

Modellistica delle epidemie combinate di tubercolosi e HIV in una baraccopoli del Sudafrica

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

Rachid Ouifki, Carel Pretorius

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

Robin Wood

Desmond Tutu HIV Center, Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine
University di Cape Town, Sudafrica

Brian Williams

Dipartimento dell'OMS Stop TB, Ginevra, Svizzera

riassunto

Viene presentato un semplice modello matematico con sei scomparti per l'interazione tra HIV e epidemie di tubercolosi. Con i dati di una baraccopoli vicino a Cape Town in Sudafrica, dove la prevalenza dell'HIV supera il 20% e dove il tasso annuale di notifica della tubercolosi è vicino al 2000 per 100.000, i parametri del modello sono stimati. Stiamo studiando come varie misure preventive potrebbero cambiare il corso di queste epidemie. La promozione del preservativo, l'aumento del rilevamento della tubercolosi e la profilassi della tubercolosi hanno chiaramente un effetto positivo. L'impatto degli antiretrovirali sull'incidenza dell'HIV non è chiaro e dipende dalla loro capacità di ridurre la trasmissione sessuale. Questi antiretrovirali ridurrebbero notevolmente il tasso di segnalazione della tubercolosi.

1. Introduzione

In Sudafrica, 5,5 milioni di persone vivono con l'HIV, ovvero il 12% della popolazione totale (UNAIDS, 2006, p. 455). Ogni anno vengono segnalati circa 270.000 casi di tubercolosi attiva (OMS, 2007, p. 137). Circa il 60% degli adulti con tubercolosi attiva è infetto da HIV; infatti, la coinfezione con HIV e *Mycobacterium tuberculosis* (abbreviata in *M. tuberculosis*) aumenta considerevolmente la probabilità di passare dalla tubercolosi latente alla tubercolosi attiva.

(Lawn et al., 2006a; Wood et al., 2007) hanno studiato queste epidemie in dettaglio in una baraccopoli vicino a Cape Town. La tabella 1 mostra le stime del tasso di notifica della tubercolosi, calcolate dal numero annuale di notifiche e due censimenti della popolazione condotti nel 1996 e nel 2004, ipotizzando un'evoluzione lineare della popolazione tra questi due anni. La tabella mostra anche la prevalenza dell'HIV, stimata con i dati di una clinica prenatale.

Tabella 1. Notifiche di tubercolosi per 100.000 persone all'anno; Prevalenza dell'HIV (%). Dati da (Lawn et al., 2006a, Tabella 1).

anno	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
tubercolosi	580	653	913	897	982	1410	1366	1472	1468
HIV	6.3	8.9	11.6	14.2	16.5	18.4	19.9	21.1	21.9

Nel 2005, sono stati segnalati 259 casi di tubercolosi attiva negli adulti (età ≥ 15 anni) (Wood et al., 2007); il 66% di quelli testati per l'HIV era sieropositivo. La popolazione adulta è stata stimata a 10400 e la popolazione totale a 13000. Pertanto il tasso di notifica della tubercolosi nella popolazione era $259/13000 \approx 1.992$ per 100.000 abitanti all'anno. Inoltre, in un campione di popolazione composto da 762 adulti, 12 persone presentavano una tubercolosi attiva non diagnosticata (3 sieronegativi e 9 sieropositivi). Circa il 23% (174/762) delle persone incluse nel campione era sieropositivo. Oltre l'80% dei casi di tubercolosi positivi allo striscio che hanno ricevuto il trattamento sono stati curati.

Ci sono stati molti studi nella letteratura medica incentrati su aspetti particolari delle epidemie combinate di HIV e tubercolosi in questa baraccopoli o in altre città del Capo (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005a, 2006a e 2006b; Lawn and Wood, 2006a, 2006b e 2007; Wood et al., 2007). Qui costruiamo un modello matematico che integra i dati su tubercolosi e HIV per comprendere meglio queste epidemie. Manteniamo il modello più semplice, coerente con i dati disponibili; il modello non è strutturato per età. L'obiettivo principale è studiare l'impatto di varie misure di prevenzione. Dati i livelli estremamente elevati di HIV e tubercolosi in questo contesto, è essenziale sapere quali misure sono più efficaci. È in preparazione un importante progetto per il controllo dell'HIV e della tubercolosi in questa baraccopoli. Il modello può aiutare a pianificare gli interventi. Inoltre, il modello e le sue previsioni possono fungere da quadro per la valutazione del successo o del fallimento degli interventi.

La sezione 2 esamina i modelli matematici che combinano HIV e tubercolosi. La sezione 3 introduce il nostro modello, che abbiamo cercato di mantenere il più semplice possibile. La sezione 4 analizza alcune proprietà matematiche di questo modello. La sezione 5 esamina i valori dei parametri trovati nella letteratura medica. La sezione 6 stima diversi parametri usando i dati dei bassifondi sudafricani. La sezione 7 propone un diagramma di biforcazione che mostra qualitativamente e quantitativamente come gli stati di equilibrio del modello dipendono da determinati valori dei parametri. Questo approccio è necessario perché alcuni parametri sono conosciuti solo approssimativamente. La sezione 8 esamina come vari interventi potrebbero influenzare le epidemie di HIV e tubercolosi. Studiamo in particolare le dinamiche transitorie poiché la convergenza verso uno stato di equilibrio richiede diversi decenni. Il problema principale è l'impatto degli antiretrovirali sul tasso di notifica della tubercolosi; la risposta non è evidente. In effetti, le persone co-infettate con antiretrovirali hanno un rischio ridotto dell'80% di sviluppare la tubercolosi attiva, ma anche la loro aspettativa di vita è più lunga. Poiché il loro rischio di sviluppare la tubercolosi attiva è ancora diverse volte superiore a quello delle persone sieropositive, ciò potrebbe aumentare la trasmissione della tubercolosi. I nostri risultati numerici suggeriscono il contrario: gli antiretrovirali potrebbero ridurre considerevolmente il tasso di notifica della tubercolosi anche se la prevalenza dell'HIV è aumentata.

2. Revisione dei modelli epidemici con HIV e tubercolosi

La tabella 2 esamina i modelli epidemici con HIV e tubercolosi. Gli studi sono essenzialmente di due tipi: o simulazioni al computer del comportamento transitorio di modelli realistici ma complessi, o studi matematici degli stati di equilibrio e la loro stabilità in modelli più semplici e meno realistici. Questi modelli si sono concentrati sulla situazione nell'Africa sub-sahariana, negli Stati Uniti, in Russia, in India e nelle carceri brasiliane. Alcuni modelli hanno cercato di presentare una panoramica considerando tutte e cinque le regioni dell'OMS. Altri modelli non si riferivano a una particolare regione. I modelli combinano i corsi per l'HIV e j classi per la tubercolosi. Quindi il modello dovrebbe avere scomparti $i \times j$. Alcuni modelli hanno aggregato diversi scomparti, mentre altri ne hanno aggiunti altri

per tenere conto di interventi specifici. Questo è il motivo per cui la tabella 2 indica il numero di scomparti nella forma $i \times j \neq k$. Alcuni modelli prendono la forma di un sistema di equazioni differenziali. La maggior parte degli altri usa equazioni di differenza in tempo discreto. Infine, citiamo i lavori in corso di Lungu (2007). Diversi altri modelli hanno studiato genericamente due malattie che colpiscono la stessa popolazione; ma o non avevano un compartimento separato per le persone co-infette (Moghadas e Gumel, 2003), o non includevano un periodo di latenza (Blyuss et al., 2005), che è una caratteristica importante della tubercolosi.

Tabella 2. Revisione cronologica dei modelli con HIV e tubercolosi.

(Bermejo et al., 1992)	Modello statico per l'Africa sub-sahariana con $2 \times 2 - 2 = 2$ scomparti. Relazione affine tra l'incidenza della tubercolosi e la prevalenza dell'HIV.
(Schulzer et al., 1992)	Simulazione di oltre 20 anni per l'Africa sub-sahariana. Dettagli in (Schulzer et al., 1994). Impatto di un presunto aumento della prevalenza dell'HIV sull'incidenza della tubercolosi.
(Heymann, 1993)	Simulazione su 10 anni per l'Uganda con $2 \times 4 = 8$ scomparti. La profilassi contro la tubercolosi è più efficace del trattamento.
(Massad et al., 1993)	Analisi matematica di 16 equazioni differenziali. Studio numerico della stabilità degli equilibri.
(Schulzer et al., 1994)	Simulazione di oltre 20 anni per l'Africa sub-sahariana e il Canada. Struttura per età e tempo trascorso dall'infezione da HIV o <i>M. tuberculosis</i> . Impatto di un presunto aumento della prevalenza dell'HIV sull'incidenza della tubercolosi.
(Brewer et al., 1996)	Simulazione su 10 anni per gli Stati Uniti con $3 \times 5 - 2 = 13$ scomparti, 3 gruppi di età e tubercolosi resistente. Combina la prevenzione contro la tubercolosi e il trattamento necessario per raggiungere gli obiettivi attuali.
(West e Thompson, 1997)	Simulazione su 25 anni per gli Stati Uniti con 30 equazioni differenziali tra cui omosessuali, tossicodipendenti e immigrazione. Sono necessari ulteriori dati sulla sieropositività dei casi di tubercolosi.
(Dye et al., 1998)	Simulazione di oltre 22 anni per tutto il mondo con struttura per età. Maggiori dettagli disponibili sul sito web della rivista. Impatto della strategia della tubercolosi dell'OMS sui decessi.
(Murray e Salomon, 1998)	Simulazione su 32 anni per tutto il mondo con $2 \times 19 = 38$ equazioni differenziali. Dimensione stimata del problema con la tubercolosi.
(Debanne et al., 2000)	Simulazione di oltre 30 anni per gli Stati Uniti. Struttura per età, sesso, etnia e regione. 14 scomparti per la tubercolosi.
(Porco et al., 2001)	Simulazione stocastica di 2 anni per gli Stati Uniti con $5 \times 6 = 30$ scomparti. Dimensioni delle epidemie di tubercolosi molto sensibili al tasso di trattamento.
(Raimundo et al., 2002)	Analisi matematica per il Brasile di $3 \times 3 - 1 = 8$ equazioni differenziali. Diagramma di biforcazione degli equilibri. La trasmissione della tubercolosi avviene in carcere.
(Currie et al., 2003)	Simulazione di oltre 20 anni per Kenya, Uganda e Sudafrica con $3 \times 6 = 18$ scomparti. Aumentare il rilevamento e il trattamento della tubercolosi in modo più efficace rispetto ad altri interventi.
(Raimundo et al., 2003)	Analisi matematica per il Brasile di $3 \times 3 - 2 = 7$ equazioni differenziali. Stabilità degli stati di equilibrio.
(Schinazi, 2003)	Analisi matematica di 3 equazioni differenziali e un modello stocastico spazializzato per il sud-est asiatico. L'HIV non ha potuto invadere le persone con molta tubercolosi.
(Guwatudde et al., 2004)	Simulazione su 20 anni per l'Uganda con $2 \times 5 + 1 = 11$ equazioni differenziali. Prevalenza costante di HIV, vaccinazione BCG. La profilassi della tubercolosi per le persone sieropositive avrebbe un impatto limitato.
(Atun et al., 2005)	Simulazione su 20 anni per la Russia con $3 \times 18 = 54$ scomparti. Impatto del tasso di guarigione per la tubercolosi resistente sul numero di decessi.
(Williams et al., 2005)	Simulazione di oltre 40 anni per l'India. Dettagli non disponibili. Gli antiretrovirali sarebbero necessari per raggiungere gli obiettivi di sviluppo del millennio per la tubercolosi.
(Currie et al., 2005)	Simulazione di oltre 20 anni per il Kenya con $2 \times 6 = 12$ scomparti. Migliora il rilevamento e il trattamento della tubercolosi più efficace degli antiretrovirali.
(Naresh e Tripathi, 2005)	Analisi matematica di 4 equazioni differenziali. Stabilità degli stati di equilibrio.
(Cohen et al., 2006)	Simulazione su 30 anni per l'Africa sub-sahariana di $2 \times 22 + 1 = 45$ equazioni differenziali. La profilassi accelera la comparsa di tubercolosi resistente.
(Dowdy et al., 2006)	Simulazione fino all'equilibrio per il Sudafrica con $3 \times 8 = 24$ scomparti. Impatto di migliori tecniche diagnostiche rispetto ad altri interventi TB.
(Hughes et al., 2006)	Simulazione stocastica di 70 anni per lo Zimbabwe con $3 \times 6 = 18$ scomparti. 10.000 persone nelle case. Lavori in corso.
(Atun et al., 2007)	Simulazione su 10 anni per la Russia con $3 \times 18 = 54$ scomparti come in (Atun et al., 2005). Alto livello di antiretrovirali necessari con TB resistente.
(Sharomi et al., 2008)	Analisi matematica di $4 \times 4 - 1 = 15$ equazioni differenziali con reinfezione. Stabilità degli stati di equilibrio. Biforcazione subcritica per la tubercolosi.

Tutti questi modelli contengono molti parametri sconosciuti ma si basano su pochi dati. Ad esempio, sembrerebbe che (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005; Hughes et al., 2006; Raimundo et al., 2003; West e Thompson, 1997) sono gli unici ad adeguare i loro parametri al prevalenza di HIV o AIDS e notifiche di tubercolosi. Per i bassifondi sudafricani del nostro studio, abbiamo due ulteriori informazioni: la percentuale di persone sieropositive tra i casi di tubercolosi segnalati e la prevalenza della tubercolosi ad oggi. Questi due vincoli aggiuntivi dovrebbero rendere le nostre stime per i parametri più solide. Inoltre, la baraccopoli è sicuramente più omogenea di interi paesi (gli Stati Uniti a (West e Thompson, 1997), il Kenya a (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005), Zimbabwe in (Hughes et al., 2006)) e meno eccezionale di una prigione femminile (Raimundo et al., 2003). Inoltre, ci siamo concentrati su uno dei modelli più semplici, con un minimo di compartimenti e parametri. Anche così, il nostro modello contiene 22 parametri.

3. Il modello

I compartimenti del nostro modello combinano due stati per l'HIV (sieronegativi e sieropositivi) con tre stati per la tubercolosi (tubercolosi sana e latente e tubercolosi attiva), come in (Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004; Singer e Kirschner, 2004). La tabella 3 mostra i sei scomparti. L'indice 1 è per le persone sieropositive e l'indice 2 per le persone sieropositive. Persone nei compartimenti E_1, E_2, I_1 e I_2 sono quelli infetti da *M. tuberculosis*.

Tabella 3. I sei scomparti del modello e alcune notazioni.

S_1	Persone sieropositive non infette da <i>M. tuberculosis</i>
S_2	Persone sieropositive non infette da <i>M. tuberculosis</i>
E_1	Persone sieropositive con tubercolosi latente
E_2	Persone sieropositive con tubercolosi latente
I_1	Persone sieropositive con tubercolosi attiva
I_2	Persone sieropositive con tubercolosi attiva
P	popolazione totale: $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	Prevalenza dell'HIV: $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

La tabella 4 mostra i parametri del modello. I parametri fisiologici sono all'incirca gli stessi in tutto il mondo o almeno per le persone che vivono nell'Africa subsahariana: queste sono le mortalità μ_1 e μ_2 , parametri per la tubercolosi $p_1, p_2, q_1, q_2, a_1, a_2, m_1$ e m_2 . Al contrario, i parametri "sociali" dipendono in particolare dalla regione di studio

- densità di popolazione e condizioni di vita (velocità di trasmissione k_1 e k_2),
- accesso agli ospedali (tasso di rilevamento γ_1 e γ_2),
- la qualità del trattamento (ε_1 e ε_2),
- abitudini e cofattori sessuali locali per la trasmissione dell'HIV come altre malattie e circoncisioni a trasmissione sessuale (d),
- la velocità con cui si diffondono le informazioni sull'HIV (λ)
- la storia dell'epidemia (t_0).

Le stime per la maggior parte dei parametri fisiologici possono essere trovate nella letteratura medica. Tutti i parametri sociali devono essere stimati dai dati locali.

Tabella 4. I 22 parametri del modello e alcune notazioni (indice 1 per HIV negativo, 2 per HIV positivo).

B	nascite
μ_1, μ_2	mortalità senza tubercolosi attiva
k_1, k_2	velocità massima di trasmissione TB
p_1, p_2	percentuale di nuove infezioni con rapida progressione verso la tubercolosi attiva
q_1, q_2	percentuale di reinfezioni con rapida progressione
a_1, a_2	tasso di progressione da TB latente a TB attiva
β_1, β_2	tasso di guarigione della tubercolosi attiva senza trattamento
γ_1, γ_2	tasso di rilevazione di casi di tubercolosi attiva
$\varepsilon_1, \varepsilon_2$	probabilità di successo del trattamento per i casi di TB rilevati
m_1, m_2	mortalità con tubercolosi attiva
d	tasso massimo di trasmissione dell'HIV
λ	parametro che rappresenta i cambiamenti nel comportamento
t_0	data di introduzione dell'HIV
p'_1, p'_2	proporzione con lenta progressione alla tubercolosi: $p'_1 = 1 - p_1, p'_2 = 1 - p_2$
b_1, b_2	tasso di guarigione della tubercolosi: $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1, b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$
$f(H)$	tasso di trasmissione dell'HIV ridotto: $f(H) = d e^{-\lambda H}$

Le equazioni del nostro modello sono

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad (1)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1 S_1 - q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(H) H E_1, \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(H) H I_1, \quad (3)$$

per le persone sieropositive e

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_1, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_1, \quad (5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2 S_2 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(H) H I_1, \quad (6)$$

per le persone con HIV. La Figura 1 mostra i flussi tra i diversi scomparti.

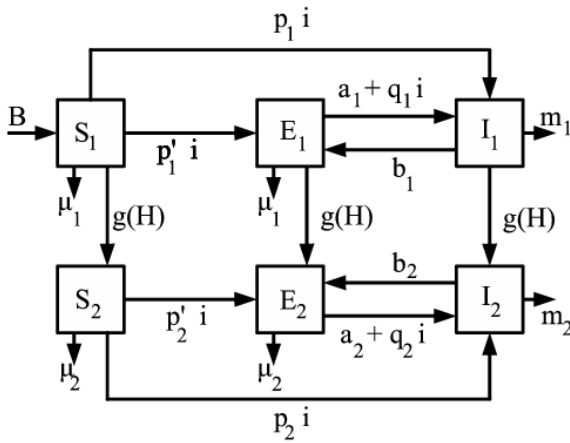


Figura 1. Flusso tra i compartimenti del modello. Qua, $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$ e $g(H) = f(H) H$.

La tabella 5 mostra la corrispondenza che usiamo tra il vocabolario medico e il nostro modello. La velocità di notifica della TB è la velocità con cui vengono rilevate le persone negli scomparti TB attivi. Solo una frazione ε_1 o ε_2 di questi in realtà tornano ai compartimenti TB latenti. L'incidenza della tubercolosi è la velocità con cui le persone entrano nei compartimenti della tubercolosi attiva diviso per la popolazione totale, di solito dato "per 100.000 persone all'anno". Il tasso di infezione da *M. tuberculosis*, che è l'analogo del tempo continuo del rischio annuale di infezione, è il tasso con cui le persone nei compartimenti senza tubercolosi entrano negli scomparti della tubercolosi latente o attiva. La prevalenza di *M. tuberculosis* è la proporzione della popolazione totale nei compartimenti con tubercolosi latente o attiva. La prevalenza della tubercolosi è la proporzione della popolazione totale nei compartimenti con tubercolosi attiva. Ciò include la tubercolosi attiva, indipendentemente dal fatto che non sia stata diagnosticata o sia stata rilevata ma trattata senza successo.

Il termine "quoziente di Styblo" è usato per il quoziente tra l'incidenza della tubercolosi e il tasso di infezione da *M. tuberculosis*, moltiplicato per 1000. Nella letteratura medica, questo quoziente è generalmente limitato alle notifiche per la tubercolosi striscio positiva (circa la metà di tutte le notifiche), con un valore ritenuto costante e pari a 50 per le popolazioni sieropositive. In altre parole, un tasso di infezione dell'1% all'anno corrisponde a un tasso di incidenza di 50 casi di tubercolosi a striscio positivo per 100.000 all'anno, o di circa 100 casi di tubercolosi a striscio positivo o negativo per 100.000 all'anno. Questa ipotesi si chiama "regola dello Styblo" (Borgdorff, 2002). Tuttavia, come si vedrà nella Tabella 7, il quoziente di Styblo non può più essere considerato lo stesso nelle regioni con un'alta prevalenza di HIV. Questa osservazione mette in dubbio il metodo usato da (Schulzer et al., 1992).

La riattivazione endogena è il contributo all'incidenza della tubercolosi che proviene dai compartimenti tubercolosi latenti con tassi costanti a_1 o a_2 . La reinfezione esogena è il contributo che viene dai compartimenti della tubercolosi latente con un tasso che dipende dal numero di casi di tubercolosi attiva. La tubercolosi primaria è il contributo proveniente direttamente dai compartimenti senza tubercolosi.

Tabella 5. Corrispondenza tra il vocabolario medico e il modello.

tasso di notifica	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2) / P$
tasso di infezione	$(k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$
incidenza totale	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
tasso di incidenza	T / P
prevalenza di <i>M. tuberculosis</i>	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2) / P$
prevalenza di tubercolosi	$(I_1 + I_2) / P$
quoziente di Styblo	$1000 \times (\text{tasso di incidenza}) / (\text{tasso di infezione})$
% riattivazione endogena	$(a_1 E_1 + a_2 E_2) / T$
% di reinfezione esogena	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$
% di tubercolosi primaria	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$

Ci sono una serie di punti importanti da notare:

- Si presume che una persona sieropositiva venga inizialmente introdotta in una popolazione stazionaria priva di HIV in cui la tubercolosi è endemica. Abbiamo scelto di mettere questa prima persona con l'HIV nel compartimento S_2 . Le formule per S_1 , E_1 e I_1 all'equilibrio endemico per la tubercolosi si può trovare nella sezione 4.1.
- Età e genere non sono presi in considerazione. In particolare, il modello non è in grado di distinguere tra le diverse vie di trasmissione dell'HIV, come la trasmissione sessuale e la trasmissione da madre a figlio. Non viene fatta alcuna distinzione tra tubercolosi polmonare ed extra-polmonare, con uno striscio positivo (infettivo) e uno negativo (non infettivo) in modo da ridurre al minimo il numero di compartimenti.
- La TB resistente è ancora abbastanza limitata nei bassifondi sudafricani del nostro studio. L'efficacia di BCG non è chiara. Non abbiamo incluso questi aspetti nel nostro modello.
- Nell'equazione (1), si presume che le nascite siano costanti indipendentemente dal numero di persone che muoiono di AIDS o tubercolosi. Pertanto, il nostro modello considera l'evoluzione delle coorti dimensionali fissate alla nascita. Non è troppo irragionevole se si utilizzano solo dati
 - Prevalenza dell'HIV, ovvero la percentuale della popolazione che vive con l'HIV (non il numero totale di persone infette),
 - sul tasso di notifica della tubercolosi per 100.000 persone all'anno (e non sul numero totale di casi notificati all'anno).
 Supponendo che i decessi siano stati sostituiti da nuovi immigrati, è necessario specificare il loro stato di tubercolosi e HIV. È difficile avere informazioni su questo argomento. Se, d'altra parte, assumessimo che le nascite fossero proporzionali alla popolazione, allora non potremmo più studiare gli equilibri. La demografia dei bassifondi è in realtà piuttosto complessa. La popolazione è cresciuta considerevolmente negli ultimi dieci anni. La piramide dell'età ha un pregiudizio con più giovani adulti e meno bambini e anziani. Ci sono anche afflussi e deflussi nella popolazione.
- Nelle equazioni (1) e (4), è stata scelta la "forma standard" per l'infezione e la reinfezione da tubercolosi (Feng et al., 2000; Sharomi et al., 2008; Singer and Kirschner, 2004). Non abbiamo scelto la "legge dell'azione di massa" usata ad esempio in (Gomes et al., 2004; Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004). Con nascite costanti, la popolazione totale diminuisce con lo sviluppo dell'epidemia di HIV. Se la "legge dell'azione di massa" fosse utilizzata per la trasmissione della tubercolosi, il tasso di trasmissione calerebbe e questo rallenterebbe l'epidemia di tubercolosi.
- Nelle equazioni (1) - (3), abbiamo anche scelto la "forma standard" per la trasmissione dell'HIV come ad esempio in (Sharomi et al., 2008). È la forma più utilizzata per le malattie a trasmissione sessuale. Come in (Williams et al., 2006) ma a differenza di (Sharomi et al., 2008), si presume che il tasso di trasmissione sia una funzione in diminuzione esponenziale della prevalenza dell'HIV. Ciò include cambiamenti comportamentali man mano che la conoscenza dell'HIV si diffonde nella popolazione. (Williams et al., 2006, supplemento) ha dimostrato che questa funzione speciale fornisce un buon adattamento ai dati sull'infezione da HIV in un altro sondaggio in Sudafrica.
- Tutti gli altri termini sono lineari. In realtà, il tasso di progressione verso la tubercolosi attiva è una funzione del tempo trascorso dall'infezione: il tasso è alto durante i primi due anni e basso per il resto della vita (Vynnycky e Fine, 1997). Certo, è possibile metterlo in equazioni (Feng et al., 2001). Ma per mantenere il numero di parametri del modello il più piccolo possibile, si presume che una certa frazione della nuova infezione sviluppi immediatamente la tubercolosi

attiva, mentre il resto entra nello stato latente con un tasso costante di progressione verso la tubercolosi attiva, come in (Gomes et al., 2004; Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004; Porco and Blower, 1998; Singer and Kirschner, 2004). Allo stesso modo, si presume che una certa frazione di reinfezioni porta immediatamente alla tubercolosi attiva come in (Feng et al., 2000; Gomes et al., 2004; Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004; Singer e Kirschner, 2004). Le altre reinfezioni sono "perse" poiché le persone sono già affette da tubercolosi latente.

- Nota come le equazioni modellano le persone il cui trattamento è fallito. Sono conteggiati nel tasso di notifica e inducono tassi di cura più bassi tra i casi di tubercolosi attiva. Ma non vengono messi in un compartimento separato.

4. Analisi matematica

Lo stato di equilibrio senza tubercolosi e senza HIV è dato da $S_1^0 = B/\mu_1$ e $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$.

4.1 Tubercolosi da sola

Contesto. Il modello con tubercolosi ma senza HIV ha solo tre scomparti (S_1, E_1, I_1). Le equazioni sono (1) - (3) con $I_2 = 0, H = 0$ e $P = S_1 + E_1 + I_1$

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1 / P - \mu_1 S_1, \quad (7)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' S_1 - q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad (8)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1. \quad (9)$$

Queste equazioni sono, ad eccezione delle notazioni, le stesse di (Singer e Kirschner, 2004, §3). (Feng et al., 2000) studia un modello con quattro scomparti (un altro compartimento per le persone guarite) e con reinfezione ma senza progressione primaria. Vedi anche la recensione di (Castillo-Chavez and Song, 2004, §4.5). (Lipsitch e Murray, 2003) hanno commentato il modello di (Feng et al., 2000). (Singer e Kirschner, 2004) hanno provato a dimostrare per un modello comprendente i tre percorsi che portano alla tubercolosi (progressione primaria, riattivazione e reinfezione) che si verifica una biforcazione subcritica se il parametro di reinfezione è abbastanza grande, come (Feng et al., 2000) lo hanno notato. Ma questo parametro è troppo grande per essere realistico, come notato da (Lipsitch e Murray, 2003).

A nostro avviso, ci sono due punti deboli nell'analisi di (Singer e Kirschner, 2004, §3). Il primo punto è che, secondo l'idea di (Lipsitch e Murray, 2003), i parametri realistici devono verificare la disuguaglianza $q_1 \leq p_1$ poiché la tubercolosi latente protegge dalla rapida progressione verso la tubercolosi attiva in caso di reinfezione (Vynnycky e Fine, 1997). Questa disuguaglianza non appare in (Singer e Kirschner, 2004). Il secondo punto debole è che la soglia data da (Singer e Kirschner, 2004, equazione (7)) è stimata usando un campionamento latino dell'ipercono dei parametri. Con tale metodo, la conclusione è probabile ma non certa e può dipendere dalla scelta dei parametri. Mostriamo di seguito che la biforcazione subcritica si verifica quando q_1 è sopra una soglia q_1^* , che è sempre maggiore di p_1 . Ciò dimostra che la biforcazione subcritica non si verifica per valori realistici dei parametri. Infine, (Singer e Kirschner, 2004) non hanno presentato i dettagli dell'analisi degli stati di equilibrio, presentando solo le conclusioni. Per il nostro studio, abbiamo bisogno della formula per l'equilibrio endemico con la sola tubercolosi, perché serve come condizione iniziale per il modello completo di tubercolosi e HIV.

Dovremmo anche menzionare qui le opere (Moghadas e Gumel, 2002; Moghadas e Alexander, 2004) su un modello simile a (7) - (9) ma con una legge di azione di massa anziché la forma standard. Il loro modello presuppone anche implicitamente che le persone che si sono riprese dalla tubercolosi siano protette per il resto della loro vita (non ritornano alla latenza), un presupposto alquanto irrealistico. Formalmente, questo corrisponde al caso $b_1 = 0$ nel nostro modello. Nonostante le osservazioni di (Lipsitch e Murray, 2003), (Moghadas e Alexander, 2004) afferma che può verificarsi una biforcazione subcritica per valori realistici dei parametri. Si noti, tuttavia, che i valori dei parametri utilizzati in (Moghadas e Alexander, 2004) per k_1, p_1 e il prodotto $k_1 q_1$ non incontrano disuguaglianza $q_1 \leq p_1$. Questi valori sembrano quindi non realistici.

Recentemente, nell'analisi di un modello con HIV e tubercolosi, (Sharomi et al., 2008) ha studiato un'estensione del modello a quattro compartimenti per la tubercolosi con reinfezione introdotta da (Feng et al., 2000). Gli autori hanno studiato la biforcazione subcritica che si verifica quando il quoziente q_1/p_1 è al di sopra di una certa soglia. Ma questa soglia può essere superiore a 1 (è difficile dire se questo è sempre il caso perché le formule per i modelli a quattro scomparti sono molto complicate). E in effetti, gli autori hanno scelto il quoziente non realistico $q_1/p_1 = \eta_r = 3$ per illustrare i loro risultati.

Analisi. Linearizzare il sistema (7) - (9) vicino allo stato di equilibrio senza malattia. Otteniamo

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1.$$

Quindi la riproducibilità per la tubercolosi, come definita in (Diekmann e Heesterbeek, 2000), è il raggio spettrale della matrice

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

che è facilmente calcolabile:

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1 (a_1 + p_1 \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}. \quad (10)$$

Poiché questa formula non dipende dal parametro di reinfezione, è identica a (Murphy et al., 2003, equazione (10)). È la stessa formula di in (Feng et al., 2000, §1) se $b_1 = 0$ e $p_1 = 0$. Un modo un po' più intuitivo di ottenere (10) è scrivere che la riproducibilità è l'aspettativa del numero di casi secondari prodotti da un caso infetto in una popolazione altrimenti priva di malattie. Questo primo caso trasmette a $M. tuberculosis$ a k_1 persone per unità di tempo e rimane mediamente infetto $1/(b_1 + m_1)$ unità di tempo. Inoltre, ogni nuova persona infetta sarà immediatamente infettiva con una probabilità p_1 e contagioso solo dopo riattivazione con probabilità $(1 - p_1) a_1 / (a_1 + \mu_1)$. Infine, il primo caso può diventare di nuovo contagioso dopo essere stato guarito (forse più volte), con una probabilità che è il prodotto di $b_1 / (b_1 + \mu_1)$ e di $a_1 / (a_1 + \mu_1)$. La seguente formula fornisce infatti lo stesso risultato di (10)

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1}{b_1 + m_1} \left[p_1 + (1 - p_1) \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right] \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{b_1}{b_1 + m_1} \times \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right)^n. \quad (11)$$

Perché la probabilità di sviluppare TB attiva per riattivazione $a_1 / (a_1 + \mu_1)$ è piccolo, otteniamo una buona approssimazione per la riproducibilità sostituendo la somma infinita in (11) con il suo primo termine, che è uguale a 1.

Cerchiamo uno stato endemico di equilibrio per la tubercolosi

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

nel sistema (1) - (6) con $S_1^* > 0, E_1^* > 0$ e $I_1^* > 0$, vale a dire un equilibrio non banale (S_1^*, E_1^*, I_1^*) del sistema (7) - (9). Per comodità, definiamo

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*, \quad s_1^* = S_1^* / P^*, \quad e_1^* = E_1^* / P^*, \quad i_1^* = I_1^* / P^*. \quad (12)$$

Dopo laboriosi calcoli, si può dimostrare da (7) a (9) che la frazione dei casi di tubercolosi attiva i_1^* deve essere una radice positiva dell'equazione quadratica

$$(i_1^*)^2 + \left[\frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1 \right] i_1^* + \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{q_1 k_1^2} (1 - R_0^{\text{TB}}) = 0. \quad (13)$$

Inoltre, abbiamo

$$e_1^* = i_1^* \frac{k_1 - m_1 - k_1 i_1^*}{\mu_1 + k_1 i_1^*}, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1 i_1^* + \mu_1}, \quad (14)$$

da cui possiamo calcolare

$$s_1^* = 1 - e_1^* - i_1^*, \quad P^* = S_1^*/s_1^*, \quad E^* = e_1^* P^*, \quad I^* = i_1^* P^*. \quad (15)$$

Equazioni quadratiche simili all'equazione (13) si trovano in (Feng et al., 2000, equazione (A.1)) e (Moghadas e Gumel, 2002, equazione (5.3)). Definiamo

$$k_1^* = \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{a_1 + p_1 \mu_1}. \quad (16)$$

e

$$q_1^* = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{b_1 + (1 - p_1)m_1} \times \frac{a_1 + p_1\mu_1}{\mu_1}. \quad (17)$$

Dato (10), abbiamo $R_0^{\text{TB}} = k_1/k_1^*$. Quindi abbiamo $R_0^{\text{TB}} < 1$ Se $k_1 < k_1^*$, e $R_0^{\text{TB}} > 1$ Se $k_1 > k_1^*$. Studiamo gli stati di equilibrio di (7) - (9) nello spazio dei parametri (k_1, q_1) . Nell'appendice, mostriamo che:

- con $q_1 < q_1^*$, il sistema (7) - (9)
 - non ha equilibrio endemico quando $0 < k_1 < k_1^*$,
 - ha un equilibrio endemico quando $k_1 > k_1^*$.
 C'è una biforcazione transcritica quando il parametro k_1 aumenta da 0 a $+\infty$.
- con $q_1 > q_1^*$, c'è un'altra soglia $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$, e
 - il sistema (7) - (9) non ha uno stato di equilibrio endemico quando $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$,
 - il sistema ha due stati di equilibrio endemico quando $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$,
 - il sistema ha solo uno stato di equilibrio endemico quando $k_1 > k_1^*$.
 C'è una biforcazione subcritica.

Si noti che la prima frazione in (17) è maggiore di 1 e che la seconda frazione è maggiore di p_1 . q_1^* è quindi sempre maggiore di p_1 . Ma un valore realistico per q_1 è necessariamente inferiore a p_1 , come già detto. Ciò dimostra che l'area dei parametri con una biforcazione subcritica è una curiosità matematica che non si verifica in pratica. Ciò conferma le osservazioni di (Lipsitch e Murray, 2003) e le conclusioni suggerite da (Singer e Kirschner, 2004). Nota che la formula (17) per q_1^* avrebbe potuto essere ottenuto in (Singer e Kirschner, 2004) se l'espressione (16) per k_1^* era stato inserito nell'equazione (7) di (Singer and Kirschner, 2004).

4.2 Solo HIV

Senza la tubercolosi, il sistema (1) - (6) diventa

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \quad (18)$$

con $H = S_2/(S_1 + S_2)$. (Hethcote e van den Driessche, 1991; Wang, 2006), tra gli altri, hanno studiato modelli epidemici simili con un tasso di contatto che dipende in modo non lineare dal numero di persone infette. (Williams et al., 2006) hanno utilizzato un modello più complicato per la trasmissione dell'HIV con una frequenza di contatto che dipende in modo non lineare dalla prevalenza. Innanzitutto, linearizziamo la seconda equazione in (18) vicino all'equilibrio libero da malattia $S_1 = S_1^0$ e $S_2 = 0$,

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2.$$

Quindi la riproducibilità per l'HIV è data da

$$R_0^{\text{VH}} = f(0)/\mu_2.$$

È facile da verificare usando (18) che lo stato di equilibrio endemico con HIV ma senza tubercolosi sia dato da

$$\hat{S}_1 = \frac{B(1 - \hat{H})}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}, \quad \hat{S}_2 = \frac{B \hat{H}}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}.$$

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$ è la prevalenza dell'HIV allo stato stazionario. Questa è la soluzione all'equazione

$$(1 - \hat{H}) f(\hat{H}) = \mu_2, \quad \hat{H} \in]0, 1[. \quad (19)$$

Il lato sinistro di (19) è una funzione decrescente, che assume il valore $f(0) = d$ Se $\hat{H} = 0$ e il valore 0 se $\hat{H} = 1$. Quindi l'equazione (19) non ha soluzione in $]0, 1[$ Se $R_0^{\text{VH}} < 1$ ed esattamente una soluzione in $]0, 1[$ Se $R_0^{\text{VH}} > 1$.

4.3 HIV e tubercolosi

Lo stato endemico di equilibrio con la tubercolosi può essere invaso dall'HIV. Linearizza il sistema (4) - (6) vicino a questo equilibrio e usa le notazioni di (12). Otteniamo

$$\begin{aligned} \frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2 i_1^* - \mu_2 S_2 + f(0) s_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2' S_2 - q_2 E_2) i_1^* - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(0) e_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2 S_2 + q_2 E_2) i_1^* - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(0) i_1^* (S_2 + E_2 + I_2). \end{aligned}$$

Quindi la riproducibilità r_0^{VH} per l'HIV introdotto in una popolazione con tubercolosi endemica è il raggio spettrale della matrice

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2' i_1^* & k_1 q_2 i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2 i_1^* & -k_1 q_2 i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

Questa matrice è di grado 1, quindi il suo raggio spettrale è uguale alla sua traccia. Quindi otteniamo

$$r_0^{\text{VIH}} = f(0) (s_1^* \tau_{S_2} + e_1^* \tau_{E_2} + i_1^* \tau_{I_2}).$$

τ_{S_2} , τ_{E_2} e τ_{I_2} sono espressioni complesse con una semplice interpretazione. Per esempio, τ_{S_2} è l'aspettativa di vita di una persona dal momento in cui entrano nel compartimento S_2 (nel modello linearizzato). In particolare, τ_{S_2} , τ_{E_2} e τ_{I_2} sono tutti rigorosamente inferiori a $1/\mu_2$ Se $m_2 > \mu_2$ (come dovrebbe essere). Quindi abbiamo

$$r_0^{\text{VIH}} < R_0^{\text{VIH}}.$$

Non sorprende che l'aspettativa del numero di casi secondari prodotti da una persona "media" sieropositiva in una popolazione con tubercolosi endemica sia inferiore a quella in una popolazione senza tubercolosi, poiché la tubercolosi attiva accorcia la vita di tale persona.

Allo stesso modo, l'equilibrio endemico con l'HIV può essere invaso dalla tubercolosi. Linearizza equazioni (2) - (3) - (5) - (6) vicino $(\widehat{S}_1, 0, 0, \widehat{S}_2, 0, 0)$. Definiamo

$$\widehat{P} = \widehat{S}_1 + \widehat{S}_2, \quad \widehat{s}_1 = \widehat{S}_1/\widehat{P} = 1 - \widehat{H}, \quad \widehat{s}_2 = \widehat{S}_2/\widehat{P} = \widehat{H}.$$

Otteniamo

$$\begin{aligned} \frac{dE_1}{dt} &\simeq p_1' \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(\widehat{H}) \widehat{H} E_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(\widehat{H}) \widehat{H} I_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq p_2' \widehat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(\widehat{H}) \widehat{H} E_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \widehat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(\widehat{H}) \widehat{H} I_1. \end{aligned}$$

Quindi la riproducibilità r_0^{TB} per la tubercolosi introdotta in una popolazione con HIV endemica è il raggio spettrale della matrice $M N^{-1}$, con

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p_1' k_1 \widehat{s}_1 & 0 & p_1' k_2 \widehat{s}_1 \\ 0 & p_1 k_1 \widehat{s}_1 & 0 & p_1 k_2 \widehat{s}_1 \\ 0 & p_2' k_1 \widehat{s}_2 & 0 & p_2' k_2 \widehat{s}_2 \\ 0 & p_2 k_1 \widehat{s}_2 & 0 & p_2 k_2 \widehat{s}_2 \end{pmatrix} \quad (21)$$

e

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\widehat{H}) \widehat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\widehat{H}) \widehat{H} & 0 & 0 \\ -f(\widehat{H}) \widehat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\widehat{H}) \widehat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

Sembra che r_0^{TB} può essere maggiore o minore di R_0^{TB} in base ai valori numerici dei parametri.

Supponi realisticamente quello $q_1 \leq p_1$, in modo che non vi sia alcuna biforcazione subcritica per il modello con tubercolosi ma senza HIV. Questa analisi di stabilità lineare suggerisce la seguente congettura:

- lo stato di equilibrio senza alcuna malattia è un attrattore globale del sistema (1) - (6) se $R_0^{\text{VIH}} < 1$ e $R_0^{\text{TB}} < 1$,
- lo stato stazionario con l'HIV endemico è un attrattore globale se $R_0^{\text{VIH}} > 1$ e $r_0^{\text{TB}} < 1$,
- lo stato di equilibrio con la tubercolosi endemica è un attrattore globale se $R_0^{\text{TB}} > 1$ e $r_0^{\text{VIH}} < 1$,
- negli altri casi, esiste uno stato di equilibrio endemico sia con l'HIV che con la tubercolosi, che deve essere calcolato numericamente e che è un attrattore globale.

Perché $R_0^{\text{VIH}} > r_0^{\text{VIH}}$, il quarto caso offre in realtà solo due possibilità:

- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$, $R_0^{\text{TB}} > 1$ e $r_0^{\text{VIH}} > 1$. Esistono stati di equilibrio con il solo HIV e solo con la tubercolosi, ma ogni stato di equilibrio è un punto di sella.
- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$ e $R_0^{\text{TB}} < 1$. Lo stato di equilibrio solo con l'HIV esiste ma è un punto di sella. Non esiste uno stato di equilibrio con la sola tubercolosi.

5. Valori dei parametri secondo la letteratura medica

5.1 Parametri demografici

Abbiamo preso una mortalità naturale $\mu_1 = 0,02$ all'anno come ad esempio in (Cohen et al., 2006), che corrisponde a un'aspettativa di vita di 50 anni. È un po' pessimista anche in un'area in cui gli abitanti vivono in una grandissima povertà come la baraccopoli del Sud Africa del nostro studio. La mortalità è di 0,0064 all'anno in (Heymann, 1993), 0,0081 all'anno in (Guwatudde et al., 2004), e 0,0167 all'anno in (Raimundo et al., 2002). Si noti che le mortalità in (Guwatudde et al., 2004; Heymann, 1993) corrispondono a aspettative di vita troppo alte.

Abbiamo scelto le nascite B per avere una popolazione totale in equilibrio senza malattia ($S_1 = B/\mu_1$) di 10.000, la dimensione approssimativa dei bassifondi (Lawn et al., 2006a). Quindi $B = 200$ all'anno.

5.2 Parametri dell'HIV per le persone non infette da *M. tuberculosis*

Abbiamo preso per la mortalità delle persone sieropositive $\mu_2 = 0,1$ all'anno come in (Cohen et al., 2006) per avere una sopravvivenza media di 10 anni. Questa mortalità era di 0,13 all'anno in (Heymann, 1993) e in (Guwatudde et al., 2004), secondo uno studio in Uganda (Nunn et al., 1997). Schulzer et al. (1992) ha assunto un tempo di sopravvivenza decennale fisso.

5.3 Parametri di tubercolosi per le persone sieropositive

I parametri per la progressione verso la tubercolosi attiva, p_1 e a_1 . È già stato menzionato che il tasso di progressione verso la tubercolosi attiva è una funzione decrescente del tempo trascorso dall'infezione. Utilizzando dati provenienti dai Paesi Bassi per il periodo 1951-1970, (Sutherland et al., 1982), si stima che gli uomini abbiano un rischio annuale del 5% di sviluppare la tubercolosi primaria nei cinque anni successivi all'infezione e lo 0,025% rischio annuale di riattivazione dopo cinque anni. Per le donne, le cifre erano del 6% e dello 0,002%. (Vynnycky e Fine, 1997) hanno fatto uno studio simile con dati provenienti da Inghilterra e Galles per il periodo 1953-1988. Per le persone di età superiore ai 20 anni, la stima del rischio cumulativo durante i primi cinque anni era del 14%, con un rischio di circa l'8% nel primo anno, il 3% nel secondo anno, 1% nel terzo anno. Il rischio di riattivazione in seguito è stato dello 0,03% all'anno. Per le persone di età inferiore ai 10 anni e per quelle di 15 anni, il rischio cumulativo per i primi cinque anni era rispettivamente del 4% e del 9%, mentre il rischio di riattivazione era vicino allo 0 e allo 0,015% all'anno. Si noti che il rischio cumulativo durante i primi cinque anni in (Sutherland et al., 1982) è di circa il 25%, significativamente superiore al 14% in (Vynnycky e Fine, 1997).

Il nostro modello non include il tempo trascorso dall'infezione ma presuppone che una certa frazione di nuove infezioni sviluppi immediatamente la tubercolosi mentre il resto entra in una fase latente in cui il tasso di progressione alla tubercolosi attiva è costante. Si presume, come nelle stime più recenti di (Vynnycky e Fine), che $p_1 = 11\%$ (la stima del rischio cumulativo durante i primi due anni) e $a_1 = 0,03\%$ per anno.

In vista della mortalità naturale μ_1 scelti in precedenza, questi valori di parametro corrispondono a una probabilità di progredire dalla tubercolosi latente alla tubercolosi attiva

$$a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1,5\%,$$

e una probabilità totale di sviluppare tubercolosi attiva dopo l'infezione da *M. tuberculosis*

$$p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12,5\%.$$

Non è certo, tuttavia, che le stime dei parametri per la progressione della tubercolosi negli inglesi siano applicabili agli africani che vivono in condizioni molto diverse. Abbiamo bisogno di più dati su questo argomento.

In confronto, la percentuale di persone sieropositive che passano rapidamente alla tubercolosi attiva era

- 5% in (Schulzer et al., 1992) (il primo anno; nessun riferimento),
- 5% in (West e Thompson, 1997) (dopo un breve periodo di ritardo di circa un anno; nessun riferimento),
- 5% in (Guwatudde et al., 2004) (progressione immediata; nessun riferimento),
- 5% all'anno in (Raimundo et al., 2002) (rischio costante; nessun riferimento),
- 7% in (Dowdy et al., 2006) (progressione immediata; da (Veening, 1968)),
- 14% in (Cohen et al., 2006) (dopo un breve periodo di ritardo di circa un anno; secondo (Sutherland et al., 1982) e altri riferimenti),
- 14% in (Hughes et al., 2006) (nei primi cinque anni; dopo (Sutherland et al., 1982; Vynnycky e Fine, 1997) e altri riferimenti).

Il tasso di riattivazione era

- 0,01% all'anno in (Cohen et al., 2006) (da (Vynnycky e Fine, 1997) e altri riferimenti),
- 0,074% all'anno in (Guwatudde et al., 2004),
- 0,1% all'anno in (Dowdy et al., 2006)
- 0,1% all'anno in (Hughes et al., 2006) (dopo cinque anni di infezione, secondo (Vynnycky e Fine, 1997)).

(Schulzer et al., 1992) e (West and Thompson, 1997) utilizzano modelli più complessi che tengono conto del tempo trascorso dall'infezione. Notare il disaccordo tra i valori dei parametri.

Infezione e reinfezione: q_1/p_1 . (Sutherland et al., 1982) ritiene che l'infezione latente con *M. tuberculosis* riduce il rischio di malattia dopo la reinfezione del 63% per gli uomini sieropositivi e dell'81% per le donne sieropositive. (Vynnycky e Fine, 1997) rileva una riduzione del rischio del 16% tra gli adolescenti HIV-negativi e del 41% negli adulti HIV-negativi. Il modello di (Cohen et al., 2006) prevede una riduzione del rischio del 65% per le persone sieropositive, secondo (Sutherland et al., 1982; Vynnycky e Fine, 1997). (Dowdy et al., 2006) ipotizza una riduzione del 72% per le persone sieropositive e recentemente sieropositive, secondo (Sutherland et al., 1982). Questi due studi seguono i risultati di (Sutherland et al., 1982) piuttosto che quelli più recenti di (Vynnycky e Fine, 1997). Preferiamo qui utilizzare una media dei valori di (Vynnycky e Fine, 1997). Supponiamo che $q_1/p_1 = 0,7$. Ciò corrisponde a una riduzione del 30% del rischio per le persone sieropositive.

Mortalità m_1 e il tasso di guarigione naturale β_1 . I dati sulla mortalità per tubercolosi non trattata risalgono ai tempi in cui non esisteva un trattamento efficace, all'inizio del XX secolo. La probabilità di morire $[m_1/(m_1 + \beta_1)]$ era quindi di circa il 50%. Questa è la stima riportata in (Murray et al., 1990). (Corbett et al., 2003b, Tabella 1) stima che la malattia per le persone sieropositive non trattate per la tubercolosi $[1/(m_1 + \beta_1)]$ dura circa 2 anni. Queste due stime per $1/(m_1 + \beta_1)$ e $m_1/(m_1 + \beta_1)$ dare $m_1 = 0,25$ all'anno e $\beta_1 = 0,25$ per anno. Questi sono i valori che prendiamo per il nostro modello. Un altro modello ha assunto la mortalità del 35% dopo un anno (Heymann, 1993, p. 407). Tra i modelli che hanno preso mortalità diverse per i casi di tubercolosi non trattati che sono infettivi o non infettivi, le mortalità sono state rispettivamente di 0,3 e 0,2 all'anno (Cohen et al., 2006), o 35% e 10% dopo un anno (Dowdy et al., 2006). (Cohen et al., 2006) presumevano che il tasso con cui i casi HIV negativi di tubercolosi non trattata tornassero allo stadio latente $[\beta_1]$ era 0,2 all'anno. Tutti questi valori non sono troppo lontani da quelli che abbiamo scelto.

5.4 Parametri che coinvolgono sia l'HIV che la tubercolosi

Il quoziente di infettività k_2/k_1 . I casi di tubercolosi che sono sieropositivi sono in media meno infettivi di quelli che sono sieropositivi, poiché la tubercolosi extrapulmonare si verifica più spesso nelle persone con HIV. I modelli spesso dividono i compartimenti per i casi di tubercolosi attiva in due (se sieropositivi o sieropositivi), con un compartimento per la tubercolosi infettiva e un compartimento per la tubercolosi non infettiva. Le percentuali di casi di TBC HIV-positivi e HIV-positivi infettivi erano del 50% e 40% in (Schulzer et al., 1992), 57% e 50% in (Guwatudde et al., 2004), 45% e 30% in (Cohen et al., 2006). Nel nostro modello, non distinguiamo i casi di tubercolosi infettiva da quelli che non lo sono. Usiamo l'infettività media k_1 per tutti i casi di TB sieronegativi e moderata infettività k_2 per tutti i casi di tubercolosi sieropositiva. Data la struttura del nostro modello, la differenza nell'infettività può essere presa in considerazione scegliendo un valore appropriato per il quoziente k_2/k_1 . Con i valori numerici di (Cohen et al., 2006), si presume che $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$.

Il tasso di progressione a_2 alla tubercolosi attiva per le persone con HIV. Come per le persone sieropositive, il tasso di progressione verso la tubercolosi attiva dipende dal tempo trascorso dall'infezione ma anche dallo stadio dell'infezione da HIV. Tuttavia, il nostro modello non distingue tra le fasi dell'infezione da HIV. Saremo quindi soddisfatti delle stime che sono medie in tutte le fasi. Per i tossicodipendenti sieropositivi negli Stati Uniti, (Selwyn et al., 1989 e 1992) hanno riscontrato un tasso di progressione medio tra 0,079 e 0,097 all'anno. A Cape Town, (Badri et al., 2002) è stata riscontrata un'incidenza media di tubercolosi (compresa la riattivazione, la rapida progressione e la reinfezione) di 0,097 all'anno. Ma l'incidenza della tubercolosi ha raggiunto lo 0,24 all'anno tra le persone con HIV nelle fasi 3 e 4 secondo il OMS (Badri et al., 2002). In seguito (Selwyn et al., 1989 e 1992), assumiamo che il tasso di riattivazione del nostro modello sia $a_2 = 0,08$ all'anno, che sembra anche essere coerente con i dati di (Badri et al., 2002). (Heymann, 1993) ha anche usato la stima di (Selwyn et al., 1989 e 1992) nel suo modello. Altri studi hanno usato 0,0074 all'anno (Guwatudde et al., 2004) (ipotizzando un aumento di dieci volte rispetto alle persone sieropositive), 0,05 all'anno (Raimundo et al., 2002) o 0,17 all'anno (Cohen et al., 2006) (senza riferimento). (Schulzer et al., 1992) hanno usato un modello più complicato che distingue se l'infezione da *M. tuberculosis* si è verificata prima o dopo l'infezione da HIV. Notare nuovamente il disaccordo tra i valori dei parametri.

Infezione e reinfezione: q_2/p_2 . Esistono pochi dati sulla reinfezione per le persone sieropositive. Nell'epidemia di tubercolosi studiata in (Di Perri et al., 1989), nessuno dei quattro soggetti che avevano già effettuato un test positivo alla tubercolina ha sviluppato la tubercolosi. (Cohen et al., 2006, supplemento, Tabella 2) ipotizza una riduzione del rischio del 25% per le persone sieropositive (senza riferimento). (Dowdy et al., 2006) ipotizza una riduzione del 25% per le persone con

AIDS (dopo (Currie et al., 2003)). Si assume qui come in (Cohen et al., 2006) che $q_2/p_2 = 0,75$. Ma sarebbero necessari ulteriori dati per la conferma. Ricordiamo che l'abbiamo assunto $q_1/p_1 = 0,7$ per le persone sieropositive.

Mortalità m_2 e il tasso di guarigione naturale β_2 . Mortalità per casi di tubercolosi HIV positiva [m_2] era di 0,325 l'anno in (Guwatudde et al., 2004) (dopo Elliott et al., 1995) e 1,0 all'anno in (Cohen et al., 2006) (dopo (Nunn et al., 1997)) per la tubercolosi sia infettiva che non infettiva. La velocità con cui i casi di TB non trattati e sieropositivi ritornano allo stadio latente [β_2] era di 0,1 all'anno in (Cohen et al., 2006). Per il nostro modello, utilizziamo ancora i dati di (Corbett et al., 2003b, tabella 1): la durata media della malattia per i casi sieropositivi di tubercolosi non trattata [$1/(m_2 + \beta_2)$] è di 0,5 anni. Nello stesso riferimento, la probabilità di morire [$m_2/(m_2 + \beta_2)$] è dell'81% per la tubercolosi infettiva (35% di tutti i casi) e del 76% per la tubercolosi non infettiva (65% di tutti i casi): viene utilizzata la media ponderata, che è vicina all'80%. Queste due stime per $1/(m_2 + \beta_2)$ e $m_2/(m_2 + \beta_2)$ dare $m_2 = 1,6$ all'anno e $\beta_2 = 0,4$ per anno.

6. Stima degli altri parametri dai dati sudafricani

Proporzioni di successo del trattamento, ε_1 e ε_2 . La percentuale di trattamenti di successo è di circa l'80% (Wood et al., 2007). Prendiamo questo valore per ε_1 e ε_2 .

Tassi di rilevamento γ_1 e γ_2 . (Wood et al., 2007) indicano che 259 casi di tubercolosi sono stati segnalati tra gli adulti (età ≥ 15) nel 2005; Il 66% di quelli testati per l'HIV era sieropositivo. La popolazione adulta in quell'anno era di circa 10.400. Inoltre, in un campione della popolazione di 762 adulti, 12 avevano una tubercolosi non diagnosticata (3 HIV negativi e 9 HIV positivi). Si prevede pertanto che le seguenti relazioni siano vere:

$$\gamma_1 I_1^{adulte} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{adulte} \simeq 10400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{adulte} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{adulte} \simeq 10400 \times 9/762. \quad (23)$$

Questo dà le stime $\gamma_1 \simeq 2,2$ all'anno e $\gamma_2 \simeq 1,4$ per anno. Tuttavia, poiché i quozienti $3/762$ e $9/762$ sono piccoli, l'incertezza è grande: gli intervalli di confidenza binomiale al 95% per i quozienti $3/762$ e $9/762$ sono rispettivamente [0,08% 1,15 %] e [0,54% 2,23%]. Con (22) - (23), l'intervallo di confidenza per γ_1 è [0,74 10,6] all'anno e quello per γ_2 è [0.74 3.0] all'anno. (Corbett et al., 2004) suggerisce $\gamma_2 > \gamma_1$. Per il nostro modello, abbiamo scelto

- il limite inferiore dell'intervallo di confidenza per γ_1 , $\gamma_1 = 0,74$ per anno,
- il limite superiore dell'intervallo di confidenza per γ_2 , $\gamma_2 = 3,0$ per anno.

Una motivazione deriva dai recenti dati non pubblicati che mostrano che il tasso di infezione da *M. tuberculosis* è aumentato solo leggermente negli ultimi anni. Nelle nostre simulazioni, abbiamo scoperto che questo è possibile solo se γ_2 è più volte più grande di γ_1 . In effetti, il grande aumento del numero di casi di tubercolosi notificati deve essere compensato da una durata infettiva più breve per mantenere il tasso di infezione da *M. tuberculosis* a un livello relativamente basso.

Con queste scelte, otteniamo $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1 \simeq 0,84$ all'anno e $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2 \simeq 2,8$ per anno. In confronto, i valori di b_1 e b_2 per tutto l'Uganda in (Guwatudde et al., 2004) erano entrambi 0,3 all'anno. Ma il rilevamento di casi probabilmente non è buono come nei bassifondi sudafricani del nostro studio.

Notiamo anche che le probabilità di rilevare la tubercolosi sono

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%.$$

Sebbene mortalità m_2 è alta, la probabilità di rilevazione di casi di tubercolosi sieropositiva è la stessa di quella delle persone sieropositive a causa dell'elevato valore di γ_2 usato qui. Ricordiamo che l'obiettivo fissato dall'OMS per la probabilità di rilevazione è del 70%. La durata media della malattia è

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0,92, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0,23$$

anni. In confronto, (Corbett et al., 2004) hanno stimato la durata della malattia (con striscio positivo) prima della diagnosi per le persone che lavorano nelle miniere sudafricane: 1,15 anni per le persone sieropositive, 0,17 anno per le persone con HIV.

Velocità di trasmissione di *M. tuberculosis* k_1 . Il tasso medio di notifica della tubercolosi nel decennio precedente al 1995 in Sudafrica, cioè prima dell'aumento della prevalenza dell'HIV, era di circa 200 per 100.000 all'anno; vedere (Williams e Maher, 2007) e (OMS, 2007, p. 184). È anche una stima ragionevole per i bassifondi del nostro studio, dati i dati nella Tabella 1. Nel nostro modello, il tasso di notifica della tubercolosi in assenza di HIV è $\gamma_1 i_1^*$. Con l'equazione (13) per i_1^* , possiamo stimare l'unico parametro sconosciuto che rimane: k_1 . Otteniamo $k_1 = 11,4$ all'anno, che corrisponde a un tasso di notifica di 203 per 100.000 all'anno. Secondo (Murray et al., 1990), ogni persona sieropositiva con tubercolosi non colpita positiva allo striscio infetta tra 10 e 14 persone all'anno. Se i casi striscio positivi rappresentano la metà di tutti i casi, un caso di tubercolosi sieronegativa causa in media da 5 a 7 infezioni all'anno. Questa gamma di valori è compatibile con la nostra stima $k_1 = 11,4$ all'anno per il tasso massimo di infezione in una popolazione completamente sana. Se ad esempio $x = 1$ il 60% della popolazione è già infetto da *M. tuberculosis*, un caso di tubercolosi attiva infetta circa $x k_1$ persone sane all'anno.

Le impostazioni d , λ e t_0 per l'HIV. Sommiamo le tre equazioni (1) - (3) per le persone sieropositive e le tre equazioni (4) - (6) per le persone sieropositive. Definiamo $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ e $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$. $H = X_2/(X_1 + X_2)$ è la prevalenza dell'HIV. Otteniamo il sistema

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H) H X_1 + (\mu_1 - m_1) I_1, \quad (24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H) H X_1 + (\mu_2 - m_2) I_2. \quad (25)$$

Per ottenere una prima stima di d , λ e t_0 , trascuriamo i termini che contengono I_1 e I_2 perché i casi di tubercolosi attiva costituiscono solo una piccola parte della popolazione. Il sistema risultante comporta solo X_1 e X_2 , è formalmente identico al sistema (18) per l'HIV senza tubercolosi. Prendiamo $X_1(t_0) = B/\mu_1$ e $X_2(t_0) = 1$. Otteniamo un buon aggiustamento della prevalenza dell'HIV riportato nella tabella 1 con $d = 0,7$ anno, $\lambda = 5,9$ e $t_0 = 1984$ per l'inizio dell'epidemia di HIV. Sono necessari tre parametri e spesso sufficienti per adattarsi a qualsiasi serie di numeri crescenti che seguono approssimativamente una curva logistica, come nel caso qui. Ricordiamo che d , λ e t_0 non può provenire da studi riguardanti altre località o regioni.

Il parametro p_2 per una rapida progressione verso la tubercolosi nelle persone sieropositive. (Di Perri et al., 1989) hanno studiato un'epidemia di tubercolosi tra le persone sieropositive: dopo il primo caso, otto persone hanno sviluppato rapidamente la tubercolosi e sei hanno avuto un nuovo test positivo alla tubercolina, suggerendo che $8/14 \simeq 57\%$ le persone sieropositive recentemente infette sviluppano la tubercolosi primaria. Nel 1992 (Daley et al. 1992) studiarono un'epidemia simile e ne trovarono una proporzione uguale a $11/15 \simeq 73\%$. Ma è possibile che vengano studiate solo le principali epidemie e che le epidemie con meno casi di tubercolosi primaria non vengano notate o non siano un buon argomento per la pubblicazione. Un simile pregiudizio si sarebbe verificato se la nostra stima della probabilità di una rapida progressione tra le persone sieropositive fosse stata basata su segnalazioni di epidemie come (Kline et al., 1995), che indica $14/41 = 34\%$ tubercolosi primaria. Pertanto, preferiamo variare p_2 per adeguare i dati relativi alla percentuale di notifica nella tabella 4. A tal fine, il sistema (1) - (6) è stato simulato a partire dalla condizione iniziale

$$S_1(t_0) = S_1^*, \quad E_1(t_0) = E_1^*, \quad I_1(t_0) = I_1^*, \quad S_2(t_0) = 1, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0.$$

Si noti in questa fase che tutti i parametri nella tabella 1 sono stati impostati, tranne p_2 . La regolazione dà $p_2 = 30\%$ (linea continua nella Figura 2a), quasi 3 volte il valore p_1 per le persone sieropositive. Si noti che questo valore per p_2 è persino inferiore a quelli ottenuti dallo studio delle epidemie di tubercolosi tra le persone

sieropositive (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989). In vista della mortalità μ_2 delle persone con HIV, le stime per a_2 e p_2 corrisponde a una probabilità di progredire lentamente dalla tubercolosi latente alla tubercolosi attiva

$$a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 44\%$$

e una probabilità di sviluppare la tubercolosi attiva dopo l'infezione da *M. tuberculosis*

$$p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 74\%.$$

In confronto, la percentuale di persone sieropositive che progrediscono rapidamente (immediatamente o entro un anno) alla TB attiva è stata del 20% in (Guwatudde et al., 2004) (senza riferimento), del 42% in (Schulzer et al., 1992) (senza riferimento), il 67% in (Cohen et al., 2006) (dopo (Daley et al., 1992)) e il 100% in (West and Thompson, 1997). In modelli con un compartimento separato per l'AIDS come (Dowdy et al., 2006), la percentuale era del 7% per le persone sieropositive senza AIDS (lo stesso delle persone sieropositive) e del 56% con l'AIDS, secondo (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989).

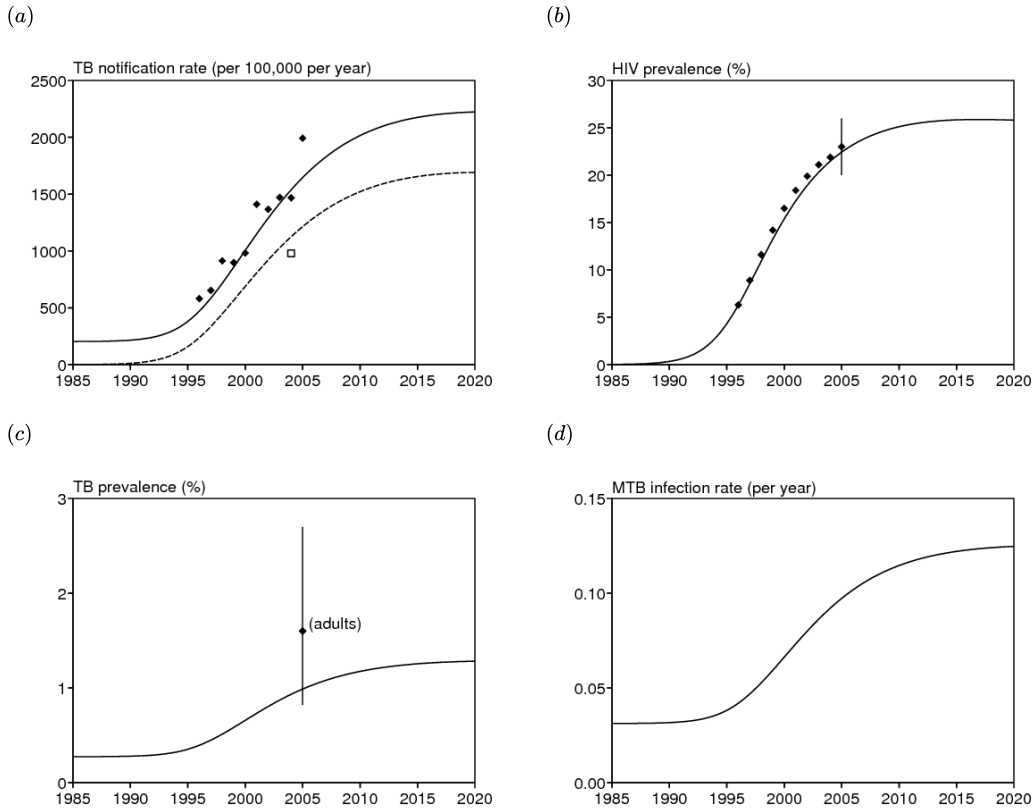


Figura 2. (a) Dati e simulazione per il tasso di notifica TB. La curva tratteggiata mostra il contributo delle persone che vivono con l'HIV (solo un punto dati). (b) Dati e simulazione per la prevalenza dell'HIV. (c) Simulazione della prevalenza di casi di tubercolosi attiva. I dati con intervallo di confidenza binomiale del 95% corrispondono alla prevalenza di tubercolosi non diagnosticata tra gli adulti, che è più elevata rispetto alla popolazione generale. (d) Tasso di infezione da *M. tuberculosis*.

Tutti i valori dei parametri sono stati corretti e sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6. Valori numerici per i parametri del modello.

mortalità	μ_1	0,02/anno	(Cohen et al., 2006)	μ_2	0,1/anno	(Cohen et al., 2006)
mortalità in eccesso	m_1	0,25/anno	(Corbett et al., 2003b)	m_2	1,6/anno	(Corbett et al., 2003b)
infezioni	k_1	11,4/anno	registrazione	k_2	$k_1 \times 2/3$	(Cohen et al., 2006)
primario	p_1	11%	(Vynnycky e Fine, 1997)	p_2	30%	registrazione
riattivazione	a_1	0,0003/anno	(Vynnycky e Fine, 1997)	a_2	0,08/anno	(Badri et al., 2002; Selwyn et al., 1989 e 1992)
reinfezione	q_1	$0,7 p_1$	(Vynnycky e Fine, 1997)	q_2	$0,75 p_2$	(Cohen et al., 2006)
guarigione	β_1	0,25/anno	(Corbett et al., 2003b)	β_2	0,4/anno	(Corbett et al., 2003b)
rivelazione	γ_1	0,74/anno	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)	γ_2	3,0/anno	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)
trattamento	ε_1	80%	(Wood et al., 2007)	ε_2	80%	(Wood et al., 2007)
nascite	B	200 / anno	(Lawn et al., 2006a)			
contatti	d	0,7/anno	registrazione			
prevenzione	λ	5,9	registrazione			
inizio	t_0	1984	registrazione			

La percentuale di notifiche TB che sono sieropositive. La linea tratteggiata nella Figura 2a mostra il contributo delle persone sieropositive al tasso di notifica della tubercolosi, prodotto dalla simulazione del modello completo (1) - (6) con i parametri della Tabella 6. La curva passa vicino ai soli dati disponibili (il 66% delle persone sieropositive tra i casi segnalati di tubercolosi nel 2005 (Wood et al., 2007)). Ciò suggerisce che le nostre stime dei parametri non sono irragionevoli.

Verifica dell'ipotesi utilizzata per stimare i parametri per l'HIV d , λ e t_0 . Possiamo verificare se era ragionevole ignorare i termini inclusi I_1 e I_2 in (24) - (25). La Figura 2b mostra infatti che la simulazione del modello completo (1) - (6) con i parametri nella Tabella 6 si adatta ancora bene ai dati sull'HIV. Si noti che i dati con un intervallo di confidenza binomiale del 95% nella Figura 2b corrispondono alla prevalenza del 23% (174/762) dell'HIV nel campione di popolazione prelevato nel 2005 (Wood et al., 2007).

Altre curve. La Figura 2c mostra la prevalenza della tubercolosi non diagnosticata, calcolata simulando il modello completo (1) - (6) con i parametri nella Tabella 6. I dati con un intervallo di confidenza binomiale del 95% corrispondono alla prevalenza della tubercolosi non diagnosticato tra gli adulti (12/762), che deve essere maggiore di quello dell'intera popolazione. Pertanto, la Figura 2c suggerisce anche che le nostre stime per i parametri non sono irragionevoli. Infine, mostriamo anche il tasso di infezione da *M. tuberculosis* (Figura 2d), su cui i dati sono stati raccolti di recente ma non ancora pubblicati. Ricorda, tuttavia, che le nostre scelte per i tassi di rilevamento della tubercolosi, γ_1 e γ_2 , erano influenzati dalla consapevolezza che il tasso di infezione non era cresciuto tanto rapidamente quanto il tasso di notifica.

7. Sensibilità degli stati di equilibrio rispetto ai valori dei parametri

Dopo aver fissato o stimato tutti i parametri (tabella 6), osserviamo i risultati numerici forniti dalle formule matematiche della sezione 4 per gli stati di equilibrio. Prima di tutto, lo stato di equilibrio senza HIV e senza tubercolosi è $S_1^0 = 10\,000$. Abbiamo anche

$$R_0^{TB} \simeq 1,3, \quad R_0^{VIH} \simeq 7,0, \quad r_0^{TB} \simeq 1,7, \quad r_0^{VIH} \simeq 5,8.$$

Il preventivo $R_0^{TB} \simeq 1,3$ è vicino all'intervallo [0.6 1.2] menzionato in (Murray et al., 1990). Con i dati nazionali sulla prevalenza dell'HIV nelle cliniche prenatali, (Williams e Gouws, 2001; Williams et al., 2006) hanno trovato un risultato simile $R_0^{VIH} \simeq 6,4 \pm 1,6$. Nota anche $r_0^{TB} > R_0^{TB}$: Una persona "media" di recente infettata da *M. tuberculosis* produce più casi secondari se viene introdotta in una popolazione senza tubercolosi in cui l'HIV è endemico rispetto a quando viene introdotto in una popolazione completamente sana. Questo perché questa persona "media" è probabilmente sieropositiva, quindi la probabilità di progredire in tubercolosi attiva e infettare altre persone è alta (dipende dai valori numerici di diversi parametri, tra cui a_2 , ma non la struttura del modello). Finalmente, $r_0^{VIH} < R_0^{VIH}$, come spiegato nel §4.3. In un certo senso, si può dire che la tubercolosi sta rallentando l'epidemia di HIV.

Nelle sezioni seguenti, studiamo la sensibilità dei diversi stati di equilibrio rispetto ai parametri più importanti del modello, vale a dire quelli che entrano nei termini non lineari del sistema (1) - (6): le velocità di trasmissione di tubercolosi k_1 e k_2 , parametri di reinfezione q_1 e q_2 e i parametri d e λ per l'HIV.

7.1 Vista globale degli stati di equilibrio nel diagramma (k_1, d)

La Figura 3 mostra un diagramma di biforcazione degli stati di equilibrio nello spazio dei parametri (k_1, d) usando i valori numerici nella Tabella 6, tranne ovviamente per k_1 e d , e con un quoziente costante k_2/k_1 . Il punto nero vicino alla linea 2000 per il tasso di notifica della tubercolosi (per 100.000 all'anno) corrisponde ai valori di k_1 e d nella Tabella 6. I confini tra le quattro aree del diagramma di biforcazione ("malattia libera", "HIV", "tubercolosi" e "HIV + tubercolosi") sono ottenuti risolvendo le quattro equazioni $R_0^{VIH} = 1$, $r_0^{VIH} = 1$, $R_0^{TB} = 1$ e $r_0^{TB} = 1$ in termini di k_1 e d . $R_0^{VIH} = 1$ non dipende da k_1 e $R_0^{TB} = 1$ non dipende da d . Quindi la linea $R_0^{VIH} = 1$ è orizzontale e la linea $R_0^{TB} = 1$ è verticale. Linea $r_0^{VIH} = 1$ separa i domini "tubercolosi" e "HIV + tubercolosi". Linea $r_0^{TB} = 1$ separa i domini "HIV" e "HIV + tubercolosi".

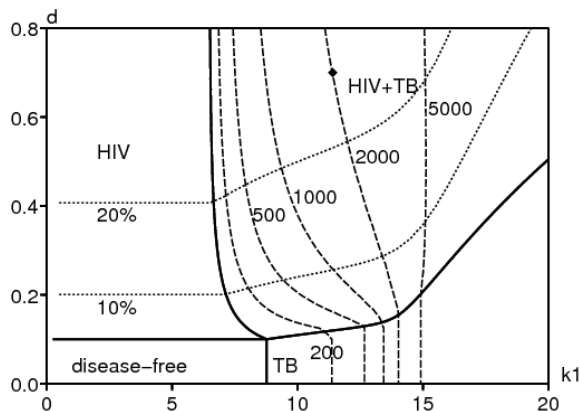


Figura 3. Diagramma di biforcazione nel piano (k_1, d) e linee di livello del tasso di notifica della tubercolosi (linee con tratti grandi, 500 significa 500 per 100.000 all'anno) e prevalenza dell'HIV (linee tratteggiate), in stato stazionario.

Si noti nella Figura 3 come le linee di contorno per il tasso di notifica TB sono attorcigliate mentre attraversano la linea $r_0^{VIH} = 1$ dalla zona "tubercolosi" alla zona "HIV + tubercolosi". Tassi di segnalazione vicini alla "soglia di reinfezione" di cui alla sezione 4.1 (ad esempio le linee di livello 1000 e 2000), che sembravano completamente irrealistici in assenza di HIV, ora si verificano per valori più piccoli di velocità di trasmissione k_1 se la prevalenza dell'HIV è abbastanza elevata. Con $k_1 = 11,4$ all'anno come nella tabella 6, il tasso di notifica della tubercolosi allo stato stazionario aumenta da 200 a 2.000 per 100.000 all'anno, poiché la prevalenza dell'HIV passa dallo 0 al 25% circa.

7.2 Stato di equilibrio con la tubercolosi ma senza HIV

Lo stato di equilibrio con tubercolosi ma senza HIV è indicato nella parte sinistra della tabella 7. Questo è l'equilibrio usato come condizione iniziale nelle simulazioni del modello completo sia con HIV che con tubercolosi. Si noti che il "quoziente di Styblo" (sia per i casi di striscio positivi che negativi) è di circa 100, il valore comunemente accettato per le popolazioni HIV negative.

Tabella 7. Caratteristiche dell'equilibrio endemico solo con la tubercolosi (sezione 4.1) e con la tubercolosi e l'HIV (sezione 4.3).

	tubercolosi da sola	tubercolosi e HIV
popolazione totale	9695	4161
sano (HIV negativo) S_1	3904	1112
tubercolosi latente (sieronegativa) E_1	5764	2029
tubercolosi attiva (sieronegativa) I_1	27	30
sano (sieropositivo) S_2	0	208
tubercolosi latente (sieropositiva) E_2	0	762
tubercolosi attiva (sieropositiva) I_2	0	20
Prevalenza dell'HIV	0	24%
Tasso di notifica TB (/ 100.000 / anno)	203	2005

Notifiche HIV positive	0	74%
prevalenza di <i>M. tuberculosis</i>	60%	68%
prevalenza di tubercolosi	0,27%	1,2%
Tasso di infezione da <i>M. tuberculosis</i> (/ anno)	3,1%	12%
tasso di incidenza della tubercolosi (/ 100.000 / anno)	299	2945
"Styblo quoziente"	96	222
riattivazione (tra i casi di tubercolosi)	6%	50%
reinfezione (tra i casi di tubercolosi)	48%	32%
progressione primaria (tra i casi di tubercolosi)	46%	18%

La Figura 4 mostra come cambia lo stato stazionario con la sola TB se cambi k_1 e q_1 . Mostra anche le linee di livello del tasso di notifica TB. Il punto nero sulla linea di livello 200 per 100.000 all'anno corrisponde ai valori numerici di k_1 e q_1 nella Tabella 6. Una figura simile, disegnata a mano e senza le linee di livello, si trova in (Feng et al., 2000, Figura 3). Alcune linee si incrociano nella zona della figura 4 con due soluzioni positive. Queste sono le proiezioni sul piano di linee disegnate su una superficie nella dimensione 3 con una piega.

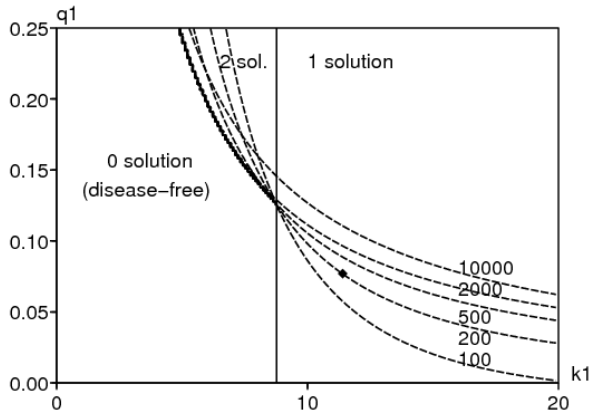


Figura 4. Tubercolosi da sola. Numero di stati di equilibrio non banali del sistema (7) - (9) nello spazio dei parametri (k_1, q_1) . C'è solo una soluzione a destra della linea verticale, 0 o 2 a sinistra. Vengono inoltre visualizzate le linee di livello del tasso di notifica TB (per 100.000 all'anno, linee con trattini). Alcune linee si incrociano nell'area con 2 soluzioni.

Numericamente, la soglia sopra la quale possono esistere due equilibri non banali è $q_1^* \approx 12,5\%$, quando abbiamo scelto $q_1 = 7,7\%$. L'altra soglia, che separa l'area in cui sono presenti 0 o 2 soluzioni non banali dall'area in cui esiste un'unica soluzione, è $k_1^* \approx 8,8$ all'anno, quando abbiamo scelto $k_1 = 11,4$ per anno. Le linee di contorno nella Figura 4 mostrano che il tasso di notifica TB allo stato stazionario è sensibile alle variazioni di q_1 . Ciò significa che la nostra stima nella sezione 6 del parametro k_1 dovrebbe essere visto con cautela.

Come notato (Gomes et al., 2004; Singer e Kirschner, 2004) per un modello leggermente diverso, la dipendenza del tasso di notifica della TB da q_1 è ancora maggiore al di sopra di una certa "soglia di reinfezione". Vedi le osservazioni alla fine dell'appendice e (Brebant and Blower, 2005; Gomes et al., 2005) per una discussione di questa terminologia. Si noti, ad esempio, la vicinanza tra le linee di livello 2000 e 10.000 nella Figura 4. Tuttavia, i tassi di notifica vicini al 2000 per 100.000 all'anno come nei bassifondi del nostro studio (con HIV) sono già tra i più alti di sempre segnalato in una comunità. Pertanto sembra improbabile che i valori dei parametri per la tubercolosi in una comunità libera da HIV siano al di sopra della "soglia di reinfezione", come suggerito in (Gomes et al., 2004; Singer e Kirschner, 2004).

La Figura 5 mostra la percentuale di nuovi casi di tubercolosi dovuti a reinfezione in funzione di k_1 e q_1 . Si noti che la scala verticale non è la stessa della Figura 4. Un punto nero indica i valori numerici di k_1 e q_1 della tabella 6; corrisponde al 45% di reinfezione tra i nuovi casi di tubercolosi.

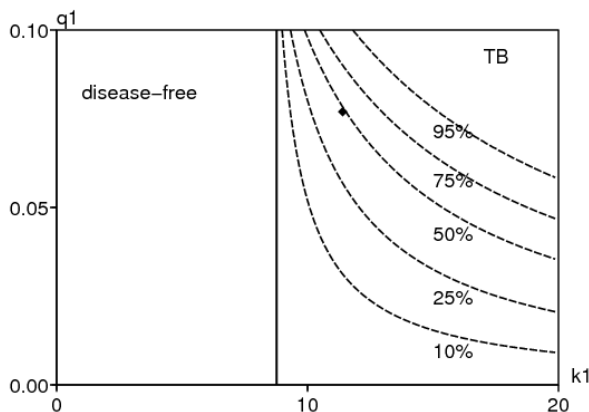


Figura 5. Tubercolosi da sola. Linee di livello della percentuale di nuovi casi di tubercolosi dovuti a reinfezione nello spazio dei parametri (k_1, q_1) .

7.3 Stato di equilibrio con l'HIV ma senza tubercolosi

Nel nostro modello, lo stato di equilibrio con l'HIV ma senza tubercolosi è dato da $\widehat{S}_1 \approx 3450$, $\widehat{S}_2 \approx 1310$ e $\widehat{H} \approx 28\%$. La popolazione totale all'equilibrio con l'HIV è inferiore alla metà dell'equilibrio senza malattia S_1^0 , perché consideriamo le coorti di nascite B all'anno e non la popolazione reale totale con i suoi input e output. La Figura 6 mostra la sensibilità della prevalenza dell'HIV all'equilibrio rispetto alle variazioni di λ e d . Il punto nero nell'angolo in alto a destra corrisponde ai valori numerici di λ e d nella Tabella 6.

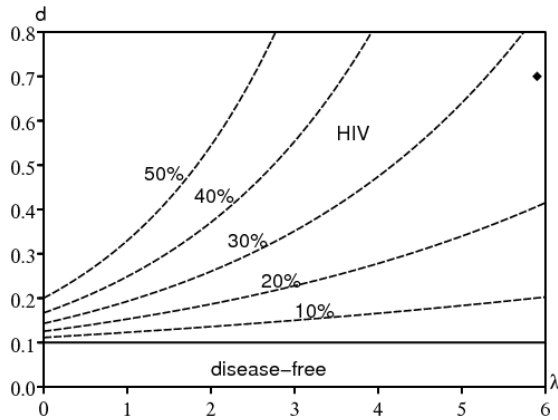


Figura 6. Solo HIV. Diagramma di biforcazione nello spazio dei parametri (λ, d) e l'equilibrio delle linee di livello di prevalenza dell'HIV.

7.4 Stato di equilibrio sia con l'HIV che con la tubercolosi

Lo stato endemico di equilibrio sia con l'HIV che con la tubercolosi può essere calcolato numericamente. La tabella 7 mostra le caratteristiche. Questi sono quelli che sarebbero stati ottenuti se le simulazioni nella Figura 2 fossero state proseguite fino al raggiungimento dell'equilibrio. Rispetto all'equilibrio endemico con la sola tubercolosi (lato sinistro della tabella 7), il tasso di notifica della tubercolosi e l'incidenza della tubercolosi sono stati moltiplicati per 10, la prevalenza della tubercolosi e il tasso di infezione da 4. La prevalenza di *M. tuberculosis* è aumentata solo leggermente. La riattivazione è diventata la via più importante per la tubercolosi attiva. La Figura 3 ha già mostrato la sensibilità dello stato stazionario HIV-tubercolosi.

L'epidemia di tubercolosi associata all'HIV porta ad un aumentato rischio di infezione da tubercolosi nella popolazione, specialmente nelle persone sieropositive? Questo problema è stato oggetto di dibattito nella letteratura medica (Egwaga et al., 2006; Lawn and Wood, 2006a; Williams e Maher, 2007). (Egwaga et al., 2006) hanno scoperto che il rischio di infezione è diminuito tra il 1983 e il 2003 in Tanzania tra i bambini dai 6 ai 14 anni, nonostante la crescente incidenza della popolazione di tubercolosi correlata all'HIV. Allo stesso modo (Corbett et al., 2003a) non hanno riscontrato un aumento dell'incidenza della tubercolosi nei minatori sudafricani HIV-negativi. Al contrario, (Lawn and Wood, 2006a) hanno osservato che nella baraccopoli sudafricana che è oggetto del nostro studio, il tasso di segnalazione della tubercolosi tra gli adolescenti HIV-negativi è aumentato in modo significativo negli ultimi anni; pertanto anche il rischio di infezione è probabilmente aumentato. Questo è ciò che accade nel nostro modello: il tasso di infezione di *La M. tuberculosis* viene moltiplicata per 4 all'aumentare della prevalenza dell'HIV da 0 al suo equilibrio del 24%.

8. Misure di controllo

8.1 Uso del preservativo

Nota con (20) - (21)

- r_0^{VH} è proporzionale a $f(0) = d$ (il tasso massimo di trasmissione dell'HIV)
- r_0^{TB} è proporzionale a k_1 (il tasso massimo di trasmissione della tubercolosi), con un quoziente costante k_2/k_1 .

Quindi se d è diviso almeno per r_0^{VH} e se gli altri parametri rimangono costanti, allora il nuovo r_0^{VH} sarà inferiore a 1 e l'HIV andrà via nel lungo periodo. Allo stesso modo, se k_1 è diviso almeno per r_0^{TB} , quindi il nuovo r_0^{TB} sarà inferiore a 1 e la tubercolosi andrà via a lungo termine. Nella figura 3, partendo dal punto nero che rappresenta la situazione reale, possiamo verificare che k_1 è diviso per $r_0^{\text{TB}} \approx 1,7$, poi passiamo dalla zona "HIV + tubercolosi" alla zona con solo HIV. Se d è diviso per $r_0^{\text{VH}} \approx 5,8$, quindi passiamo dalla zona "HIV + tubercolosi" alla zona con la sola tubercolosi. Diminuire k_1 , dobbiamo migliorare le condizioni di vita. Il parametro d diminuisce se si usano più preservativi.

La Figura 7 mostra l'impatto di un improvviso calo del tasso di trasmissione dell'HIV, da un valore iniziale di d a un nuovo valore d' , sulla prevalenza dell'HIV (Figura 7b) e anche indirettamente sul tasso di notifica della tubercolosi (Figura 7a). L'impatto è una funzione monotona di d' , come ti aspetteresti. Possiamo verificare su queste simulazioni che l'HIV non scompare a lungo termine a meno che $d' < d/r_0^{\text{VH}} \approx d/5,8$, vale a dire nelle due simulazioni $d' = d/8$ e $d' = 0$ ma non così $d' = d/2$ o $d' = d/4$. Nel primo caso, il tasso di notifica della tubercolosi torna finalmente al suo livello nei primi anni '80, prima dell'introduzione dell'HIV. Il comportamento asintotico del tasso di notifica della tubercolosi e la prevalenza dell'HIV può anche essere letto direttamente sulle linee di livello nella Figura 3. Ma la velocità con cui si raggiungono questi stati di equilibrio è vista solo nella figura. 7.

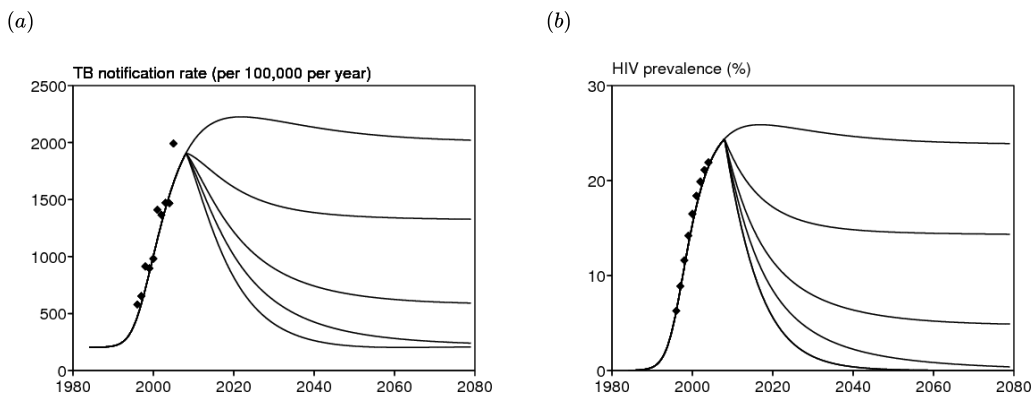


Figura 7. Aumento improvviso dell'uso del preservativo nel 2008: la velocità massima di trasmissione d diventa d' . Le diverse curve corrispondono dall'alto verso il basso con $d' = d, d' = d/2, d' = d/4, d' = d/8$ e $d' = 0$. (a) Tasso di notifica della tubercolosi. (b) Prevalenza dell'HIV.

In assenza di intervento (Figura 7, $d' = d$), notare nella simulazione che il picco per la prevalenza dell'HIV si verifica all'incirca nello stesso momento del picco per il tasso di notifica della tubercolosi. Ciò non sembra incompatibile con i dati provenienti dal Kenya (Currie et al., 2005, Figura 1), il che suggerisce un ritardo di diversi anni tra l'aumento dell'HIV e quello della tubercolosi. Uno dei motivi di tale ritardo potrebbe essere che i casi di tubercolosi attiva compaiono più

frequentemente nelle fasi avanzate dell'infezione da HIV. Tuttavia, i dati della baraccopoli sudafricana non mostrano alcun evidente ritardo. Il nostro modello con solo due scomparti per l'HIV (sieronegativi / sieropositivi) si adatta abbastanza bene ai dati per la tubercolosi e l'HIV, sebbene non vi siano ritardi.

Infine, va ricordato che una campagna di promozione su larga scala per l'uso del preservativo è iniziata in televisione alla fine del 2006 in Sudafrica. In linea di principio, dovrebbe essere possibile recuperare i dati sul numero di preservativi acquistati dalla popolazione dei bassifondi e verificare se il comportamento è cambiato.

8.2 Rilevazione della tubercolosi

È attualmente all'esame la possibilità di aumentare i tassi di rilevazione della tubercolosi (γ_1 e γ_2) e la probabilità di successo di un trattamento (ε_1 e ε_2). Per i bassifondi, questo potrebbe essere ottenuto cercando attivamente casi di tubercolosi piuttosto che aspettando che arrivino in clinica. I quattro parametri sopra indicati entrano nel sistema di equazioni differenziali (1) - (6) solo attraverso combinazioni $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$ e $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$. Tuttavia, devi stare attento perché γ_1 e γ_2 rientrano nell'espressione del tasso di notifica della tubercolosi ($\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$). Se aumentiamo γ_1 o γ_2 , il tasso di notifica TB allo stato stazionario può aumentare e iniziare a diminuire solo se γ_1 o γ_2 è abbastanza grande. Non è appropriato prendere il tasso di notifica TB come misura della gravità della situazione quando cambia il tasso di rilevamento. Invece, verrà utilizzato il tasso di incidenza della TB.

La Figura 8a mostra il diagramma di biforcazione e le linee di contorno del tasso di incidenza della tubercolosi nello spazio dei parametri $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$, con i valori numerici della tabella 6 per gli altri parametri. γ_1 e γ_2 non intervengono nella formula per R_0^{VH} . Lo stato di equilibrio con l'HIV endemico è quindi ancora lì. Questo stato di equilibrio può essere invaso dalla tubercolosi? La risposta è data dall'equazione $r_0^{\text{TB}} = 1$, un'equazione implicita per γ_1 e γ_2 rappresentato da una spessa linea nera che separa "HIV" da "HIV + tubercolosi" nell'angolo in basso a sinistra della Figura 8a. I valori di γ_1 e γ_2 nella tabella 6 corrisponde al punto nero nella figura.

La Figura 8b mostra l'impatto di un improvviso aumento del tasso di rilevamento della tubercolosi γ_2 per le persone con HIV. Ciò non ha quasi alcun impatto sulla curva della prevalenza dell'HIV. Quindi non lo mostriamo. Naturalmente, l'incidenza della tubercolosi diminuisce monotonicamente all'aumentare del tasso di rilevazione.

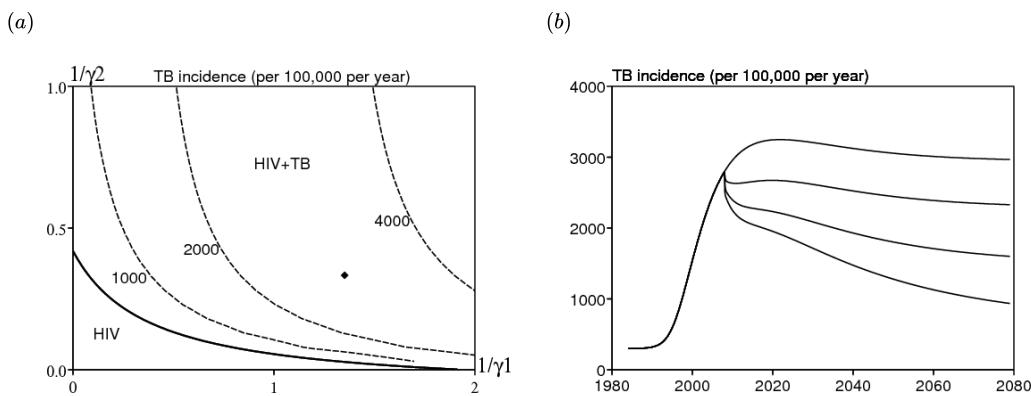


Figura 8. Velocità di rilevamento della TB aumentata: (a) Diagramma di biforcazione $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$ e linee di livello di incidenza della tubercolosi. (b) Tasso di incidenza della tubercolosi in funzione del tempo, con un improvviso aumento del tasso di rilevazione della tubercolosi per le persone sieropositive nel 2008. Il parametro γ_2 viene sostituito dall'alto verso il basso da $\gamma_2, 2\gamma_2, 4\gamma_2$ o $8\gamma_2$.

8.3 Trattamento profilattico con isoniazide

Questo trattamento riduce

- a_1 se applicato a persone sieropositive
- a_2 se applicato a persone con HIV.

Questi parametri non fanno parte della formula per R_0^{VH} . Quindi l'HIV è ancora presente e la domanda è se la tubercolosi può essere fermata in presenza dell'HIV: la soglia è data da $r_0^{\text{TB}} = 1$. La curva corrispondente si trova nella parte inferiore della Figura 9a, come una linea di livello 0. Le linee di livello del tasso di notifica TB nel diagramma (a_1, a_2) sono quasi orizzontali (Figura 9a). Quindi la profilassi per le persone con HIV ha un impatto molto maggiore sul tasso di notifica della tubercolosi rispetto alla profilassi per le persone con HIV. I valori di a_1 e a_2 nella tabella 6 corrispondono al punto nero nella figura 9a, vicino alla linea di livello 2000 per 100.000 all'anno.

La Figura 9b mostra l'influenza di un improvviso calo del tasso di progressione a_2 per le persone sieropositive a causa del trattamento profilattico con isoniazide. Ciò non ha quasi alcuna influenza sulla curva di prevalenza dell'HIV; quindi non lo mostriamo. Il tasso di notifica TB allo stato stazionario diminuisce monotonicamente quando a_2 diminuisce.

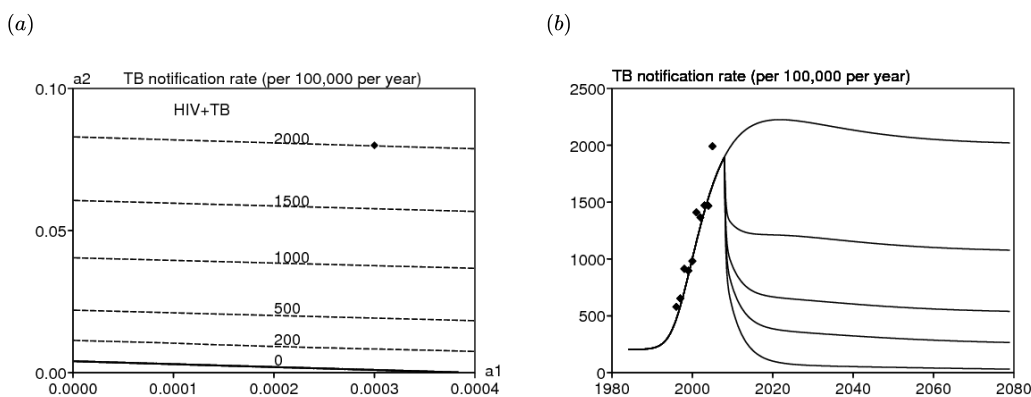


Figura 9. Trattamento profilattico con isoniazide per le persone con HIV, che diminuisce a_2 : (a) diagramma di biforcazione nello spazio dei parametri (a_1, a_2) e linee di livello del tasso di notifica TB, allo stato stazionario. (b) Tasso di notifica della tubercolosi in funzione del tempo. Assunzione: dal 2008, a_2 diventa dall'alto verso il basso $a_2, a_2/2, a_2/4, a_2/8$ o 0.

8.4 Antiretrovirali

Ora stiamo valutando il possibile impatto del trattamento antiretrovirale, più specificamente della tripla terapia. Riducono la carica virale e quindi anche il parametro di trasmissione d per l'HIV. Ma aumentano anche l'aspettativa di vita delle persone che vivono con l'HIV abbassandole μ_2 e m_2 (ovviamente non al di sotto della mortalità naturale μ_1), che aumenta il numero di persone che vivono con l'HIV e promuove la trasmissione dell'HIV. Questi due effetti sono in opposizione. L'impatto sull'HIV a livello di popolazione non è quindi evidente e dipende dall'ampiezza con cui i tre parametri cambiano sotto l'effetto degli antiretrovirali. Gli antiretrovirali riducono anche, in media, la velocità con cui le persone coinfeziate sviluppano la tubercolosi attiva, ma non allo stesso livello delle persone sieropositive infette da tubercolosi (Badri et al., 2002; Wilson; Lawn et al., 2005a e 2005b; Lawn and Wood, 2006b) e anche se una malattia da "ricostituzione immunitaria" può al contrario aumentare a_2 durante i primi mesi di terapia antiretrovirale (Lawn et al., 2008). Ancora una volta, l'effetto degli antiretrovirali sulla tubercolosi non è evidente poiché le persone che vivono con l'HIV sugli antiretrovirali vivono più a lungo. Quantitativamente, studi in Sudafrica (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005b) e Brasile (Miranda et al., 2007) hanno dimostrato che gli antiretrovirali si riducono dell'80% a_2 , cioè si dividono a_2 di 5. Con $a_2 = 0,08$ all'anno senza antiretrovirali, questo dà $a_2 = 0,016$ all'anno con antiretrovirali. È ancora 50 volte più di $a_1 = 0,0003$ all'anno per le persone sieropositive. Un altro rapporto (Lawn et al., 2006) menziona un rischio da 5 a 10 volte superiore dopo tre anni di antiretrovirali rispetto alle persone sieropositive. Si presume inoltre che

- μ_2 è diviso per 2 sotto l'effetto di antiretrovirali, che dà $\mu_2 = 0,05$ all'anno invece di 0,1 all'anno, sempre al di sopra della mortalità naturale $\mu_1 = 0,02$ per anno; la nuova aspettativa di vita per le persone sieropositive negli antiretrovirali è di 20 anni;
- m_2 è diviso per 2 sotto l'effetto di antiretrovirali: $m_2 = 0,8$ all'anno, mentre $m_1 = 0,25$ per anno.

Vengono presi in considerazione diversi casi per il parametro di trasmissione dell'HIV d (Figura 10), supponendo che il 100% delle persone con HIV siano immediatamente sottoposti a trattamento antiretrovirale dal 2008, indipendentemente dal numero di CD4 (una variabile che non è inclusa in il nostro modello). Questa ipotesi è ovviamente molto ottimistica e richiede che l'intera popolazione adulta dei bassifondi sia testata per l'HIV. Si noti inoltre che nella pratica e in modelli più realistici, alcuni fattori possono favorire un inizio ritardato di antiretrovirali (Lawn and Wood, 2007). Con i nostri valori dei parametri, troviamo un calo del tasso di notifica della tubercolosi, anche nel caso in cui gli antiretrovirali non abbiano alcuna influenza sul parametro d (Figura 10a, curva continua dall'alto). Questo caso porterebbe ad un aumento della prevalenza dell'HIV (Figura 10b, curva continua dall'alto). I casi in cui $d' = d/2$ e $d' = d/4$ sono probabilmente più realistici, poiché è prevista una riduzione della trasmissione dell'HIV se tutti conoscono il loro stato di HIV. In questi casi, e supponendo che gli altri valori dei parametri siano stati scelti correttamente, la prevalenza dell'HIV diminuisce quando $d' = d/4$ ma non per $d' = d/2$ (Figura 10b, 2a e 3a curva continua dall'alto). Quindi il futuro della prevalenza dell'HIV è incerto. Ma con un tasso di progressione a_2 ridotto dell'80% e aspettativa di vita $1/\mu_2$ moltiplicato per 2, sembrerebbe che gli antiretrovirali ridurrebbero notevolmente il tasso di notifica della tubercolosi anche se il tasso di riattivazione per le persone sieropositive è parecchie volte superiore a quello delle persone sieropositive.

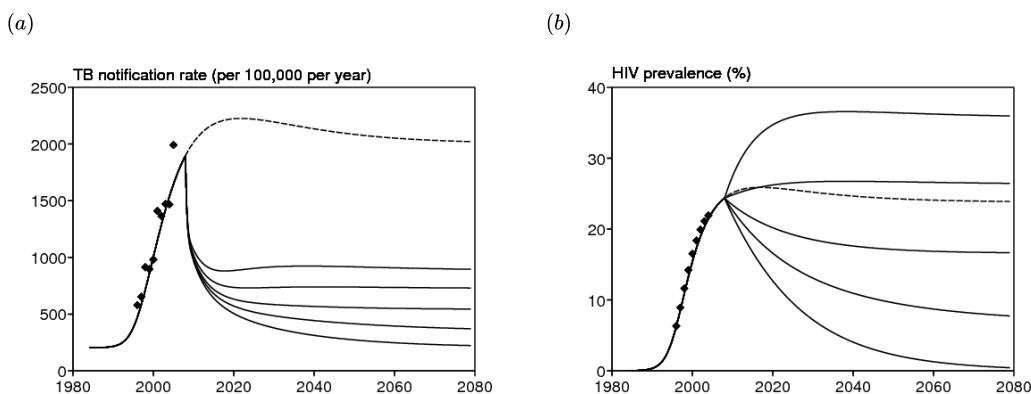


Figura 10. Antiretrovirali. (a) Tasso di notifica della tubercolosi in funzione del tempo. (b) Prevalenza dell'HIV in funzione del tempo. Ipotesi: il 100% delle persone con HIV è sottoposto a trattamenti antiretrovirali dal 2008. Il parametro μ_2 è sostituito da $\mu_2/2$, m_2 di $m_2/2$, a_2 di $a_2/5$, mentre il parametro d è sostituito da d , $d/2$, $d/4$, $d/8$ o 0 (dall'alto verso il basso). La linea tratteggiata mostra il caso senza intervento.

Gli antiretrovirali sono sempre più disponibili nei bassifondi dal 2006. Ma è ancora troppo presto per capire quale sia stato il suo impatto sulle epidemie di HIV e tubercolosi.

9. Conclusione

Questo lavoro è un primo tentativo di modellare le epidemie simultanee di HIV e tubercolosi in una baraccopoli vicino a Cape Town in Sudafrica, per le quali sono disponibili molti dati. La principale difficoltà deriva dal gran numero di parametri nel modello, il che rende difficile la stima e l'analisi matematica. Ci siamo assicurati che questo numero sia il più piccolo possibile; è stato quindi possibile effettuare uno studio relativamente completo del modello con il solo HIV o la sola tubercolosi.

Abbiamo dimostrato che la biforcazione subcritica nel nostro modello con la sola tubercolosi era impossibile con valori realistici dei parametri perché M . *tuberculosis* offre un certo grado di protezione contro una rapida progressione verso la tubercolosi attiva dopo la reinfezione ($q_1 \leq p_1$). A nostra conoscenza, nessun modello per la tubercolosi ha mai presentato una biforcazione subcritica con valori realistici dei parametri, nonostante tutta l'enfasi posta su questa possibilità negli articoli matematici sulla tubercolosi (Feng et al., 2000; Moghadas e Alexander, 2004; Sharomi et al., 2008). Su questo punto, siamo d'accordo con (Lipsitch e Murray, 2003) e (Singer e Kirschner, 2004).

Per quanto riguarda il modello completo (1) - (6) sia con l'HIV che con la tubercolosi, è stata studiata la stabilità lineare dell'equilibrio endemico con la tubercolosi o l'HIV. Nel caso $q_1 \leq p_1$, abbiamo ipotizzato che non vi fosse alcuna biforcazione subcritica per (1) - (6). Tuttavia, questo punto rimane da verificare matematicamente. Sono stati tracciati diagrammi di biforcazione con linee di livello per la prevalenza dell'HIV e il tasso di notifica della tubercolosi. Il diagramma più interessante è mostrato nella Figura 3. Mostra come, per un valore fisso del tasso di trasmissione della tubercolosi, il tasso di notifica della tubercolosi allo stato stazionario può aumentare da 200 a 2000 per 100.000 all'anno quando la prevalenza dell'HIV aumenta da 0 a circa il 25%.

(Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005; Gomes et al., 2007) hanno sottolineato il ruolo della "soglia di reinfezione" nei modelli di tubercolosi HIV-libera. In (Gomes et al., 2004, Figura 3) e (Gomes et al., 2007, Figura 2), questa soglia è stata raggiunta quando circa l'1% della popolazione aveva la tubercolosi attiva. Nei bassifondi sudafricani, il 12 / 762-1,6% di un campione della popolazione aveva una tubercolosi attiva non diagnosticata nel 2005. Ciò potrebbe suggerire che ci sono davvero popolazioni che si trovano al di là del "soglia di reinfezione". Tuttavia, è discutibile se le popolazioni con tubercolosi endemica ma bassa prevalenza dell'HIV possano effettivamente raggiungere l'1% di prevalenza per la tubercolosi attiva. In altre parole,

Anche nelle popolazioni con elevata prevalenza dell'HIV, la "soglia di reinfezione" non sembra svolgere un ruolo importante. La tabella 7 suggerisce che la percentuale di reinfezione da HIV e tubercolosi è inferiore a quella della tubercolosi da sola.

Tra gli interventi studiati, la maggior parte ha un evidente impatto positivo nel limitare le epidemie di HIV e tubercolosi: questo è il caso dell'uso del preservativo, della rilevazione della tubercolosi e del trattamento profilattico. La situazione degli antiretrovirali è più complicata. Tuttavia, sebbene il futuro della prevalenza dell'HIV sia incerto, sembrerebbe che un ampio accesso agli antiretrovirali comporterebbe un calo significativo del tasso di notifica della tubercolosi. In effetti, dagli

studi in Sudafrica e Brasile sappiamo che gli antiretrovirali possono ridurre il tasso di progressione dalla TB latente alla TB attiva di circa l'80%, una divisione per 5. Se le persone sieropositive con antiretrovirali vivono circa il doppio della sopravvivenza media a 10 anni delle persone sieropositive senza accesso agli antiretrovirali, si prevede che l'incidenza della tubercolosi aumenti di 2/5. È una riduzione del 60%.

Questo semplice argomento può essere falso se gli antiretrovirali aumentano la prevalenza dell'HIV e indirettamente l'incidenza della tubercolosi. I nostri risultati numerici suggeriscono che non è così. Anche nello scenario peggiore in cui la prevalenza dell'HIV aumenta a causa dell'introduzione di antiretrovirali (linea continua nella parte superiore della Figura 10b), il tasso di segnalazione della tubercolosi diminuisce significativamente (linea continua nella parte superiore della Figura 10a).

È difficile dire se le osservazioni tratte da questo modello con parametri adattati a questa baraccopoli in Sudafrica si applichino alle regioni meno dense con un'alta prevalenza dell'HIV. Potremmo provare a utilizzare lo stesso modello e adattare i parametri ai dati locali. Sfortunatamente, i dati affidabili su HIV e TB sono scarsi. Ad esempio, la prevalenza dell'HIV nello Zimbabwe non è stata probabilmente stimata regolarmente come (Hughes et al., 2006, Figura 5) potrebbero suggerire [J. Hargrove, comunicazione personale].

Ulteriori prove

i_1^+ e i_1^- sono le due radici forse complesse dell'equazione (13), della forma

$$(i_1^*)^2 + c_1 i_1^* + c_0 = 0. \quad (26)$$

Siamo interessati solo alle radici positive, le uniche con significato biologico. L'esistenza di radici positive dipende in particolare dai segni dei coefficienti di (26). Dobbiamo distinguere diversi casi:

- Il caso $k_1 > k_1^*$. Perché $c_0 < 0$, noi abbiamo $i_1^+ \times i_1^- < 0$. Questo succede solo se $i_1^+ > 0$ e $i_1^- < 0$. Vi è quindi solo una radice positiva di (13).
- Il caso $0 < k_1 < k_1^*$ e $0 < k_1 < \tilde{k}_1(q_1)$, con

$$\tilde{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1} + m_1. \quad (27)$$

In questo caso, abbiamo $c_1 > 0$. Quindi abbiamo $i_1^+ + i_1^- < 0$. Ma $i_1^+ \times i_1^- > 0$. Quindi questo caso si verifica solo se i_1^+ e i_1^- sono entrambi negativi o se i_1^+ e i_1^- sono numeri complessi coniugati la cui parte reale è negativa. Quindi non esiste una radice positiva di (13). Nota che $\tilde{k}_1(q_1) < k_1^*$ solo quando $q_1 > q_1^*$, la definizione (17) di q_1^* essendo stato scelto proprio per questo scopo.

- Il caso $0 < k_1 < k_1^*$ e $k_1 > \tilde{k}_1(q_1)$ (che implica questo $q_1 > q_1^*$). Δ è il discriminante di (13). Enfatizzare la dipendenza da un parametro scrivendo $\Delta(k_1)$. Con (13), $\Delta(k_1)$ è un polinomio quadratico in $1/k_1$, quindi l'equazione $\Delta(k_1) = 0$ ha al massimo due radici nella semiretta $k_1 > 0$. abbiamo
 - $\Delta(k_1) = c_1^2 - 4c_0$,
 - $c_1 = 0$ Se $k_1 = \tilde{k}_1(q_1)$
 - $c_0 = 0$ Se $k_1 = k_1^*$.

abbiamo $\Delta(\tilde{k}_1(q_1)) < 0$ e $\Delta(k_1^*) > 0$. Quindi l'equazione $\Delta(k_1) = 0$ ha almeno una radice nell'intervallo $]\tilde{k}_1(q_1), k_1^*[$. L'equazione non può avere due radici perché la funzione $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$ deve cambiare segno un numero dispari di volte in questo intervallo. Definiamo $\hat{k}_1(q_1)$, l'unica radice. Abbiamo quindi $\Delta(k_1) < 0$ Se $\tilde{k}_1(q_1) < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$: in questo caso, l'equazione (13) non ha soluzione tra i numeri reali. Nel caso $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$, noi abbiamo $\Delta(k_1) > 0$, $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$, e $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$: in questo caso, l'equazione (13) ha due soluzioni positive.

Dobbiamo ancora verificare che if (13) abbia una radice positiva i_1^* , quindi tutti i componenti della tripletta (S_1^*, E_1^*, I_1^*) dato da (14) - (15) sono positivi. Per fare questo, è sufficiente dimostrarlo $s_1^* > 0$ e $e_1^* > 0$. Ma aggiungendo (8) e (9), troviamo $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$. Quindi basta mostrare $e_1^* > 0$, cioè $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Prima nota con (27) che if (13) ha una radice positiva i_1^* , quindi abbiamo necessariamente $k_1 > m_1$. Definiamo $\chi(i_1)$, il polinomio quadratico sul lato sinistro di (13), quindi $\chi(i_1^*) = 0$. Calcoli semplici mostrano

$$\chi(1 - m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1 - p_1)m_1](k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0,$$

$$\chi'(1 - m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} > 0,$$

il che implica $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Questo completa la prova.

Per concludere, ecco alcune osservazioni sulla nozione di "soglia di reinfezione" (Brebant and Blower, 2005; Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005) per il nostro modello nel caso in cui $k_1 > k_1^*$. È equivalente a $R_0^{TB} > 1$ e anche a $c_0 < 0$. L'unica soluzione positiva a (26) è

$$i_1^* = \left[-c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_0} \right] / 2.$$

Considera il caso speciale in cui $4|c_0|/c_1^2$ è piccolo. Questo caso risulta essere soddisfatto digitalmente in tutta l'area $k_1 > k_1^*$ in Figura 4 tranne in una banda stretta lungo la curva $c_1 = 0$, la cui equazione può essere scritta

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{k_1 - m_1}.$$

Possiamo quindi dimostrarlo

$$i_1^* \simeq \begin{cases} -c_0/c_1 & , \quad c_1 > 0, \\ -c_1 & , \quad c_1 < 0. \end{cases}$$

L'approssimazione per $c_1 > 0$ è trascurare il termine quadratico nell'equazione (26), mentre l'approssimazione per $c_1 < 0$ equivale a trascurare il termine costante. Si noti che da allora $4|c_0|/c_1^2$ era considerato piccolo, l'espressione $-c_0/c_1$ è molto più piccolo di $-c_1$. Quindi la prevalenza della tubercolosi è elevata quando $q_1 > Q_1(k_1)$ e molto più piccolo quando $q_1 < Q_1(k_1)$. Ma come (Brebant and Blower, 2005; Gomes et al., 2005) hanno sottolineato un modello leggermente diverso, la "soglia di reinfezione" che abbiamo appena ottenuto non è ben definita matematicamente (a situazione simile si verifica ad esempio quando si definisce la larghezza di uno "strato limite" in fisica).

Grazie

Questo lavoro è stato svolto in parte mentre NB stava visitando SACEMA a Stellenbosch. Un riassunto è stato presentato alla 38a conferenza dell'Unione internazionale contro la tubercolosi e le malattie respiratorie a Cape Town dall'8 al 12 novembre 2007. Ringraziamo SM Moghadas per aver inviato i suoi articoli. R. Oufiki e C. Pretorius hanno contribuito ugualmente a questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

- Atun, R. A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R. J. : Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an immature HIV epidemic : system dynamics simulation model. *Int. J. STD & AIDS* 16, 560–570 (2005)
- Atun, R. A., Lebcir, R. M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R. J. : High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis : system dynamics simulation. *Int. J. STD & AIDS* 18, 267–273 (2007)
- Badri, M., Wilson, D., Wood, R. : Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study. *Lancet* 359, 2059–2064 (2002)
- Bermejo, A., Veeken, H., Berra, A. : Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6, 1203–1206 (1992)
- Blyuss, K. B., Kyrchko, Yu. N. : On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl. Math. Comput.* 160, 177–187 (2005)
- Borgdorff, M. W. : Annual risk of tuberculosis infection – time for an update? *Bull. WHO* 80, 501–502 (2002)
- Breban, R., Blower, S. : The reinfection threshold does not exist. *J. Theor. Biol.* 235, 151–152 (2005)
- Brewer, T. F., Heymann, S. J., Colditz, G. A., Wilson, M. E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H. V. : Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *J. Am. Med. Assoc.* 276, 1898–1903 (1996)
- Castillo-Chavez, C., Song, B. : Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosci. Eng.* 1, 361–404 (2004)
- Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R. P., Murray, M. : Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfecting populations. *P. Natl. Acad. Sci.* 103, 7042–7047 (2006)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R. J., De Cock, K. M., Churchyard, G. J. : Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. *J. Infect. Dis.* 188, 1156–1163 (2003a)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Moloi, V. M., et al. : Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am. J. Respir. Care Med.* 170, 673–679 (2004)
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C., Dye, C. : The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 163, 1009–1021 (2003b)
- Currie, C. S. M., Williams, B. G., Cheng, R. C. H., Dye, C. : Tuberculosis epidemics driven by HIV : is prevention better than cure? *AIDS* 17, 2501–2508 (2003)
- Currie, C. S. M., Floyd, K., Williams, B. G., Dye, C. : Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health* 5 : 130, doi : 10.1186/1471-2458-5-130 (2005)
- Daley, C. L., Small, P. M., Schecter, G. F., Schoolnik, G. K., McAdam, R. A., Jacobs, W. R. Jr, Hopewell, P. C. : An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus : An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Engl. J. Med.* 326(4), 231–235 (1992)
- Debanne, A. M., Bielefeld, R. A., Cauthen, G. M., Daniel, T. M., Rowland, D. Y. : Multivariate markovian modeling of tuberculosis : forecasts for the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 148–157 (2000)
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester (2000)
- Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M. C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., et al. : Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 2, 1502–1504 (1989)
- Dowdy, D. W., Chaisson, R. E., Moulton, L. H., Dorman, S. E. : The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV : a mathematical model. *AIDS* 20, 751–762 (2006)
- Dye, C., Garnett, G. P., Slemmon, K., Williams, B. G. : Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352, 1886–1891 (1998)
- Egwaga, S. M., Cobelens, F. G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M. W. : The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 20, 915–921 (2006)
- Elliott, A. M., Halwiindi, B., Hayes, R. J., Luo, N., Mwinga, A. G., Tembo, G., et al. : The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 78–82 (1995)
- Feng, Z., Castillo-Chavez, C., Capurro, A. F. : A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235–247 (2000)
- Feng, Z., Huang, W., Castillo-Chavez, C. : On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *J. Dynam. Diff. Equ.* 13, 425–452 (2001)
- Gomes, M. G. M., Franco, A. O., Gomes, M. C., Medley, G. F. : The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. *P. R. Soc. Lond. B* 271, 617–623 (2004)
- Gomes, M. G. M., White, L. J., Medley, G. F. : The reinfection threshold. *J. Theor. Biol.* 236, 111–113 (2005)
- Gomes, M. G. M., Rodrigues, P., Hilker, F. M., Mantilla-Beniers, N. B., Muehlen, M., Paulo, A. C., Medley, G. F. : Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post-exposure interventions. *J. Theor. Biol.* 248, 608–617 (2007)
- Guwatudde, D., Debanne, S. M., Diaz, M., King, C., Whalen, C. C. : A re-examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in contemporary sub-Saharan Africa. *Prev. Med.* 39, 1036–1046 (2004)
- Hethcote, H. W., van den Driessche, P. : Some epidemiological models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.* 29, 271–287 (1991)
- Heymann, S. J. : Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 406–411 (1993)
- Hughes, G. R., Currie, C. S. M., Corbett, E. L. : Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence. In : Perrone, L. F., Wieland, F. P., Liu, J., Lawson, B. G., Nicol, D. M., Fujimoto, R. M. (Eds), *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference*, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Piscataway NJ, pp. 459–465 (2006)
- Kline, S. E., Hedemark, L. L., Davies, S. F. : Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333, 222–227 (1995)
- Lawn, S. D., Badri, M., Wood, R. : Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART : long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 19, 2109–2116 (2005a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Middelkoop, K., Myer, L., Wood, R. : Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa : The need for age-specific interventions. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1040–1047 (2006a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Wood, R. : How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 19, 1113–1124 (2005b)
- Lawn, S. D., Myer, L., Bekker, L.-G., Wood, R. : Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa : impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 20, 1605–1612 (2006)
- Lawn, S. D., Wood, R. : The epidemic of HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa : does this also impact non-HIV-infected individuals? *AIDS* 20, 1787–1788 (2006a)

- Lawn, S. D., Wood, R. : Tuberculosis control in South Africa – will HAART help? *S. Afr. Med. J.* 96, 502–504 (2006b)
- Lawn, S. D., Wood, R. : When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV–associated tuberculosis in South Africa? *S. Afr. Med. J.* 97, 412–414 (2007)
- Lawn, S. D., Wilkinson, R. J., Lipman, M. C. I., Wood, R. : Immune reconstitution and ‘unmasking’ of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (2008), doi : 10.1164/rccm.200709–1311PP
- Lipsitch, M., Murray, M. B. : Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. *Theor. Pop. Biol.* 63, 169–170 (2003)
- Lungu, E. : Anti–tuberculosis resistance in patients co–infected with HIV and TB. Résumé présenté à la conférence CMS–MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. <http://www.math.ca/Reunions/ete07/abs/pdf/id-el.pdf> (2007)
- Massad, E., Burattini, M. N., Coutinho, F. A. B., Yang, H. M., Raimundo, S. M. : Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. *Math. Comput. Modelling* 17, 7–21 (1993)
- Miranda, A., Morgan, M., Jamal, L., et al. : Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE* 2, e826 (2007)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : Analysis of a model for transmission dynamics of TB. *Canadian Appl. Math. Quart.* 10, 411–428 (2002)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. *ANZIAM J.* 45, 1–13 (2003)
- Moghadas, S. M., Alexander, M. E. : Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. *J. Biol. Syst.* 12, 231–247 (2004)
- Murphy, B. M., Singer, B. H., Kirschner D. : On the treatment of TB in heterogeneous populations. *J. Theor. Biol.* 223, 391–404 (2003)
- Murray, C. J. L., Styblo, K., Rouillon, A. : Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65, 6–24 (1990)
- Murray, C. J. L., Salomon, J. A. : Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13881–13886 (1998)
- Naresh, R., Tripathi, A. : Modelling and analysis of HIV–TB coinfection in a variable size population. *Math. Model. Anal.* 10, 275–286 (2005)
- Nunn, A. J., Mulder, D. W., Kamali, A., Ruberantwari, A., Kengeya–Kayondo, J. F., Whitworth, J. : Mortality associated with HIV–1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study. *Brit. Med. J.* 315(7111), 767–771 (1997)
- OMS : Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva (2007)
- ONUSIDA : 2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva (2006)
- Porco, T. C., Blower, S. M. : Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor. Pop. Biol.* 54, 117–132 (1998)
- Porco, T. C., Small, P. M., Blower, S. M. : Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. *JAIDS* 28, 437–444 (2001)
- Raimundo, S. M., Yang, H. M., Bassanezi, R. C., Ferreira, M. A. C. : The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections among women inmates. *J. Biol. Syst.* 10, 61–83 (2002)
- Raimundo, S. M., Engel, A. B., Yang, H. M., Bassanezi, R. C. : An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. *Syst. Anal. Model. Simul.* 43, 423–442 (2003)
- Schinazi, R. B. : Can HIV invade a population which is already sick? *Bull. Braz. Math. Soc.* 34, 479–488 (2003)
- Schulzer, M., Fitzgerald, J. M., Enarson, D. A., Grzybowski, S. : An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub–Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuber. Lung. Dis.* 73, 52–58 (1992)
- Schulzer, M., Radhamani, M. P., Grzybowski, S., Mak, E., Fitzgerald, J. M. : A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23, 400–407 (1994)
- Selwyn, P. A., Hartel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermund, S. H., Klein, R. S., Walker, A. T., Friedland, G. H. : A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P. A., Sckell, B. M., Alcabes, P., Friedland, G. H., Klein, R. S., Schoenbaum, E. E. : High risk of active tuberculosis in HIV–infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268, 504–509 (1992)
- Sharomi, O., Podder, C. N., Gumel, A. B. : Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. *Math. Biosci. Eng.* 5, 145–174 (2008)
- Singer, B. H., Kirschner, D. E. : Influence of backward bifurcation on interpretation of R_0 in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. *Math. Biosci. Eng.* 1, 81–93 (2004)
- Sutherland, I., Svandova, E., Radhakrishna, S. : The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 63, 255–268 (1982)
- Veening, G. J. : Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 41, 169–171 (1968)
- Vynnycky E., Fine, P. E. M. : The natural history of tuberculosis : the implications of age–dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.* 119, 183–201 (1997)
- Wang, W. : Epidemic models with nonlinear infection forces. *Math. Biosci. Eng.* 3, 267–279 (2006)
- West, R. W., Thompson, J. R. : Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. *Math. Biosci.* 143, 35–60 (1997)
- Williams, B. G., Gouws, E. : The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1077–1086 (2001)
- Williams, B. G., Granich, R., Chauhan, L. S., Dharmshaktu, N. S., Dye, C. : The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India. *P. Natl. Acad. Sci.* 102, 9619–9624 (2005)
- Williams, B. G., Lloyd–Smith, J. O., Gouws, E., Hankins, C., Getz, W. M., Hargrove, J., de Zoysa, I., Dye, C., Avert, B. : The potential impact of male circumcision on HIV in sub–Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), e262 (2006)
- Williams, B. G., Maher, D. : Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 6–7 (2007)
- Wood, R., Middelkoop, K., Myer, L., Grant, A. D., Whitelaw, A., Lawn, S. D., Kaplan, G., Huebner, R., McIntyre, J., Bekker, L.–G. : Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV–prevalence : implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)