovskaya, A., Bennett, M., et al. (2007). Plague metapopulation dynamics in a natural reservoir: the burrow system as the unit of study. *Epidemiology and Infection*, 135(5), 740-748. doi:10.1017/S095026880600759X

- Fahse, L., Wissel, C., & Grimm, V. (1998). Reconciling Classical and Individual- Based Approaches in Theoretical Population Ecology: A Protocol for Extracting Population Parameters from Individual- Based Models. *The American Naturalist*, 152(6), 838-852.
- Foley, P., & Foley, J. (2010). Modeling Susceptible Infective Recovered Dynamics and Plague Persistence in California Rodent–Flea Communities. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 10(1), 59-67. doi:10.1089/vbz.2009.0048
- Gage, K. L., & Kosoy, M. Y. (2005). Natural History of Plague: Perspectives from More than a Century of Research. *Annual Review of Entomology*, 50(1), 505-528. doi:10.1146/annurev.ento.50.071803.130337
- Gillespie, H., & Myers, P. (2004). « Rattus rattus » (On-line), Animal Diversity Web. Consulté janvier 4, 2012, de http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Rattus_rattus.html
- Hagenaars, T. J., Donnelly, C. A., & Ferguson, N. M. (2004). Spatial heterogeneity and the persistence of infectious diseases. *Journal of Theoretical Biology*, 229(3), 349-359. doi:10.1016/j.jtbi.2004.04.002
- Hanski, I. (1999). *Metapopulation ecology*. Oxford University Press.
- Harwood, J. M. R. (1969). *Herms's Medical Entomology*. New York: Macmillan Publishing Co.
- Keeling, M. J., & Gilligan, C. A. (2000). Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 267(1458), 2219-2230.
- Laperrière, V., Badariotti, D., Banos, A., & Müller, J.-P. (2009). Structural validation of an individual-based model for plague epidemics simulation. *Ecological Complexity*, 6(2), 102-112. doi:10.1016/j.ecocom.2008.08.001
- Levins, R. (1969). Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control. *Bulletin of the Entomological Society of America*, 15(3), 237-240.
- Lorange, E. A., Race, B. L., Sebbane, F., & Hinnebusch, B. J. (2005). Poor Vector Competence of Fleas and the Evolution of Hypervirulence in *Yersinia pestis*. *Journal of Infectious Diseases*, 191(11), 1907 -1912. doi:10.1086/429931
- Macdonald, G. (1957). *The epidemiology and control of malaria*. Oxford University Press.
- Pollitzer, R. (1954). *Plague*. World Health Organization Monogr. Ser. Geneva: WHO.
- Ross, R. (1916). An Application of the Theory of Probabilities to the Study of a priori Pathometry. Part I. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 92(638), 204–226. doi:10.1098/rspa.1916.0007
- Ruan, S., Wang, W., & Levin, S. A. (2006). The effect of global travel on the spread of sars. *Mathematical Biosciences and Engineering: MBE*, 3(1), 205-218.
- Stenseth, N. C., Atshabar, B. B., Begon, M., Belmain, S. R., Bertherat, E., Carniel, E., Gage, K. L., et al. (2008). Plague: Past, Present, and Future. *PLoS Medicine*, 5(1), e3. doi:10.1371/journal.pmed.0050003
- Watts, D. J., Muhamad, R., Medina, D. C., & Dodds, P. S. (2005). Multiscale, resurgent epidemics in a hierarchical metapopulation model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(32), 11157 -11162. doi:10.1073/pnas.0501226102