

# Un modello strutturato per età per il potenziale impatto dell'accesso diffuso agli antiretrovirali sull'epidemia di HIV in Sudafrica

Bull. Math. Biol. 72 (2010) 2180 – 2198

[hal: 01349881](#)

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Francia  
[nicolas.bacaer@ird.fr](mailto:nicolas.bacaer@ird.fr)

Carel Pretorius

SACEMA, Centro di eccellenza DST / NRF in analisi epidemiologica e modellistica  
Università di Stellenbosch, Sudafrica

Bertran Avert

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Università di Versailles, INSERM U687, Parigi, Francia

## riassunto

Granich et al. [Lancet 373 (2009) 48–57] ha recentemente suggerito con un semplice modello matematico che un test annuale per l'HIV, con tutti gli individui sieropositivi rilevati immediatamente trattati con antiretrovirali, potrebbe portare al declino a lungo termine dell'epidemia in Sudafrica. Potrebbe salvare milioni di vite in pochi anni. Il modello suggeriva, tuttavia, che questo declino non poteva essere raggiunto con test meno frequenti. Molti osservatori hanno sottolineato che un test annuale è molto difficile in pratica. Sono comunque in preparazione studi su piccola scala. In questo articolo, utilizziamo un modello strutturato in base all'età più realistico. Il modello suggerisce che gli alti livelli recentemente riportati di uso del preservativo potrebbero già portare a un declino a lungo termine dell'HIV in Sudafrica. Il modello suggerisce inoltre che anche gli studi che testano il 20% della popolazione, ad esempio, ogni anno sarebbero interessanti. Avrebbero benefici simili, sebbene minori, in termini di riduzione della mortalità e dell'incidenza. Sarebbero molto più facili da generalizzare a popolazioni più grandi; non porterebbero alla persistenza a lungo termine dell'HIV.

Le nostre simulazioni infine suggeriscono che la distribuzione per età dell'incidenza è cambiata considerevolmente negli ultimi vent'anni in Sudafrica. Ciò mette in dubbio un'ipotesi attualmente utilizzata da EPP / Spectrum, il software che UNAIDS utilizza per le sue stime.

## 1. Introduzione

Attualmente ci sono più di 5 milioni di persone sieropositive nel solo Sudafrica [10, p. 35]. Più di 300.000 persone muoiono lì ogni anno per AIDS [10, p. 35] nonostante il programma antiretrovirale, che prevede un trattamento per le persone il cui stato HIV è stato rilevato e il cui numero di CD4 è inferiore a 200. Le raccomandazioni terapeutiche in Sud Africa porteranno probabilmente questa soglia a 350. Ma il problema rimane che molte persone con HIV ignorano il loro stato e vanno in ospedale in una fase molto avanzata dell'infezione, quando il numero di CD4 è già ben al di sotto di 350 o 200.

Il lavoro di modellizzazione [14] suggerisce che un test annuale per l'HIV, con chiunque venga immediatamente trattato con antiretrovirali indipendentemente dalla conta dei CD4, potrebbe portare a un declino a lungo termine dell'epidemia di HIV. Salverebbe milioni di vite. Il modello suggerisce anche che una frequenza inferiore di test sarebbe insufficiente per questo declino ma potrebbe comunque salvare un numero considerevole di vite. La struttura e le ipotesi del modello usato in [14] erano relativamente semplici e in qualche modo ottimistiche. Tuttavia, i risultati sono stati abbastanza sorprendenti che un certo numero di esperti ha iniziato a considerare gli antiretrovirali non solo come trattamento ma anche come possibile metodo di prevenzione,

Nel 2009, l'Organizzazione mondiale della sanità ha convocato diverse riunioni per comprendere meglio i costi e i benefici della strategia proposta da [14]. Gli antiretrovirali (compreso il monitoraggio medico) costano diverse centinaia di dollari all'anno per paziente [14]. Anche se la nuova strategia di "test and treat" potrebbe salvare milioni di vite, costerebbe diversi miliardi di dollari all'anno per almeno un decennio o due dopo il suo spiegamento. La modellistica può aiutare le agenzie di finanziamento a decidere se vale la pena provare un progetto così costoso.

In questo articolo, usiamo un modello strutturato per età per studiare la strategia "test and treat" di [14]. Consideriamo una comunità ipotetica media in cui la piramide dell'età, la prevalenza dell'HIV e le statistiche sulla mortalità sono uguali a quelle del Sudafrica a livello nazionale. Il modello include anche una variabile per il tempo trascorso dall'infezione da HIV e vari parametri che tengono conto della storia degli interventi sull'HIV. Naturalmente, la questione di quali dettagli debbano essere inclusi nel modello è controversa. Non vi è consenso sul perché l'epidemia si sia diffusa così rapidamente in Sudafrica, rispetto all'Africa centrale o occidentale.

Secondo [16], la grande popolazione di uomini migranti che lavoravano nelle miniere e i lavoratori del sesso associati erano un fattore chiave. Se così fosse, ciò richiederebbe in linea di principio un modello diverso dal nostro, con diversi gruppi a rischio. Tuttavia, prenderemo una prevalenza iniziale relativamente elevata dell'HIV, dicendo che è il risultato di un'epidemia iniziale tra le prostitute e i loro clienti. Altri autori insistono sul basso livello di circoncisione tra gli uomini [28] o sul fatto che l'età del primo matrimonio è relativamente tardi [4]. Questi fattori vengono presi in considerazione implicitamente solo attraverso le probabilità di trasmissione dell'HIV e il tasso di rotazione specifico per età dei partner sessuali.

C'è già stato un gran numero di modelli strutturati per età per l'HIV, vedi ad esempio [2, 17, 18, 23]. Il nostro obiettivo è quello di cercare di sviluppare il modello più semplice strutturato per età in grado di adattarsi ai dati sull'età della prevalenza dell'HIV e della mortalità in Sudafrica, incluso l'indagine sulla popolazione del 2008 [21]. Il risultato è quindi di complessità intermedia: con antiretrovirali a differenza dei primi modelli [2], ma senza i gruppi a rischio di [17] e senza le coppie accoppiate di [18], con ipotesi meccanicistiche per l'incidenza a differenza di [23]. Una delle principali sfide per il nostro modello è quella di riprodurre la rapida crescita dell'epidemia nei primi anni '90 e la recente stabilizzazione a livello osservato in Sudafrica.

La sezione 2 descrive i parametri del nostro modello. Le equazioni sono riportate nell'appendice. La sezione 3 mostra come il nostro modello si adatta ai dati storici. Mostra anche proiezioni per i prossimi dieci anni in tre scenari: continuazione dell'attuale programma antiretrovirale, una moderata strategia di "test and treat" con il 20% della popolazione testata ogni anno e una strategia intensiva di "test and treat" quasi come in [14] ma con il 50% della popolazione testata ogni anno. I risultati suggeriscono che, se l'alto livello di utilizzo del preservativo riportato di recente non è troppo lontano dalla realtà e continua, allora tutti gli scenari portano a un declino a lungo termine dell'HIV. Ma come mostrato nella sezione 4, un'ulteriore strategia di "test and treat" può salvare un numero considerevole di vite nel prossimo decennio, questo numero aumenta con la frequenza dei test. Pertanto, un test annuale, come richiesto da [14], potrebbe non essere così critico per il successo dei test futuri.

Il nostro modello suggerisce anche che la distribuzione per età dell'incidenza è variata considerevolmente negli ultimi dieci anni in Sudafrica, probabilmente perché l'uso del preservativo è aumentato molto più rapidamente tra i giovani adulti rispetto agli altri gruppi. Ciò mette in dubbio il metodo utilizzato dal software EPP / Spectrum per calcolare l'incidenza specifica dell'età dell'HIV. EPP / Spectrum è un software utilizzato da UNAIDS per le sue stime.

## 2. Il modello

Le equazioni del nostro modello e un riepilogo dei valori dei parametri sono disponibili nell'appendice. Il nostro programma per computer è disponibile su [www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci](http://www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci) e funziona con Scilab (<http://www.scilab.org>), software gratuito molto simile a MatLab.

## 2.1 Demografia

Il modello include persone di età compresa tra 0 e 100 anni. Le simulazioni sono iniziate nel 1986 (vedere la sezione 2.4 di seguito per una spiegazione di questa scelta). Immaginiamo una comunità che abbia la stessa struttura per età di tutto il Sudafrica. A tale scopo viene utilizzato il database internazionale del Census Bureau degli Stati Uniti [26] (Figura 1a). Poiché [26] indica la popolazione in gruppi di 5 anni, le età sono state distribuite in ciascun gruppo per ottenere una piramide dell'età regolare. La piramide dell'età viene ridimensionata per avere 20 nascite maschili e 20 nascite femminili nel 1986. La comunità contiene quindi circa 1400 persone.

Da quando la simulazione è iniziata con una persona infetta nel 1986 (vedere la sezione 2.4), ciò significa che la prevalenza iniziale dell'HIV tra gli adulti è di circa 1/1000. Se il tempo di raddoppio è di un anno, la prevalenza dell'HIV può raggiungere l'uno per cento in quattro anni. Se consideriamo una comunità più ampia, diciamo 100.000 persone, con una sola persona inizialmente infetta, ci vorranno dieci anni perché la prevalenza raggiunga lo stesso livello. Tuttavia, la prevalenza era molto bassa nel 1986 e già relativamente elevata nel 1991 (vedere sezione 3). In altre parole, immaginiamo che l'epidemia abbia avuto due fasi:

- un processo di percolazione molto rapido che coinvolge le prostitute in tutto il paese intorno al 1986, portando a una prevalenza dell'ordine di 1/1000 in molte comunità,
- un'epidemia generalizzata dopo il 1986.

Modelliamo solo questa seconda fase.

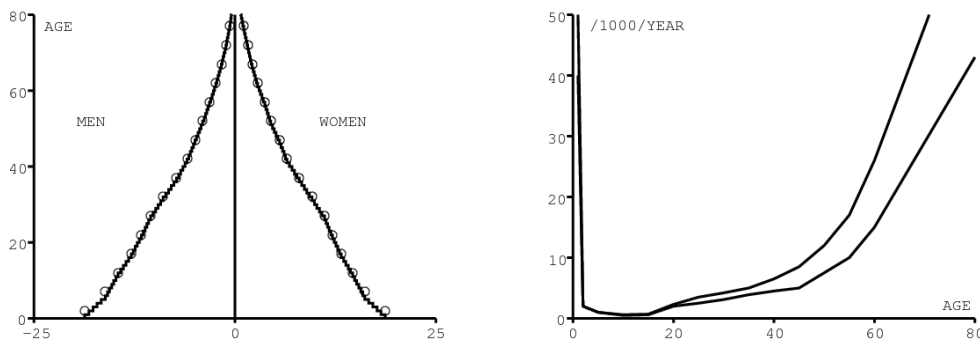


Figura 1. (a) Piramide dell'età nel 1986. (b) Mortalità maschile (curva superiore) e mortalità femminile (curva inferiore) escluso l'AIDS per età.

Vengono utilizzate le curve tipiche [1, p. 6] per la mortalità delle persone sieropositive di età superiore ai 15 anni. Secondo [25], abbiamo per i bambini nati nel 1990

- mortalità infantile (prima di un anno) di 43/1000 ragazze
- mortalità prima dei 5 anni di 57/1000 ragazze
- mortalità infantile di 47/1000 ragazzi
- mortalità prima dei 5 anni di 63/1000 ragazzi.

Tra 5 e 15 anni, abbiamo cercato di fare una scelta ragionevole (Figura 1b).

Negli ultimi due decenni c'è stata una transizione demografica in Sudafrica. Dato che questo è difficile da modellare, prendiamo semplicemente il numero annuale di nascite riportate dal 1986 ed estrapolate al 2020 entro il [26]. Più specificamente, viene presa in considerazione la riduzione proporzionale del numero di nascite rispetto al 1986 (Figura 2a).

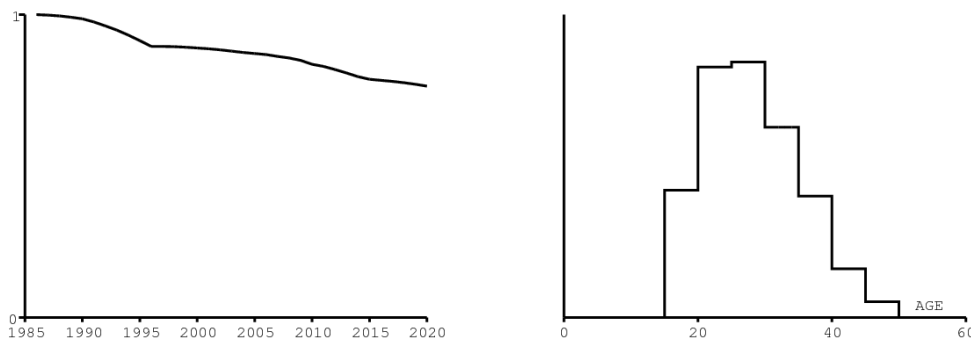


Figura 2. (a) Riduzione segnalata e prevista del numero annuale di nascite tra il 1986 e il 2020, rispetto al 1986. (b) Fertilità femminile per età standardizzata (scala verticale non mostrata).

Sebbene il processo di nascita non sia modellato meccanicamente, la fertilità femminile standardizzata per età è ancora necessaria per stimare la trasmissione dell'HIV da madre a figlio. La curva nelle fasce di età di 5 anni è presa da [25] e mostrata nella Figura 2b. Per semplicità, si presume che la fertilità sia uniforme in ogni fascia d'età.

## 2.2 Comportamento sessuale

Supponiamo che il tasso di rotazione dei partner sessuali maschili sia dato in funzione dell'età della donna nella Figura 3a. Quindi otteniamo un adattamento relativamente buono al numero cumulativo di partner sessuali maschili misurato in uno studio su donne dai 15 ai 30 anni *all'Orange Farm*, una baraccopoli vicino a Johannesburg (Figura 3b, comunicazione personale da Bertran Auvvert). La rapida crescita dell'epidemia di HIV in Sudafrica è tuttavia difficile da riprodurre in simulazione con il nostro modello se non si tiene conto di una significativa sottostima del numero di partner sessuali. Verrà quindi utilizzato un fattore correttivo, come spiegato nella sezione 2.5 di seguito.

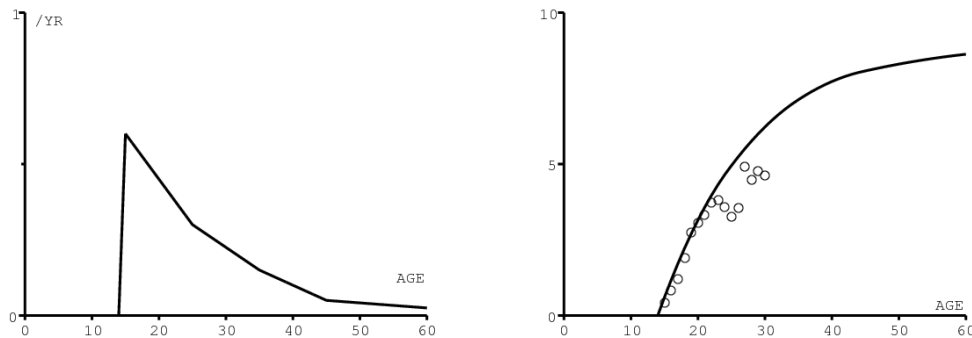


Figura 3. (a) Tasso di rotazione dei partner sessuali maschili in base all'età della donna. (b) Numero cumulativo di partner sessuali maschili in base all'età della donna. (a) e (b) ignorano la sottostima.

Supponiamo che la funzione che descrive come le donne di età  $x$  scelgono i partner sessuali maschili di età  $y$  sia una distribuzione di probabilità triangolare,

- uguale a 0 per  $y < x_{\min}(x)$  e  $y > x_{\max}(x)$ ,
- con un massimo in  $y = x_{\text{opt}}(x)$ ,
- lineare per pezzi (linee continue nella Figura 4a e Figura 4b).

$x_{\min}(x)$ ,  $x_{\max}(x)$  e  $x_{\text{opt}}(x)$  sono funzioni adattate ai dati di due città: Guguletu, vicino alla città di Cape Town (Figura 4a, comunicazione personale di M. Kamupira e L. Myer), e Carletonville, a ovest di Johannesburg (Figura 4b, comunicazione personale da B. Williams).

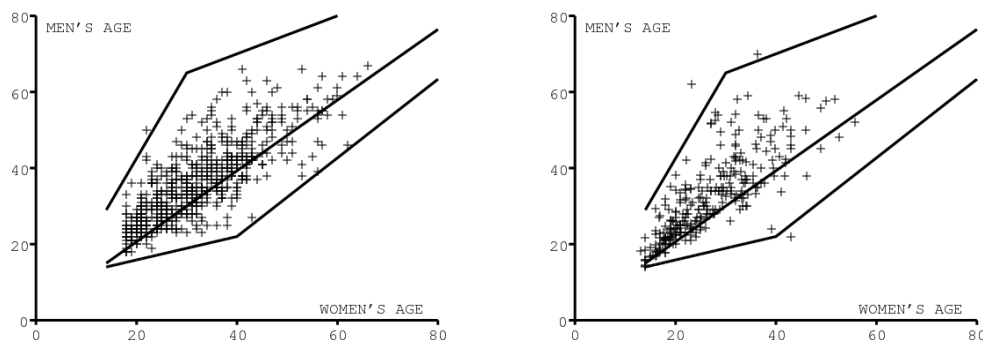


Figura 4. Scelta del partner maschile in base all'età della donna. Le tre righe corrispondono all'età minima, l'età preferita e l'età massima. I dati provengono da Guguletu (a) e Carletonville (b).

### 2.3 Uso del preservativo

Le indagini nazionali del 2002, 2005 e 2008 contengono statistiche sull'uso del preservativo durante l'ultimo rapporto sessuale [21, p. 45]. La percentuale di utilizzo del preservativo, come riportato dalle donne, e il suo intervallo di confidenza sono riportati nella Figura 5a e nella Figura 5b per i gruppi di età 15-24 (cerchi bianchi), 25-49 (diamanti neri) e oltre 50 anni (diamanti bianchi). I dati per le fasce di età 15-24 e 25-49 per l'anno 1998 sono una media dei dati di un sondaggio demografico e sanitario [6, p. 89]. Si noti che le statistiche sull'uso del preservativo riportate dagli uomini non sono prese in considerazione [21, p. 45], che sono significativamente più alti nella fascia di età 15-24 anni.

Per il nostro modello, si presume per semplicità che l'uso sia una funzione dell'età della donna ma non dell'età dell'uomo. È una funzione che diminuisce linearmente dell'età dopo il primo rapporto a 14 anni, come suggeriscono i dati [21, p. 45]. Si presume che l'uso massimo dei preservativi aumenti linearmente dallo 0 al 10% tra il 1987 e il 1995, dal 10% all'80% tra il 1995 e il 2007, e rimanga costante dopo. Si presume che l'uso del preservativo diminuisca esponenzialmente con l'età. Si presume che la velocità con cui diminuisce con l'età stessa diminuisca nel tempo per ottenere una migliore corrispondenza con i dati. Vedi i dettagli nell'appendice.

L'uso del preservativo potrebbe ancora aumentare in tutte le fasce d'età. Tuttavia, si ipotizza prudentemente che rimarrà al livello riportato nel 2008, che era già elevato. La Figura 5a mostra il livello di utilizzo del preservativo nel modello a 20, 35 e 60 anni (che rappresentano in qualche modo le fasce di età 15-24, 25-49 e oltre 50) in funzione del tempo. (linee continue).

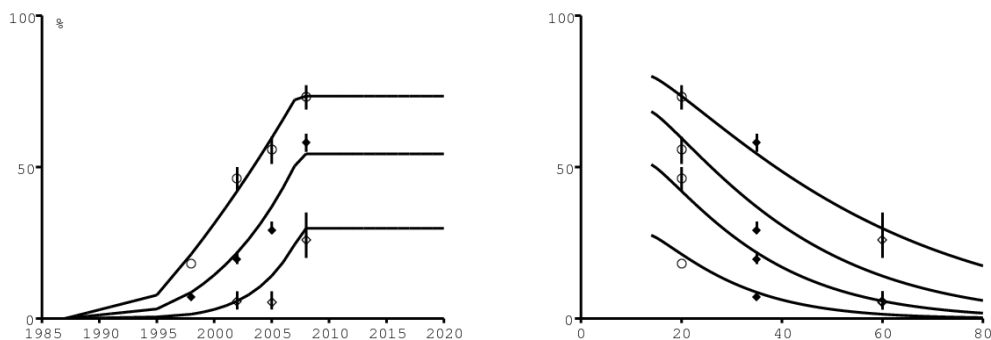


Figura 5. (a) Uso del preservativo in funzione del tempo a 20, 35 e 60 anni (linee continue, dall'alto verso il basso) nel modello e nei dati per i gruppi di età 15-24, 25-49 e 50 anni e altro ancora (b) Uso di preservativi in base all'età nel 1998, 2002, 2005 e 2008 (dal basso verso l'alto). I dati si riferiscono

alle stesse fasce di età di (a).

La Figura 5b mostra gli stessi livelli di utilizzo del preservativo ma per età per gli anni 1998, 2002, 2005 e 2008. Per quanto riguarda il numero di partner sessuali, è probabile che vi sia una distorsione statistica nel livello riportato di uso del preservativo, una propensione all'eccessiva segnalazione. Per semplificare, adeguiamo solo il pregiudizio per il numero di partner sessuali.

## 2.4 HIV, prevenzione della trasmissione da madre a figlio e antiretrovirali

Si presume che la mortalità correlata all'AIDS di persone sieropositive senza antiretrovirali dipenda dal tempo trascorso dall'infezione ma non dall'età per adulti e bambini di età superiore ai 5 anni. Più precisamente, supponiamo che ciò corrisponda a una curva di sopravvivenza di Weibull con un parametro di forma pari a 2,25 come in [14]. Tuttavia, prendiamo una vita media di 10 anni invece di 11 anni, poiché ciò si adatta meglio alla Figura 8a. La Figura 6a mostra la curva di sopravvivenza che combina la mortalità naturale e la mortalità per AIDS per una donna infetta a 20 anni. Per i bambini sieropositivi di età inferiore ai 5 anni, vi è un'ulteriore mortalità in eccesso del 30% durante il primo anno di vita. Partiamo dal presupposto che l'eccesso di mortalità ritorna linearmente allo stesso livello di quello degli adulti dopo 5 anni. Questa ipotesi si adatta abbastanza bene ai dati di [13]. La Figura 6a mostra quindi la curva di sopravvivenza di una ragazza infetta alla nascita.

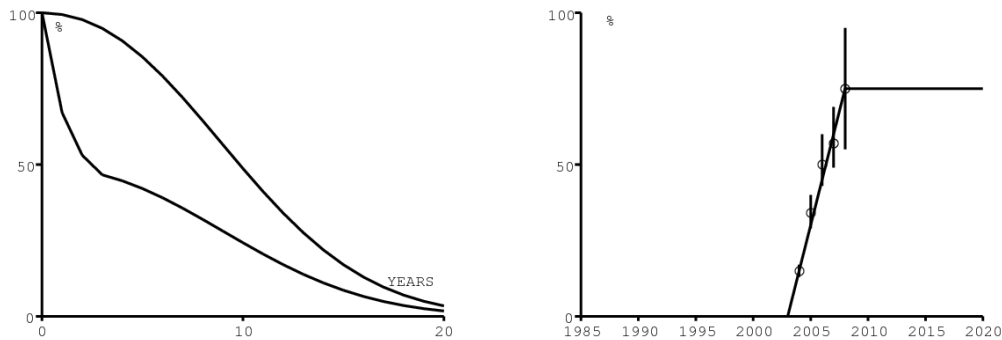


Figura 6. (a) Curva di sopravvivenza di una ragazza infetta alla nascita (curva inferiore) e di una donna infetta a 20 anni (curva superiore) in funzione del tempo trascorso dall'infezione. (b) Accesso alla prevenzione della trasmissione da madre a figlio.

In Sudafrica, la nevirapina è disponibile negli ospedali pubblici dal 2002. Si ritiene che riduca la probabilità di trasmissione dell'HIV da madre a figlio dal 40% al 5% (vedere [23] per ulteriori discussioni), e che l'accesso alla prevenzione della trasmissione da madre a figlio è aumentato dallo 0 al 75% tra il 2003 e il 2008, rimanendo costante in seguito (Figura 6b). I dati e gli intervalli di confidenza nella Figura 6b per gli anni 2004-2008 provengono da [24, p. 278] e [27, pag. 101].

Si presume che l'accesso all'attuale programma antiretrovirale sia aumentato dallo 0 al 100% tra il 2003 e il 2007 (Figura 7a di seguito, linea tratteggiata). Si presume che in questo programma, solo il 40% delle persone con HIV finisca per ricevere antiretrovirali, indipendentemente dall'età e dal tempo trascorso dall'infezione. Questa percentuale è stata scelta per adattarsi al numero totale di persone che ricevono antiretrovirali (vedere la Figura 8b di seguito). Se avessimo dati separati per il numero di uomini e donne che ricevono antiretrovirali, il numero di donne è sicuramente più alto perché le donne possono ricevere antiretrovirali dopo una visita in gravidanza, potremmo usare percentuali diverse. Nessun cambiamento molto significativo nella percentuale di persone con HIV che finiscono per ricevere antiretrovirali dovrebbe derivare da un cambiamento nella soglia del CD4 da 200 a 350, poiché il conteggio medio di CD4 all'inizio del trattamento è già ben al di sotto di 200; È solo quando le persone con HIV iniziano a sentirsi molto male che vanno in ospedale, vengono testate e alla fine ricevono un trattamento.

Si presume che in [14] le persone che ricevono antiretrovirali siano 100 volte meno infettive delle persone con HIV che non lo fanno, anche se questo è un po' ottimista.

Infine, si presume che le persone che ricevono antiretrovirali abbiano una mortalità correlata all'AIDS costante pari alla metà della mortalità appena prima di iniziare il trattamento. Ad esempio, qualcuno che inizia gli antiretrovirali dopo 10 anni di infezione vede la loro mortalità in eccesso a causa dell'AIDS che scende dal 13,6% all'anno al 6,8% all'anno, sopravvivendo così in media 15 anni. Qualcuno che inizia gli antiretrovirali dopo 15 anni di infezione vede la loro mortalità in eccesso a causa dell'AIDS che scende dal 22% all'anno all'11% all'anno, sopravvivendo in media a 9 anni. È difficile tradurre queste ipotesi in termini di numero di CD4 data la variabilità di questo numero tra le persone sieropositive [14, supplemento, Figura 1]. Si presume che in [14] l'1,5% delle persone interrompa il trattamento ogni anno.

Partiamo dal presupposto che la prima persona infetta è arrivata nel nostro modello nel 1986. Un ampio sondaggio condotto nel 1986 ha mostrato che all'epoca non c'era quasi nessun HIV in Sudafrica [12]. Si presume in qualche modo arbitrariamente che la prima persona infetta sia una donna di 16 anni. Si noti, tuttavia, che a partire da una donna anziana, e quindi con un tasso di rotazione inferiore dei partner sessuali maschili, si sposta di qualche anno la curva epidemica. Certo, il primo caso potrebbe anche essere un uomo.

## 2.5 Probabilità di trasmissione, sottostima di partner sessuali e metodo di adattamento

Ci sono due caratteristiche dell'epidemia in Sudafrica che un modello deve riprodurre: una crescita molto rapida all'inizio e una stabilizzazione ad un alto livello di prevalenza nell'arco di dieci anni. Nel modello senza struttura dell'età di [14], ciò è stato ottenuto con un'alta riproducibilità iniziale e supponendo che l'incidenza diminuisca esponenzialmente con la prevalenza a causa dei cambiamenti comportamentali. Ciò significa anche che l'incidenza tende ad aumentare quando la prevalenza diminuisce a causa degli interventi. Il modello ha prodotto una curva logistica, quindi è stato sufficiente regolare due o tre parametri per adattarlo ai dati sull'HIV. [3] ha usato lo stesso metodo.

Nel nostro modello più meccanicistico, le simulazioni suggerivano che era difficile riprodurre la rapida crescita dell'insorgenza dell'epidemia con una velocità di rotazione dei partner sessuali come nella Figura 3a. La forza dell'infezione coinvolge il prodotto di questo tasso con una probabilità di trasmissione per coppia (generalmente diversa da uomo a donna e da donna a uomo).

Anche quando si sceglievano valori elevati della probabilità di trasmissione per coppia (85% da uomo a donna e 50% da donna a uomo), si doveva presumere che il vero numero cumulativo di partner sessuali maschili fosse il doppio di quanto riportato in Figura 3b. Ciò porta ad un numero cumulativo di partner sessuali maschili che tende verso 16 invece di 8 per tutta la vita. Otteniamo così un buon aggiustamento con la prevalenza per età dell'HIV nel 2002, 2005 e 2008 [21].

## 3. Simulazioni

Abbiamo provato tre scenari dal 2010:

- il primo con l'attuale programma antiretrovirale (attendere che le persone con HIV vengano in ospedale per sottoporsi al test) che continua invariato,
- il secondo con una strategia di "test and treat" in cui il 20% della popolazione viene testato ogni anno,
- il terzo con una strategia di "test and treat" in cui ogni anno viene testato il 50% della popolazione.

La strategia originale "test and treat" ha proposto un tasso di test pari a 1 all'anno nel modello a tempo continuo di [14]. Ciò corrisponderebbe nel nostro modello (con un intervallo temporale di un anno) a una copertura annuale pari al 63% ( $1 - e^{-1} \simeq 63\%$ ). Per l'implementazione della strategia "test and treat", ipotizziamo un'adozione lineare crescente dallo 0 al 100% tra il 2010 e il 2012 (Figura 7a, linea continua).

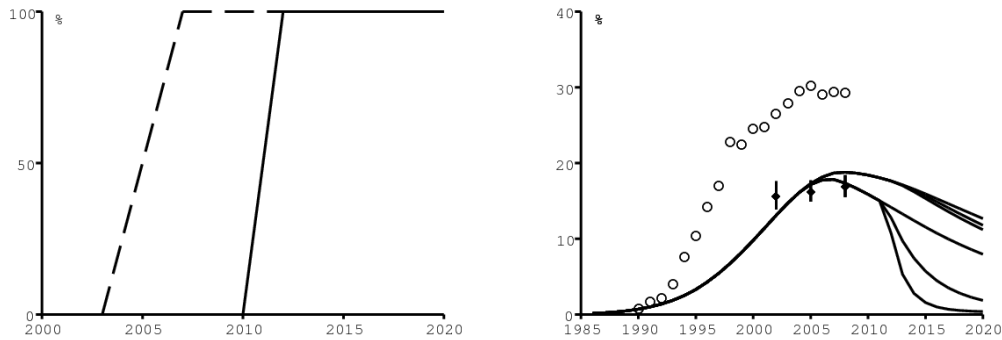


Figura 7. (a) Accesso all'attuale programma antiretrovirale (linea tratteggiata) e alla strategia di "test and treat" (linea continua). (b) Prevalenza dell'HIV nelle cliniche prenatali (cerchi) e nella popolazione di età compresa tra 15 e 49 anni (tre linee continue dall'alto per il modello, dati da [21]). Le tre linee solide in basso mostrano la prevalenza di persone che vivono con l'HIV senza antiretrovirali nella popolazione di età compresa tra 15 e 49 anni.

Concentriamoci prima sulle statistiche aggregate. La Figura 7b mostra la prevalenza (dall'alto verso il basso) dell'HIV nelle cliniche prenatali, la prevalenza dell'HIV nella popolazione dai 15 ai 49 anni e la prevalenza delle persone sieropositive senza antiretrovirali nella popolazione dai 15 ai 49 anni. I dati delle cliniche prenatali (cerchi bianchi) per gli anni 1990-2008 provengono da [10, p. 7]. I punti neri per la popolazione dai 15 ai 49 anni provengono da [21, p. 31]. Le linee continue in alto nella Figura 7b (i tre scenari sono difficili da distinguere) sono prese dal nostro modello e mostrano la prevalenza nella popolazione di età compresa tra 15 e 49 anni.

Le due strategie di "test and treat" hanno scarso effetto sulla prevalenza complessiva dell'HIV poiché la diminuzione del numero di nuove infezioni è compensata dalla diminuzione della mortalità per AIDS. Le tre linee continue in basso nella Figura 7b rappresentano la popolazione sieropositiva senza antiretrovirali. La curva più bassa corrisponde alla strategia con la più alta frequenza di test. Diversamente da [14, Figura 4B], la prevalenza dell'HIV diminuisce (e converrebbe asintoticamente a zero) anche nello scenario di base senza una strategia di "test and treat". Naturalmente, ciò non significa che non siano necessari nuovi interventi.

La Figura 8a mostra la mortalità, il numero totale di morti diviso per la popolazione totale. I diamanti bianchi corrispondono alle morti registrate [22], i cerchi bianchi alle morti stimate da [1] e i diamanti neri alle morti stimate da [26]. Il numero più recente di decessi registrati (diamante bianco, anno 2007) sarà probabilmente rivisto il prossimo anno a causa di un ritardo nell'elaborazione dei registri dei decessi. Il nostro modello non tiene conto della continua diminuzione della mortalità non AIDS, che era responsabile della piccola diminuzione della mortalità nei primi anni '90 secondo [26] (questa diminuzione era più evidente negli anni '80, dati non mostrati). Ovviamente, la strategia di "test and treat" con la più alta frequenza di test riduce maggiormente la mortalità.

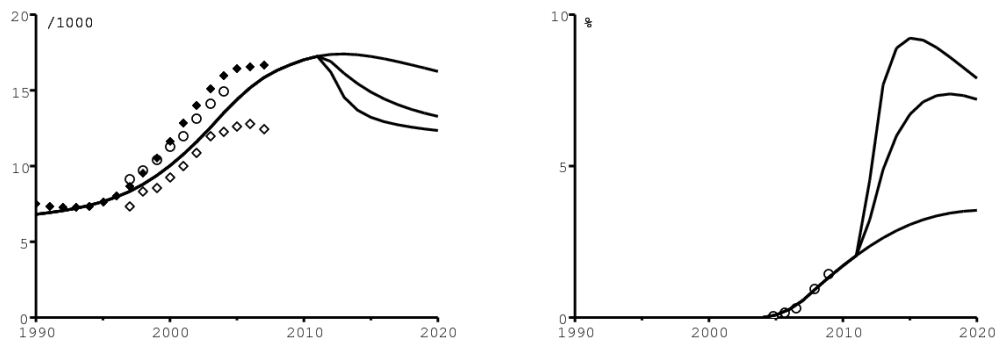


Figura 8. (a) Mortalità. (b) Proporzione della popolazione totale che riceve antiretrovirali.

La Figura 8b mostra come il modello si adatta ai dati per la proporzione della popolazione totale che riceve antiretrovirali. Come riportato [11, p. 16], c'erano 19.500 persone che ricevevano antiretrovirali dal settore della sanità pubblica nell'ottobre 2004, 78.000 nel luglio 2005 e 140.000 nel marzo 2006. Secondo [27, p. 56], il numero di persone che hanno ricevuto antiretrovirali ha raggiunto 458.951 nel dicembre 2007 e 700.500 nel dicembre 2008. Le proporzioni corrispondenti della popolazione totale sono state ottenute dividendo questi numeri per la popolazione totale del Sudafrica stimata in [26]. Il numero di persone che assumono farmaci antiretrovirali inizierebbe già a diminuire dopo il 2015 nella strategia più intensa di "test and treat".

La Figura 9a mostra l'incidenza dell'HIV negli adulti (età  $\geq 15$ ) in base ai tre scenari. L'improvviso cambiamento nella pendenza della curva nel 2008 è dovuto alla crescita dell'uso del preservativo prima del 2008 e alla nostra ipotesi che l'uso del preservativo rimanga costante dopo il 2008 (Figura 5). Il cerchio (resp. Punto nero) nella Figura 9a rappresenta la stima del 2008 di UNAIDS (resp. Da ASSA, la Society of Actuaries of South Africa) per l'incidenza negli adulti [10, p. 35]. Secondo il nostro modello, l'incidenza con l'attuale programma antiretrovirale sarebbe comunque superiore a 0,5% all'anno nel 2020.

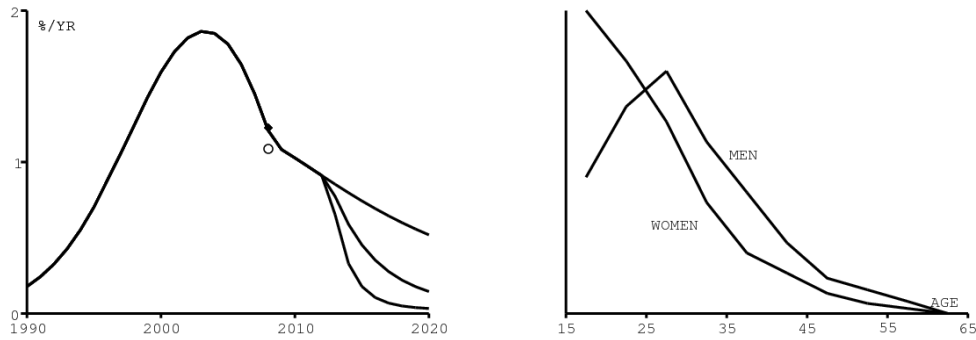


Figura 9. (a) Incidenza dell'HIV negli adulti (età  $\geq 15$ ) nel modello e stime del 2008 da UNAIDS (cerchio) e ASSA (punto nero) [10, p. 35]. (b) Ipotesi sulla distribuzione standardizzata dell'età dell'incidenza dell'HIV secondo il software Spectrum [23, p. 16] per epidemie generalizzate (scala verticale non indicata).

Dopo queste statistiche aggregate, diamo un'occhiata a quelle strutturate per età. Innanzitutto, ricordiamo che Spectrum, il software utilizzato da UNAIDS per le sue stime, presuppone che la distribuzione standardizzata dell'età dell'incidenza dell'HIV negli uomini e nelle donne sia costante nel tempo (Figura 9b); la variazione temporale dell'incidenza totale è data lì da un altro software, EPP [23, p. 16].

Al contrario, la Figura 10 mostra come la distribuzione per età dell'incidenza dell'HIV cambia nel tempo nel nostro modello. C'è un cambiamento abbastanza significativo. Sia per gli uomini (Figura 10a) sia per le donne (Figura 10b), l'età in cui l'incidenza è maggiore si sposta verso l'età crescente tra il 1990 e il 2010. Ciò è dovuto al crescente uso di preservativi. Questa crescita è stata più rapida nei giovani che negli anziani, secondo la Figura 5.

Si noti che la distribuzione per gli uomini utilizzata nello spettro (Figura 9b) è simile a quella ottenuta per l'anno 2000, con un'incidenza massima raggiunta tra 25 e 30 anni. Ma la nostra simulazione suggerisce che il picco è raggiunto intorno ai 35 nel 2010 (Figura 10a). Allo stesso modo, la distribuzione utilizzata da Spectrum per le donne (Figura 9b) è simile a quella ottenuta per l'anno 1990, con un'incidenza che diminuisce con l'età. Ma abbiamo distribuzioni abbastanza diverse per gli anni 2000 e 2010.

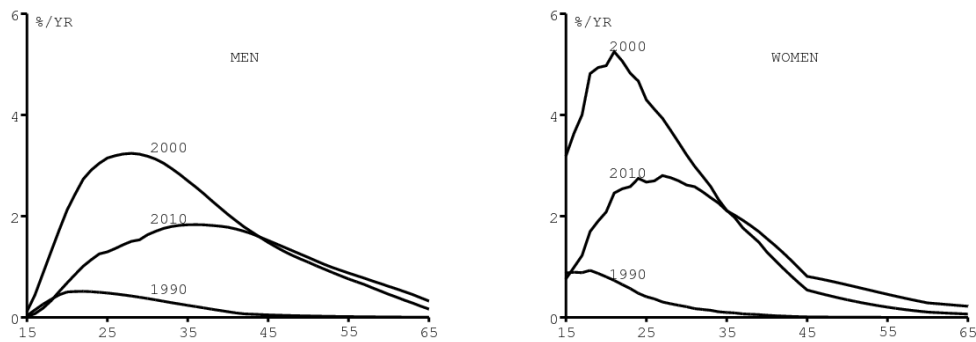
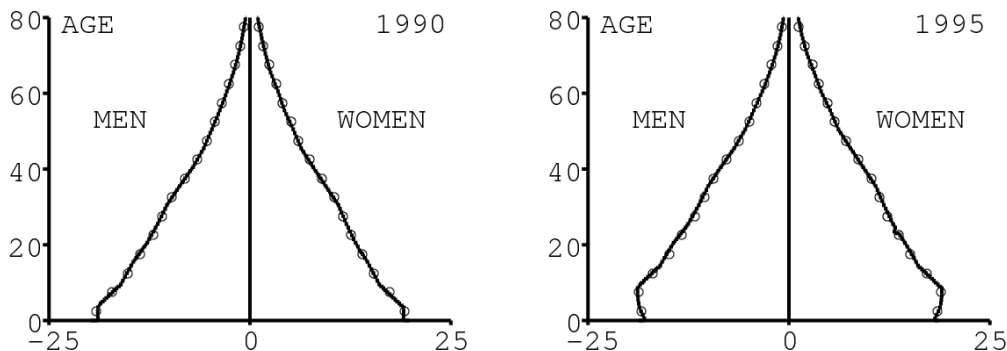


Figura 10. (a) Distribuzione per età dell'incidenza dell'HIV tra gli uomini nel 1990, 2000 e 2010. (b) La stessa cosa tra le donne.

La Figura 11 mostra la piramide dell'età prodotta dal modello. Confrontiamo la piramide ogni 5 anni con quella data da [26] (cerchi bianchi), da verificare. È importante disporre di una struttura di età corretta per poter regolare sia i dati aggregati che i dati disaggregati per età.



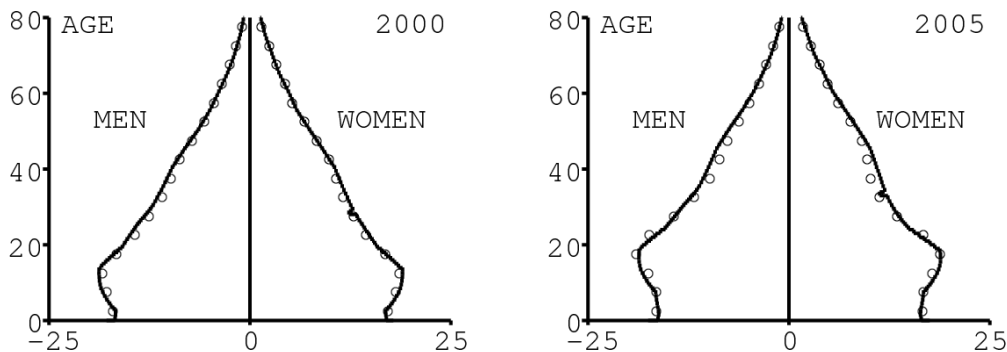
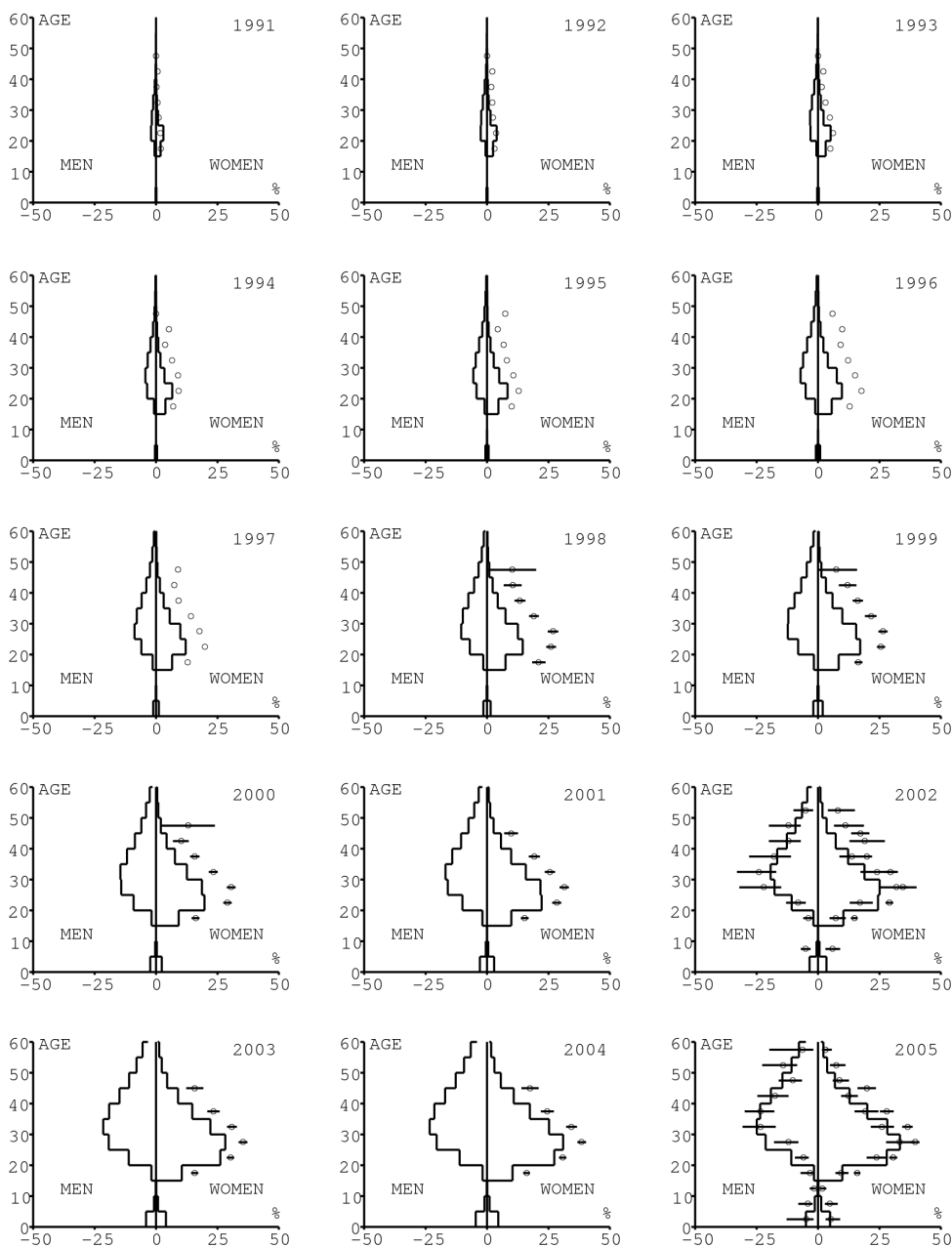


Figura 11. Piramide dell'età nel 1990, 1995, 2000 e 2005.

La Figura 12 mostra come il modello si adatta ai dati specifici dell'età sulla prevalenza dell'HIV per fasce di età di 5 anni nel periodo 1991-2008. Ricordiamo con la Figura 7a che i nostri tre scenari non iniziano a differire fino a dopo il 2010. Esistono due serie di dati. La prima serie rappresenta la prevalenza dell'HIV tra le donne nelle cliniche prenatali: viene somministrata senza intervallo di confidenza per gli anni 1991-1997 in [8, p. 8] e con intervalli di confidenza per gli anni 1998-2000 in [5], per gli anni 2001-2002 in [7, p. 9], per gli anni 2003-2005 in [9, p. 13] e per gli anni 2006-2008 in [10, p. 8].

La seconda serie di dati proviene dalle tre indagini nazionali condotte nel 2002 [19], 2005 [20] e 2008 [21]. Coprono non solo donne ma anche uomini e bambini. Gli intervalli di confidenza sono rappresentati da barre orizzontali nella Figura 12. I dati si riferiscono a gruppi di età di 5 anni ad eccezione dei bambini nel 2002 e nel 2008 che sono raggruppati nella fascia di età compresa tra 2 e 14 anni. I punti nella Figura 12 sono impostati sull'età media delle fasce di età. I dati delle cliniche prenatali sopravvalutano la prevalenza tra donne della stessa fascia d'età, come si può vedere negli anni 2002, 2005 e 2008. Abbiamo adeguato i parametri del nostro modello ai dati della popolazione. I dati delle cliniche prenatali sono quindi limiti superiori per la prevalenza simulata. L'adattamento ai dati nella Figura 12 non è perfetto. La prevalenza dell'HIV è chiaramente sottovalutata per le donne anziane nel 2002 e sopravvalutata per le giovani donne nel 2005. La corrispondenza con i dati del 2008 è abbastanza buona.



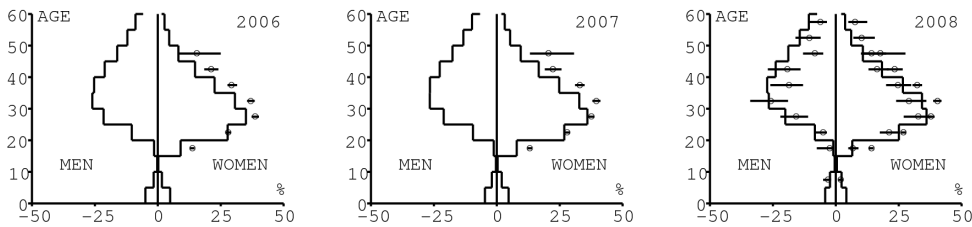


Figura 12. Prevalenza dell'HIV tra uomini e donne per età (asse verticale) tra il 1991 e il 2008. I dati provengono da cliniche prenatali (1991-2008) e indagini sulla popolazione (2002, 2005 e 2008) .

La Figura 13 mostra come il modello si adatta ai dati di mortalità specifici per età per i gruppi di età di 5 anni. Ci sono ancora due serie di dati:

- una serie di decessi registrata per gli anni 1997-2007 [22, p. 45-48],
- una serie di morti corretta solo per gli anni 1997-2004 [1, p. 169].

Le mortalità corrispondenti a questi dati sono state calcolate dividendo il numero di decessi nelle fasce di età di 5 anni di un determinato anno per la popolazione di questa fascia d'età secondo [26]. Abbiamo cercato di adattare il modello con le mortalità corrette. Esiste una differenza significativa con le mortalità risultanti dalle morti registrate, in particolare per i bambini di età inferiore ai 5 anni.

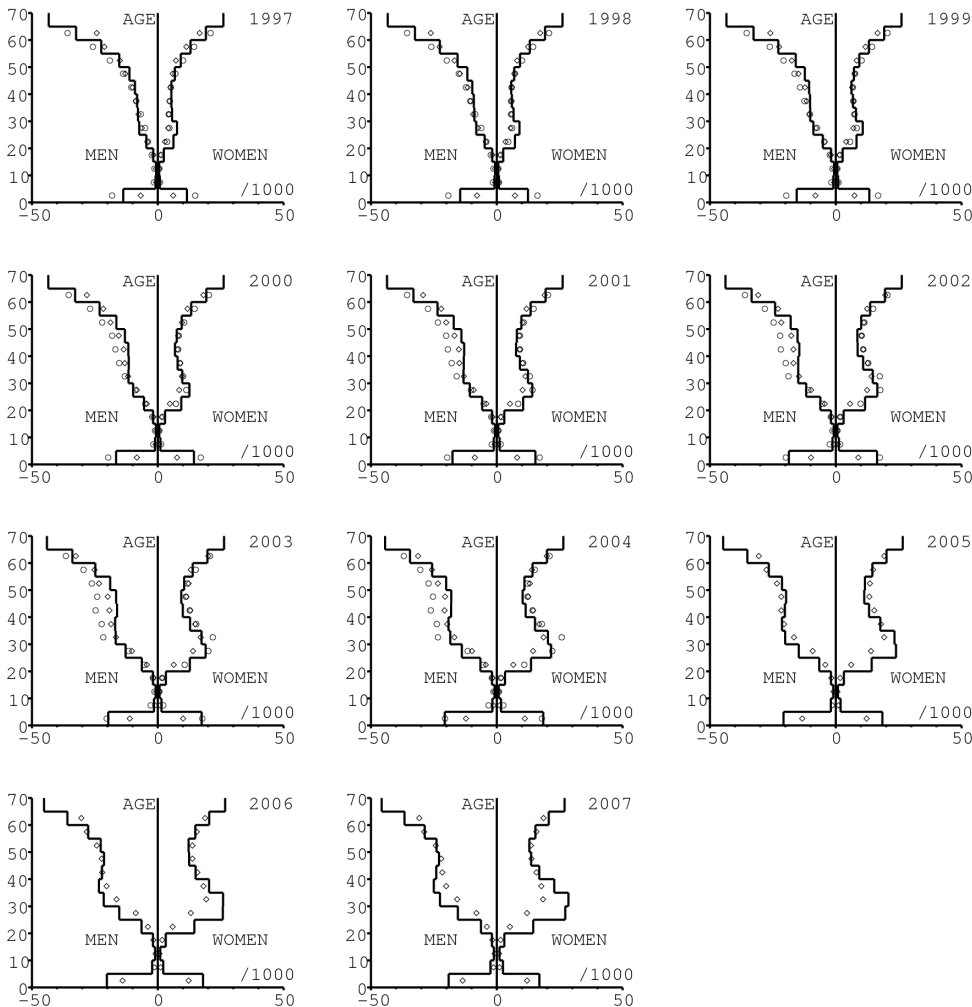


Figura 13. Mortalità maschile e femminile in funzione dell'età (asse verticale) dal 1997 al 2007. I dati corrispondono a decessi registrati (1997-2007) e decessi corretti (1997-2004).

#### 4. Discussione

Estendere la differenza tra le curve nella Figura 9a per l'incidenza dell'HIV all'intera popolazione adulta in Sudafrica (circa 35 milioni di persone). La strategia "test and treat" con il 20% della popolazione testata ogni anno eviterebbe 850.000 nuove infezioni rispetto all'attuale programma antiretrovirale nel periodo 2010-2020. La strategia con il 50% della popolazione testata ogni anno impedirebbe 1,4 milioni di nuove infezioni.

Ora confronta le curve nella Figura 8a per mortalità. La popolazione totale del Sudafrica è di circa 48 milioni. La strategia "test and treat" con il 20% della popolazione testata ogni anno eviterebbe 1,0 milioni di decessi rispetto all'attuale programma antiretrovirale nel periodo 2010-2020. La strategia con il 50% della popolazione testata ogni anno impedirebbe 1,5 milioni di morti

Infine, confronta le curve nella Figura 8b per la prevalenza di antiretrovirali, rimettendole sulla scala della popolazione totale del Sudafrica. Si presume che gli antiretrovirali di prima linea (e possibilmente la seconda linea) e il monitoraggio medico costino circa \$ 1.000 all'anno (vedere [14] per una discussione più dettagliata).

La strategia "test and treat" con il 20% della popolazione testata ogni anno rappresenterebbe circa 14 milioni di persone × anni di antiretrovirali in più rispetto all'attuale programma antiretrovirale nel periodo 2010-2020. Costerebbe altri \$ 14 miliardi. Il costo aggiuntivo per la vita risparmiata sarebbe di circa \$ 14.000. Con il 50% della popolazione testata, le cifre sarebbero 22 milioni di persone × anni, \$ 22 miliardi e \$ 15.000.



Queste conclusioni assomigliano a quelle di [14]. Tuttavia, il nostro modello suggerisce che la frequenza annuale dei test richiesti da [14] per l'eliminazione a lungo termine dell'HIV non è probabilmente così critica. L'obiettivo di una strategia di "test and treat" sarebbe più quello di rilevare un massimo di persone sieropositive tra i 5 milioni che vivono attualmente in Sudafrica e di evitare la loro morte prevedibile nei prossimi anni. Da un punto di vista più pratico, tale strategia solleva molti problemi. Ma i nostri risultati suggeriscono che sarebbe interessante iniziare le prove con solo il 20% di una comunità testata ogni anno. Testare un quarto di tutti gli adulti ogni anno era già un obiettivo del piano strategico nazionale per il periodo 2007-2011 in Sudafrica (<http://www.info.gov.za/otherdocs/2007/aidsplan2007/>).

La seconda lezione del nostro modello è che la distribuzione per età dell'incidenza dell'HIV è probabilmente variata ampiamente in Sudafrica. Ciò mette in dubbio un'ipotesi utilizzata nell'attuale versione del software EPP / Spectrum utilizzato da UNAIDS per le sue stime delle statistiche sull'HIV in tutto il mondo. In particolare, Spectrum presume che la distribuzione per età dell'incidenza dell'HIV non vari durante l'epidemia. Nel software Spectrum, la dipendenza dal tempo e dall'età dell'incidenza non viene calcolata con un'ipotesi meccanicistica, a differenza del nostro modello (vedere le equazioni (1) - (2) nell'appendice). Invece, Spectrum utilizza l'incidenza negli adulti prodotta dal software EPP; questa incidenza dipende dal tempo ma non dall'età; si ottiene adattando i dati di prevalenza aggregati. Spectrum presuppone quindi che la distribuzione per età dell'incidenza sia come nella Figura 9b se non vi è alcun sondaggio demografico e sanitario che indichi la prevalenza dell'HIV nel paese. Se ci sono uno o due sondaggi, la distribuzione per età dell'incidenza per un anno viene calcolata da questi sondaggi [15]. Ma si suppone che la distribuzione dell'età così ottenuta sia rimasta costante dall'inizio dell'epidemia [23, p. 15-17]. Lo spettro può quindi distribuire l'incidenza negli adulti data dall'EPP tra le diverse fasce d'età. La Figura 10 suggerisce che la distribuzione per età dell'incidenza può variare considerevolmente durante un'epidemia. In sintesi, il nostro modello suggerisce di cambiare il modo in cui Spectrum calcola la distribuzione per età dell'incidenza nel tempo. Un approccio meccanicistico come nel nostro modello potrebbe essere un'alternativa.

## Appendice: equazioni del modello

L'indice  $k$  indica donne ( $k = f$ ) o uomini ( $k = m$ ).

- $S_k(t, x)$  è la popolazione sana del sesso  $k$  nella classe di età  $x \geq 1$  al momento  $t$  ( $t \geq t_0$ ). La classe di età  $x$  corrisponde effettivamente a persone la cui età esatta è compresa tra  $x - 1$  e  $x$ .
- $I_k(t, x, y)$  è la popolazione del sesso  $k$  nella classe di età  $x$  al momento  $t$  che è risultata sieropositiva per  $y$  anni e senza antiretrovirali ( $1 \leq y \leq x$ ).
- $A_k(t, x, y)$  è la popolazione sieropositiva del sesso  $k$  nella classe di età  $x$  al momento  $t$  che riceve antiretrovirali e che ha trascorso  $y$  anni ( $1 \leq y < x$ ) con l'infezione ma senza trattamento. In altre parole, il contatore  $y$  aumenta con il tempo in cui la persona infetta non riceve il trattamento. Rimane costante durante il trattamento. Se si interrompe il trattamento, poi la schiena persona nel vano  $io$  e il misuratore  $sta$  crescendo di nuovo nel corso del tempo.

Per comodità, definiamo

$$I_k^*(t, x) = \sum_{y \leq x} I_k(t, x, y), \quad A_k^*(t, x) = \sum_{y < x} A_k(t, x, y),$$

$$e N_k(t, x) = S_k(t, x) + I_k^*(t, x) + A_k^*(t, x).$$

La tabella 1 definisce i diversi parametri e i loro valori. Più specificamente, l'eccesso di mortalità dovuta all'AIDS è

$$\rho(x, y) = \rho_0(1 - x/4) + \rho_1(y) x/4$$

con  $\rho_0 = 0,4$  e

$$(1 - \rho_1(1))(1 - \rho_1(2)) \cdots (1 - \rho_1(y)) = \exp(-0,0039 y^{2,25}).$$

Altrimenti,

$$c(t, x) = c_0(t) \exp(-c_1(t) (x - 14)^{1,2}), \quad \forall x \geq 14.$$

Partiamo dal presupposto che il parametro  $c_0(t)$  aumenta linearmente dallo 0 al 10% tra il 1987 e il 1995, quindi dal 10% all'80% tra il 1995 e il 2007, e rimane costante in seguito. Il parametro  $c_1(t)$  è pari a 0,03 fino al 1998, diminuisce linearmente a 0,01 nel 2008 e rimane costante in seguito. È difficile evitare assunzioni così laboriose data la forma desiderata della curva di sopravvivenza per i bambini sieropositivi (Figura 6a) e dati relativi all'uso dei preservativi (Figura 5a, b).

Tabella 1. Notazioni e valori dei parametri.

$K$	genere (femmina o maschio)	$f$ o $m$	
$t_0$	anno di introduzione dell'HIV	1986	[12]
$t$	tempo	$t \geq t_0$	
$\omega$	età massima considerata	100 anni	
$X$	età	$1 \leq x \leq \omega$	
$y$	tempo dall'infezione senza antiretrovirali	$1 \leq y \leq x$	
$x_0$	età della prima donna infetta	16 anni	scelta
$b(t_0)$	nascite annuali maschili (e femminili) al momento $t_0$	20	registrazione
$p_f$	probabilità di trasmissione dell'HIV (da maschio a femmina)	85%	registrazione
$p_m$	probabilità di trasmissione dell'HIV (da femmina a maschio)	50%	registrazione
$q_0$	probabilità di trasmissione da madre a figlio	40%	[23]
$q_1$	probabilità di trasmissione da madre a figlio con prevenzione	5%	[23]
$\varepsilon$	infettività relativa delle persone in trattamento con antiretrovirali	1%	[14]
$\phi$	fermare gli antiretrovirali	1,5%	[14]
$\tau$	proporzione annuale testata per l'HIV	0, 20, 50%	
$N_k(t_0, x)$	piramide dell'età al momento $t_0$	figura 1a	[26]
$\mu_k(x)$	mortalità se sieropositivo	figura 1b	[1]
$b(t)/b(t_0)$	evoluzione delle nascite	figura 2a	[26]
$\beta(x)$	fertilità femminile normalizzata	figura 2b	[25]
$u$	sottostima di partner sessuali maschili	0.5	registrazione
$u r(x)$	tasso di turnover del partner sessuale maschile	figura 3	B. Auvert
$s(x, y)$	scelta del partner sessuale maschile	figura 4	dati

$c(t, x)$	uso del preservativo	figura 5	[6, 21]
$\rho(x, y)$	mortalità in eccesso a causa dell'AIDS	figura 6a	[13]
$\rho_1(y)$	mortalità in eccesso a causa dell'AIDS negli adulti	figura 6a	[14]
$\sigma(y)$	mortalità antiretrovirale	$\rho_1(y)/2$	
$h_1(t)$	accesso alla prevenzione della trasmissione da madre a figlio	figura 6b	[27]
$h_2(t)$	accesso all'attuale programma antiretrovirale	figura 7a	
$h_3(t)$	accesso a "test and treat"	figura 7a	
$\psi$	percentuale di antiretrovirali iniziali attualmente	40%	registrazione

Conservare le notazioni di [14] e impostare  $J_k(t, x) = I_k^*(t, x) + \varepsilon A_k^*(t, x)$ . Si presume che la forza dell'infezione sia

$$\lambda_f(t, x) = 1 - \exp\left(-p_f(1 - c(t, x))r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z)\right),$$

$$\lambda_m(t, x) = 1 - \exp\left(-p_m \sum_z (1 - c(t, z))r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x)\right).$$

$\lambda_f(t, x)$  e  $\lambda_m(t, x)$  sono entrambi compresi tra 0 e 1. Quando la prevalenza di HIV e antiretrovirali è bassa,

$$\lambda_f(t, x) \simeq -p_f(1 - c(t, x))r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z), \quad (1)$$

$$\lambda_m(t, x) \simeq -p_m \sum_z (1 - c(t, z))r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x). \quad (2)$$

Riguardo a  $\lambda_f(t, x)$ ,

- una donna di età  $x$  ha una velocità di rotazione dei suoi partner sessuali maschili pari a  $r(x)$ ,
- con una probabilità  $s(x, z)$ , l'età del partner maschio è  $z$
- con una probabilità  $J_m(t, z)/N_m(t, z)$ , questo partner maschile è contagioso.

Riguardo a  $\lambda_m(t, x)$ ,

- le donne di età  $z$  scelgono uomini di età  $x$  con una probabilità  $s(z, x)$
- un uomo di età  $x$  ha una quota  $1/N_m(t, x)$  di "domanda sessuale" per uomini di età  $z$ .

Questo modello è completamente guidato dalle scelte fatte dalle donne. Questo evita il problema di bilanciare le preferenze maschili e femminili. In un certo senso, assomiglia ai classici modelli demografici in cui il numero di nascite dipende dal numero di donne ma non dal numero di uomini, o dai modelli di malattie trasmesse da vettori in cui le zanzare mordono gli esseri umani a un certo ritmo [2].

La probabilità che un neonato sia sieropositivo è

$$\pi(t) = \left(q_0(1 - h_1(t)) + q_1 h_1(t)\right) \frac{\sum_x \beta(x) I_f^*(t, x)}{\sum_x \beta(x) N_f(t, x)},$$

il che implica che le donne che assumono farmaci antiretrovirali per alcuni anni non trasmettono l'HIV ai loro figli.

Si presume che il tasso di avvio degli antiretrovirali sia

$$\theta(t, x, y) = h_2(t) \rho(x, y) \psi / (1 - \psi) + h_3(t) \tau.$$

Si noti che con l'attuale programma antiretrovirale ( $h_2 = 1$  e  $h_3 = 0$ ), Le persone sieropositive sono soggette a due rischi in parallelo: il rischio di morire al ritmo  $\rho(x, y)$  e il rischio (o meglio la possibilità) di avviare antiretrovirali al ritmo  $\rho(x, y) \psi / (1 - \psi)$ . Quindi una frazione ends finisce per iniziare gli antiretrovirali.

Definire le condizioni iniziali al momento  $t_0$ .  $N_k(t_0, x)$  è dato per tutto  $1 \leq x \leq \omega$ .

- Per tutti  $1 \leq x \leq \omega$ ,  $S_k(t_0, x) = N_k(t_0, x)$  e  $S_m(t_0, x_0) = N_m(t_0, x_0) - 1$ .
- Per tutti  $1 \leq y \leq x \leq \omega$ ,  $I_k(t_0, x, y) = 0$  e  $I_m(t_0, x_0, 1) = 1$ .
- $A_k(t_0, x, y) = 0$  per tutti  $1 \leq y < x \leq \omega$ .

Con  $t \geq t_0$  e  $1 \leq x \leq \omega - 1$ , la popolazione sana è data da

$$S_k(t+1, 1) = b(t)(1 - \pi(t)),$$

$$S_k(t+1, x+1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \lambda_k(t, x))S_k(t, x).$$

La popolazione infetta senza trattamento è data per  $t \geq t_0$  e  $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$  di

$$I_k(t+1, 1, 1) = b(t) \pi(t),$$

$$I_k(t+1, x+1, 1) = (1 - \mu_k(x)) \lambda_k(t, x) S_k(t, x),$$

$$I_k(t+1, x+1, y+1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))(1 - \theta(t, x, y)) I_k(t, x, y) + \phi(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y).$$

La popolazione in trattamento è data per  $t \geq t_0$  e  $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$  di

$$A_k(t+1, x+1, y) = (1 - \phi)(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y) + (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y)) \theta(t, x, y) I_k(t, x, y),$$

e  $A_k(t, 1, 1) = 0$  per tutto  $t$ .

## Grazie

Parti di questo articolo sono state presentate all'incontro di lavoro dell'OMS *Modeling the Impact of ART on TB and HIV* (Ginevra, 4-6 novembre 2009) e all'incontro dell'UNAIDS " *Sviluppo di modelli per le stime dell'HIV* " (Londra, 19-20 gennaio 2010, <http://www.epidem.org>). Un ringraziamento speciale a Brian Williams per i suoi suggerimenti e Mercy Kamupira per la condivisione dei dati.

## Riferimenti bibliografici

1. B. A. Anderson, H. E. Phillips, (2006), Adult mortality (age 15–64) based on death notification data in South Africa : 1997–2004, Report No. 03–09–05, Statistics South Africa, Pretoria. <http://www.statssa.gov.za>
2. R. M. Anderson, R. M. May, (1990), *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
3. Bacaër, N., Ouifki, R., Pretorius, C., et coll., 2008. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township. *J. Math. Biol.* 57, 557–593.
4. Bongaarts, J., 2007. Late marriage and the HIV epidemic in sub-Saharan Africa. *Popul. Stud. (Camb.)* 61(1), 73–83.
5. Department of Health of South Africa, (2001), National HIV and Syphilis Sero-prevalence Survey of women attending Public Antenatal Clinics in South Africa 2000.
6. Department of Health, Medical Research Council, Measure DHS+, (2002), South Africa Demographic and Health Survey 1998, Department of Health, Pretoria.
7. Department of Health of South Africa, (2003), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2002.
8. Department of Health of South Africa, (2004), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2003.
9. Department of Health of South Africa, (2006), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2005.
10. Department of Health of South Africa, (2009), 2008 National Antenatal Sentinel HIV and Syphilis Prevalence Survey, South Africa.
11. R. Dorrington, L. Johnson, D. Bradshaw, et coll., (2006), The demographic impact of HIV/AIDS in South Africa : National and Provincial Indicators for 2006, Centre for Actuarial Research, South African Medical Research Council and The Actuarial Society of South Africa.
12. Dusheiko, G. M., Brink, B. A., Conradie, J. D., et al., 1989. Regional prevalence of hepatitis B, delta, and human immunodeficiency virus infection in southern Africa : a large population survey. *Am. J. Epidemiol.* 129, 138–45.
13. Ferrand, R. A., Corbett, E. L., Wood, R., et al., 2009. AIDS among older children and adolescents in Southern Africa : projecting the time course and magnitude of the epidemic. *AIDS* 23, 2039–2046.
14. Granich, R. M., Gilks, C. F., Dye, C., et al., 2009. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. *Lancet* 373(9657), 48–57.
15. Hallett, T. B., Zaba, B., Todd, J., et al., 2008. Estimating incidence from prevalence in generalized epidemics : Method and validation. *PLoS Med.* 5(4) : e80.
16. Hargrove, J., 2008. Migration, mines and mores : the HIV epidemic in southern Africa. *South African J. Sci.* 104, 53–61.
17. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., 2006. Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. *Demogr. Res.* 14, 541–573.
18. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., Bradshaw, D., et al., 2009. Sexual behaviour patterns in South Africa and their association with the spread of HIV : Insights from a mathematical model. *Demogr. Res.* 21, 289–339.
19. O. Shisana, L. Simbayi, (2002), Nelson Mandela HSRC Study of HIV/AIDS, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
20. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2005), South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour and Communication Survey 2005, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
21. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2008), South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey 2008, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
22. Statistics South Africa, (2009), Mortality and causes of death in South Africa, 2007 : Findings from death notification.
23. J. Stover, (2009), AIM : A computer program for making HIV/AIDS projections and examining the demographic and social impacts of AIDS, Futures Group International, Washington.
24. ONUSIDA, (2008), Report on the global AIDS epidemic.
25. United Nations Statistics Division, (2009), UNData.
26. US Census Bureau, (2009), International Database.
27. OMS, ONUSIDA, UNICEF, (2009), Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report 2009.
28. Williams, B. G., Lloyd-Smith, J. O., Gouws, E., et coll., 2006. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), 1032–1040.