

Modellare l'epidemia di HIV / AIDS tra tossicodipendenti e prostitute a Kunming, in Cina

Bull. Math. Biol. 68 (2006) 525 – 550
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01378034>

Nicolas Bacaër

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

Xamxinur Abdurahman

Dipartimento di Matematica e Scienza dei Sistemi
 Xinjiang University, Urumqi, Cina

Jianli Ye

Centro per la sorveglianza della salute pubblica, CCDC, Pechino, Cina

riassunto

Questo articolo presenta un modello matematico dell'epidemia di HIV / AIDS a Kunming, la capitale provinciale dello Yunnan, in Cina. La popolazione è divisa in diversi gruppi, con individui che possono cambiare gruppo. Sono considerate due modalità di trasmissione dell'HIV: la condivisione degli aghi tra i tossicodipendenti e la trasmissione sessuale tra le prostitute e i loro clienti. Il modello include i tossicodipendenti che sono anche clienti e tossicodipendenti che sono prostitute. I gruppi sono divisi in due sottogruppi, a rischio o protetti, a seconda dell'uso del preservativo e della condivisione delle siringhe. È stato formulato un sistema di equazioni differenziali parziali per descrivere la diffusione della malattia. Per simulazioni, adeguiamo il più possibile i parametri ai dati disponibili su Kunming. Presentiamo alcune proprietà matematiche del modello, in particolare la soglia epidemica R_0 che determina l'obiettivo degli interventi di sanità pubblica. Sebbene il modello combini due modalità di trasmissione dell'HIV, la seguente approssimazione sembra abbastanza buona: $R_0 \simeq \max\{R_0^{\text{drogue}}, R_0^{\text{sexe}}\}$, con formule esplicite per R_0^{drogue} e R_0^{sexe} . I livelli critici di utilizzo di siringhe e preservativi puliti, necessari per fermare sia la trasmissione tra tossicodipendenti sia la trasmissione sessuale, possono quindi essere determinati indipendentemente l'uno dall'altro.

1. Introduzione

L'epidemia di HIV / AIDS è cresciuta abbastanza rapidamente negli ultimi anni in Cina. Alla fine del 2003, il numero complessivo di persone con infezione da HIV era stimato a circa 840.000 [44]. A livello nazionale, il consumo di droga, la raccolta del sangue non sicura e la trasmissione sessuale sono state le principali vie di infezione in ordine decrescente. Ma ci sono differenze tra le province. Per la trasmissione dell'HIV tra i tossicodipendenti, la provincia dello Yunnan sembra essere la più colpita. Lo Yunnan è vicino al Myanmar, un paese produttore di eroina. Alcune stime suggeriscono che 100.000 persone siano attualmente infette in questa provincia [1]. L'epidemia tra i tossicodipendenti si sta diffondendo altri gruppi a rischio come le prostitute e i loro clienti, poiché alcuni tossicodipendenti sono anche clienti o prostitute. In questo articolo, proviamo a riprodurre le dinamiche dell'epidemia a Kunming, la capitale della provincia dello Yunnan. Stiamo sviluppando un modello epidemico che accoppia la trasmissione dell'HIV attraverso la condivisione dell'ago e il sesso commerciale.

Il primo passo è stato quello di raccogliere i dati disponibili relativi all'epidemia di HIV / AIDS a Kunming. Ecco cosa abbiamo trovato più utile:

- Durante la seconda metà del 2001, sono state condotte indagini comportamentali in diverse città dello Yunnan: Kunming, Qujing, Yuxi, Baoshan, Dali e Chuxiong. Per il sondaggio sugli uomini adulti [21], sono state poste domande a 388 uomini dai 18 ai 50 anni. Negli ultimi 12 mesi, il 21,4% di loro era stato cliente di prostitute [21, tabella 149]. Questi clienti sono stati in contatto con le prostitute in media 2,4 volte al mese [Tabella 174]; il 46% non ha sempre usato il preservativo [Tabella 181]; Lo 0,9% di tutti questi uomini ha riferito di aver iniettato narcotici [Tabella 136]. Per il sondaggio sulle prostitute [22], sono state poste domande a 403 prostitute: ognuno aveva avuto in media 3 clienti alla settimana [Tabella 78] e aveva lavorato in media per 2,5 anni [Tabella 63]. Il 35% non aveva sempre usato il preservativo nel mese precedente [Tabella 84]. Nessuna prostituta ha riferito di aver iniettato droghe [Tabella 46]. Gli operai del sesso di strada rappresentavano solo il 6,6% del totale, la maggior parte lavorava in ordine decrescente di importanza nei saloni di bellezza, night club e hotel, bar e karaoke, saune e bagni pubblici [tabella 178].
- Un altro studio [36] riporta che tra 505 lavoratrici del sesso arrestate dalla polizia a Kunming all'inizio del 2000, i 52 sieropositivi erano tra i 292 che facevano uso di droghe. Inoltre, l'86% di queste prostitute aveva almeno un'infezione a trasmissione sessuale.
- La tabella 1 riassume i dati sull'HIV / AIDS a Kunming da diverse fonti: numero di nuovi casi di HIV, numero cumulativo di casi segnalati, prevalenza dell'HIV tra tossicodipendenti, prostitute e clienti. Numeri diversi per lo stesso anno e lo stesso gruppo corrispondono a campioni diversi. Per una presentazione coerente, tutti i numeri sono stati arrotondati allo 0,1% più vicino. [45] hanno riportato 13 casi di AIDS nel 1999. [46] hanno riportato 17 decessi per AIDS fino al 2002.

Tabella 1. Dati sull'HIV a Kunming. fonti: ^a [37], ^b [47], ^c [29], ^d [52], ^e [51], ^f [45], ^g [46], ^h [50], ⁱ [12].

anno	nuovi casi	casi totali	prevalenza tra i tossicodipendenti (%)	prevalenza tra le prostitute (%)	prevalenza tra i clienti (%)
1990	4 ^g	4 ^g	0.6 ^g	0 ^g	0 ^g
1991	5 ^g	9 ^g	0.1 ^g	0.1 ^g	0.1 ^g
1992	5 ^g	14 ^g	0 ^h ; 0.1 ^g	0.1 ^g	0.1 ^g
1993	6 ^g	20 ^g	0 ^h ; 0.2 ^g	0.1 ^g	0.1 ^g
1994	4 ^g	24 ^g	0 ^{a-g-h}	0 ^c ; 0.3 ^g	0.1 ^g
1995	24 ^g	48 ^g	0.7 ^{a-i} ; 0.8 ^h ; 1.4 ^g	0.3 ^g ; 0.5 ^{a-c} ; 0.7 ⁱ	0 ^c ; 0.2 ⁱ
1996	189 ^g	237 ^g	9.3 ^{a-h} ; 14.0 ^g	0.8 ^{a-g} ; 1.5 ^c	0 ^c ; 0.1 ^g
1997			26.7 ^g ; 27.5 ^h	1.5 ^c ; 1.9 ^g	0 ^c ; 1.6 ^g
1998			23.4 ^{b-h}	2.4 ^c	0.3 ^c
1999	384 ^f	1251 ^f	24.4 ^b ; 24.7 ^f	2.2 ^{b-c} ; 2.9 ^f	1.1 ^c ; 1.3 ^f
2000				2.9 ^c	
2001	165 ^e		30.0 ^e	2.0 ^{c-e}	1.8 ^{c-e}
2002		1433 ^g		1.3 ^c	0.3 ^c

- Nel 2002, gli esperti dello Yunnan Drug Institute hanno stimato che a Kunming c'erano 7000 iniettati di tossicodipendenti. Il numero di utenti *registrati* nello Yunnan è passato da 67.000 nel 1990 a 44.245 nel 2001, mentre in Cina nel suo insieme è aumentato da 70.000 a 860.000 [39].
- La percentuale di tossicodipendenti che condividono aghi a Kunming è stata stimata al 20,4% nel 1994 [49]. Nel 2003, il 32% di un campione di 150 tossicodipendenti a Kunming aveva riutilizzato le siringhe [27].
- La popolazione di Kunming è cresciuta costantemente negli ultimi dieci anni, come mostrato nella Tabella 2 [35]. Le stime per il 1998 si basano sul censimento del 1990. La stima per il 1999 si basa sul censimento del 2000.

Tabella 2. Popolazione di Kunming.

anno	1993	1995	1998	1999	2000	2002
popolazione (milioni)	1.608	1.645	1.731	2.063	2.108	2.200

Il secondo passo è stato quello di sviluppare un modello matematico della struttura della popolazione e della trasmissione dell'HIV a Kunming, con due obiettivi contrastanti:

- abbastanza complesso da essere in grado di simulare una ricostruzione realistica dell'epidemia ai giorni nostri;
- abbastanza semplice da essere in grado di stimare la maggior parte dei parametri con i dati e di essere in grado di studiare matematicamente la soglia epidemica, il che consente di comprendere l'obiettivo che la prevenzione dovrebbe prefiggersi.

Tra studi simili che si sono concentrati su simulazioni, quattro sono di particolare interesse. I primi due [48, 7] hanno cercato di prevedere il futuro dell'epidemia di Yunnan. Il terzo [32] ha provato la stessa cosa, ma per l'intera Cina. Il quarto [8] ha utilizzato un modello con dati provenienti da diverse città del sud-est asiatico come Jakarta. Il primo studio utilizza un modello lineare molto semplice, che può solo prevedere una crescita esponenziale. Il secondo utilizza il software EPP sviluppato da UNAIDS per simulare epidemie con trasmissione sessuale generalizzata. Si noti, tuttavia, che l'epidemia nello Yunnan è ancora concentrata in gruppi a rischio come i tossicodipendenti. Il terzo studio utilizza un modello più sofisticato,

Per questi primi tre studi, i livelli geografici ai quali operano nascondono molte eterogeneità, sia tra le province della Cina [44], sia persino da una città all'altra all'interno della stessa provincia. Nello Yunnan, la distanza dal confine con il Myanmar e le strade attraverso le quali si svolge il traffico di droga è fondamentale. Questo è ciò che ci ha portato a considerare solo la città di Kunming e non un'area più ampia.

Il nostro studio è per molti versi più vicino al quarto studio [8], sebbene consideriamo meno vie di trasmissione dell'HIV. In particolare, abbiamo mantenuto l'idea che nei modelli di popolazione con più gruppi, gli individui devono essere in grado di cambiare gruppo. Ad esempio, le prostitute lavorano spesso per un periodo di tempo molto più breve rispetto al periodo medio di incubazione per l'AIDS. È inoltre necessario menzionare il dibattito su tutte queste simulazioni, in particolare per quanto riguarda la loro capacità predittiva [43, 14, 16, 34]. Un altro svantaggio di queste simulazioni è che spesso forniscono poca indicazione della soglia epidemica e del comportamento a lungo termine del modello, il tipo di informazioni necessarie per fissare obiettivi di salute pubblica.

Tra gli studi matematici, abbiamo limitato la nostra attenzione a quelli con le seguenti caratteristiche, vicini a [28]:

- Gli individui possono attraversare tre stati: *S* (sano), *I* (sieropositivo ma senza AIDS) e *R* (AIDS). Più precisamente, si presume che quelli nello stato *R* non abbiano contatti infettivi con gli altri.
- Lo stato *I* è strutturato per il tempo trascorso dall'infezione da HIV; il periodo di incubazione dall'HIV all'AIDS è dato da una legge di probabilità.
- La struttura per età non appare esplicitamente nel modello. Le persone sane vengono assunte a un certo ritmo. Gli individui lasciano la popolazione per morte "naturale", per mortalità per AIDS o per un flusso costante di "invecchiamento".
- La trasmissione dell'HIV avviene attraverso un contatto casuale. Non prendiamo in considerazione la formazione delle coppie.

Con queste restrizioni, i modelli matematici possono essere classificati in base al numero di gruppi omogenei nella popolazione: uno [4, 10, 40, 41], due [25, 26] o *n* [20, 11, 24, 38]. Il modello del nostro articolo presenta *n* gruppi con *n* = 18 per l'applicazione a Kunming. Rispetto al lavoro appena citato, ci sono due perfezionamenti: l'inclusione di due vie di trasmissione dell'HIV (condivisione degli aghi tra i tossicodipendenti e trasmissione sessuale tra prostitute e clienti) e la possibilità per gli individui di cambiare gruppo come nelle simulazioni di [8]. Esiste inoltre una certa analogia formale tra una popolazione in una città divisa in diversi gruppi, con alcune persone che cambiano gruppo durante la loro vita e una popolazione distribuita su diverse città con migrazioni tra città. Per i contatti, il "mix proporzionale" è stato utilizzato per la condivisione di aghi e una variante eterosessuale del mix proporzionale per le relazioni tra prostitute e clienti. Si presume che la domanda dei clienti determini il livello di attività delle prostitute.

Nel nostro articolo, non studiamo le proprietà matematiche del modello con precisione come in alcune opere citate sopra; limitiamo la nostra attenzione alla riproducibilità e ad alcune altre proprietà elementari. Tuttavia, viene prestata maggiore attenzione alla stima dei parametri dai dati. In sintesi, rispetto a uno dei modelli più utilizzati per le epidemie di HIV / AIDS concentrate nei gruppi a rischio in Asia, il modello di [8], il nostro modello ha il vantaggio di portare a un'espressione per la riproducibilità pur mantenendo un certo realismo.

Nel § 2, introduciamo il modello matematico per un numero arbitrario di gruppi e con parametri che possono dipendere dal tempo. Il § 3 discute alcune proprietà matematiche del modello quando i parametri non dipendono dal tempo, o più realisticamente quando i parametri si stabilizzano dopo un certo tempo (questa è ovviamente un'astrazione matematica dal momento che difficilmente si può dire che la società cinese è in equilibrio oggi, anche in una provincia periferica come lo Yunnan). È dimostrato che la riproducibilità, che determina gli obiettivi degli interventi di sanità pubblica, è tale $R_0 \geq \max\{R_0^{\text{drogue}}, R_0^{\text{sexe}}\}$. R_0^{drogue} e R_0^{sexe} sono le riproducibilità facilmente calcolabili associate alla condivisione dell'ago e alla trasmissione sessuale. Queste riproductività sono date dal raggio spettrale delle matrici di grado 1 o 2. § 4 specializza il modello nel caso di diciotto gruppi e discute le matrici di contatto e il cambio di gruppo. Il § 5 calcola la riproducibilità R_0^{drogue} e R_0^{sexe} per questo particolare modello. Infine, il § 6 stima i parametri con i dati disponibili per Kunming e mostra una simulazione dell'anno 1994 fino alla fine del 2004. La conclusione analizza numericamente la dipendenza della riproductività dalla percentuale di utilizzo del preservativo e dai tassi di condivisione degli aghi per i tossicodipendenti. La seguente approssimazione sembra abbastanza buona

$$R_0 \simeq \max\{R_0^{\text{drogue}}, R_0^{\text{sexe}}\}.$$

I livelli critici di utilizzo di siringhe e preservativi puliti, necessari per fermare sia la trasmissione tra tossicodipendenti sia la trasmissione sessuale, possono quindi essere determinati in modo indipendente.

2. Il modello

Definiamo

- *n*: numero di gruppi nella popolazione.
- $S_i(t)$: numero di persone sane nel gruppo *i* al momento *t*.
- $I_i(t, x)$: densità di persone nel gruppo *i* al momento *t*, che sono state infettate dall'HIV per *x* anni, ma senza AIDS.

$$I_i(t) = \int_0^\infty I_i(t, x) dx$$

è il numero di queste persone nel gruppo *i* al momento *t*.

- $R_i(t)$: numero di persone con AIDS al momento t nel gruppo i poco prima di sviluppare sintomi clinici dell'AIDS.
- $N_i(t) = S_i(t) + I_i(t)$: popolazione attiva nel gruppo i al tempo t .
- $\Lambda_i(t)$: flusso in entrata di nuove persone sane nel gruppo i al momento t .
- $\mathbb{A}(t)$: matrice quadrata di dimensione n , che dipende dal tempo,

$$\mathbb{A}_{i,j}(t) = \begin{cases} -\alpha_{i \leftarrow j}(t) & \forall i \neq j, \\ \alpha_i + \sum_{k \neq i} \alpha_{k \leftarrow i}(t) & i = j. \end{cases}$$

$\alpha_k > 0$ è la velocità con cui gli individui del gruppo k muoiono per motivi diversi dall'AIDS o lasciano la popolazione a causa dell'invecchiamento. $\alpha_{i \leftarrow j}(t) \geq 0$ rappresenta la velocità con cui gli individui del gruppo j passano nel gruppo i ($i \neq j$).

- $\mathbb{B}^{\text{sexe}}(t, N)$: matrice quadrata di dimensione n con

$$\mathbb{B}_{ij}^{\text{sexe}}(t, N_1, \dots, N_n) N_j = A_i(t) \frac{a_j(t) N_j}{\sum_k a_k(t) N_k} [1 - c_{ij}(t)] \pi_2(t) + a_i(t) \frac{A_j(t) N_j}{\sum_k a_k(t) N_k} [1 - c_{ji}(t)] \pi_1(t) \quad (1)$$

- $A_k(t)$ è la velocità con cui le persone del gruppo k pagano per il contatto sessuale. $A_k = 0$ per tutti i gruppi femminili.
- $a_k(t)$ è la velocità con cui le persone del gruppo k vendono il contatto sessuale. $a_k = 0$ per tutti i gruppi maschili.
- $c_{ij}(t)$ è la probabilità che un preservativo venga utilizzato durante il rapporto sessuale tra un individuo del gruppo i e un individuo del gruppo j .
- $\pi_1(t)$ e $\pi_2(t)$ sono le probabilità di trasmissione dell'HIV da uomo a donna e da donna a uomo, rispettivamente, attraverso il contatto sessuale se non si usa il preservativo;
- $\mathbb{B}^{\text{drogue}}(t, N)$: matrice quadrata di dimensione n con

$$\mathbb{B}_{ij}^{\text{drogue}}(t, N_1, \dots, N_n) N_j = B_i(t) \frac{B_j(t) N_j}{\sum_k B_k(t) N_k} \pi(t).$$

$B_k(t)$ è il tasso di condivisione della siringa (al mese) degli individui nel gruppo k , e $\pi(t)$ è la probabilità di trasmissione dell'HIV ogni volta che condividi una siringa.

- $\mathbb{B}(t, N) = \mathbb{B}^{\text{sexe}}(t, N) + \mathbb{B}^{\text{drogue}}(t, N)$.
- $\gamma(t, x)$: tasso con cui le persone con infezione da HIV da x anni sviluppano l'AIDS;
- $\delta(t)$: mortalità delle persone con AIDS.

Il modello è

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda(t) - \mathbb{A}(t) S(t) - S(t) \odot [\mathbb{B}(t, N(t)) I(t)], \quad (2)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} = -\mathbb{A}(t) I(t, x) - \gamma(t, x) I(t, x), \quad (3)$$

$$I(t, 0) = S(t) \odot [\mathbb{B}(t, N(t)) I(t)]. \quad (4)$$

In queste equazioni, \odot indica il prodotto dei vettori di colonna: $(u_i) \odot (v_i) = (u_i v_i)$. Altrimenti,

$$\frac{dR}{dt} = \int_0^\infty \gamma(t, x) I(t, x) dx - \delta(t) R(t).$$

Ecco alcune osservazioni sulla forma di $\mathbb{B}(t, N)$. Il termine che rappresenta la condivisione dell'ago segue la "miscelazione proporzionale" standard. Ciò ignora la formazione di luoghi di consumo o gruppi di amicizie in cui le siringhe sono condivise. Sono già stati sviluppati modelli teorici con questo livello di dettaglio [19,9]. Tuttavia, non sono disponibili dati per tali luoghi a Kunming o in altre città dello Yunnan. Vengono fornite solo stime del numero totale di tossicodipendenti, della percentuale di tossicodipendenti che condividono aghi e della prevalenza dell'HIV tra i tossicodipendenti. Pertanto la miscelazione proporzionale con un'ipotesi di omogeneità (vedi § 4) evita di introdurre nel modello troppi parametri sconosciuti.

Per i termini che rappresentano la trasmissione eterosessuale, considera un uomo sano del gruppo i . Supponiamo che la miscela sia proporzionale. La probabilità di incontrare una lavoratrice del gruppo j è $a_j N_j / \sum_k a_k N_k$. In questo caso, la probabilità di non usare un preservativo è $1 - c_{ij}$. La probabilità che la donna sia già infetta è I_j / N_j . La probabilità di trasmissione dell'HIV dalle donne agli uomini è π_2 . Quindi la probabilità di infezione sessuale per unità di tempo per un uomo sano nel gruppo i è il prodotto di tutti questi fattori, come in (1) e (2).

Ora considera una donna in buona salute del gruppo i . Potrebbe essere una prostituta o una tossicodipendente che occasionalmente si prostituisce per comprare droghe. Con una miscela proporzionale, il numero di clienti che avrà al giorno è il quoziente della domanda di uomini e l'offerta di prostitute

$$\frac{\sum_k A_k N_k}{\sum_k a_k N_k}.$$

La probabilità che un client appartenga al gruppo j è $A_j N_j / \sum_k A_k N_k$. In questo caso, la probabilità di non usare un preservativo è $1 - c_{ji}$. La probabilità che il client sia già infetto è I_j / N_j . La probabilità di trasmissione dell'HIV dall'uomo alla donna è π_1 . Quindi la probabilità di infezione sessuale per unità di tempo per una donna in buona salute nel gruppo i è il prodotto di tutti questi fattori, come in (1) e (2).

Si presumeva che tutti i parametri dipendessero a priori dal tempo per riflettere possibili cambiamenti nel comportamento o un maggiore accesso ai farmaci antiretrovirali. π_1 e π_2 può anche essere dipendente dal tempo se si deve tener conto dell'aumento di altre infezioni a trasmissione sessuale, che promuovono la trasmissione dell'HIV. La dipendenza dal tempo di π può riflettere, ad esempio, un aumento dell'uso di siringhe pulite tra i tossicodipendenti.

3. Proprietà matematiche del modello

Considera il modello nella sezione 2, ma con parametri indipendenti dal tempo. Introduciamo un po' di vocabolario che semplificherà le dichiarazioni. Considera gli n gruppi come nodi di un grafico matematico con due tipi di bordi:

- i gruppi i e j sono collegati da un "margine di infezione" ($i \leftarrow j$) Se $\mathbb{B}_{ij}(N_1, \dots, N_n) > 0$ quando tutto N_k sono > 0 , in altre parole, se gli individui nel gruppo i possono essere infettati da individui nel gruppo j ($i = j$ è possibile). Di seguito, assumiamo sempre che $i \leftarrow j$ se e solo se $j \leftarrow i$.
- i gruppi i e j ($i \neq j$) sono collegati da un "bordo di migrazione" ($i \leftarrow j$) Se $\alpha_{i \leftarrow j} > 0$, in altre parole, se gli individui del gruppo j possono migrare al gruppo i

Si dice che il gruppo i sia un gruppo essenziale se appartiene ad almeno un limite dell'infezione. Questa definizione è adattata al modello attuale e non coincide con altre definizioni trovate nella letteratura scientifica (come [17, p.165] menziona, non esiste una definizione standard di gruppo essenziale, quindi ci sentiamo liberi di usarlo nel nostro contesto). Diciamo che il gruppo i è una sorgente, rispettivamente un sink, se non è un gruppo essenziale e se esiste un gruppo essenziale j e un

percorso di fronti di migrazione nel grafico matematico da i a j , rispettivamente da j a i . Diciamo che l'insieme di gruppi essenziali è collegato se non è vuoto e se per tutti i gruppi essenziali i e j esiste un percorso di bordi (di infezione e / o migrazione) da i a j . Ora assumiamo che

$$(H_1) \quad \forall i = 1 \dots n, \Lambda_i > 0 \text{ oppure esiste un percorso di frontiera della migrazione } (j_0, \dots, j_p) \text{ con } \Lambda_{j_0} > 0 \text{ e } j_p = i.$$

Tecnicamente, la seconda parte può essere scritta:

$$\exists p \geq 1, \quad \exists (j_0, \dots, j_p), \quad \forall q = 1 \dots p, \quad \alpha_{j_q \leftarrow j_{q-1}} > 0, \quad \Lambda_{j_0} > 0, \quad j_p = i.$$

Le ipotesi (H_1) significa semplicemente che gli individui nel gruppo i "provengono da qualche parte": o sono entrati direttamente nella popolazione nel gruppo i , oppure sono entrati in un gruppo j_0 e ho attraversato i gruppi j_1, \dots, j_{p-1} prima di raggiungere il gruppo $j_p = i$.

Proposizione 1 *L'equilibrio senza malattia è dato da $S^0 = \mathbb{A}^{-1} \Lambda$ e $I^0 = 0$. Inoltre, abbiamo $S_i^0 > 0 \forall i = 1 \dots n$.*

Prova. Prima nota che la matrice \mathbb{A} è strettamente dominante in diagonale con elementi non diagonali positivi o zero. Quindi è invertibile e il suo inverso è una matrice con coefficienti ≥ 0 [6]. Con $\Lambda \geq 0$ (cioè $\Lambda_i \geq 0 \forall i$), noi abbiamo $S^0 = \mathbb{A}^{-1} \Lambda \geq 0$. Scegliamo i_0 e (j_0, \dots, j_{p-1}) come nell'ipotesi (H_1) . Equazione (2) con $I = 0$ porta a

$$0 = \Lambda_k - \left(\alpha_k + \sum_{j \neq k} \alpha_{j \leftarrow k} \right) S_k^0 + \sum_{j \neq k} \alpha_{k \leftarrow j} S_j^0, \quad \forall k = 1 \dots n.$$

Assumiamo dall'assurdo $S_i^0 = 0$. Con l'equazione sopra dove $k = i$, otteniamo $\Lambda_i = 0$ e $S_{j_{p-1}}^0 = 0$. Per iterazione, prendiamo $k = j_{p-1}, \dots, k = j_0$, finalmente arriviamo a $\Lambda_{j_0} = 0$ e $S_{j_0}^0 = 0$. Questo contraddice $\Lambda_{j_0} > 0$.

Prima di presentare le principali congetture sugli stati di equilibrio, studiamo la stabilità dell'equilibrio senza malattia. Definiamo $S = S^0 + s$ e $I = i$. Linearizza equazioni (3) - (4). Otteniamo

$$\frac{\partial i}{\partial t} + \frac{\partial i}{\partial x} = -\mathbb{A} i(t, x) - \gamma(x) i(t, x), \quad i(t, 0) \simeq \text{diag}(S^0) \mathbb{B}(S^0) \int_0^\infty i(t, x) dx.$$

$\text{diag}(S^0)$ è la matrice diagonale costruita con gli elementi del vettore S^0 . Per un tale sistema (vedi ad esempio [5]), sappiamo che la stabilità dipende dal raggio spettrale R_0 della matrice

$$\Omega = \text{diag}(S^0) \mathbb{B}(S^0) \int_0^\infty e^{-\Lambda t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx} dt \quad (5)$$

secondo $R_0 < 1$ o $R_0 > 1$. Questo è interpretato come segue. $P_{ij}(t)$ è la probabilità che un individuo faccia parte del gruppo i al momento t sapendo di essere stato infettato al momento $t = 0$ e che appartenesse quindi al gruppo j . La matrice $P(t)$ è la soluzione di

$$\frac{dP}{dt} = -\mathbb{A} P(t) - \gamma(t) P(t), \quad P(0) = \mathbf{1}. \quad (6)$$

$\mathbf{1}$ è la matrice identità di dimensione n . Nota che

$$P(t) = e^{-\Lambda t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx}.$$

Definiamo T_{ij} l'aspettativa di tempo che un vettore di HIV trascorrerà in gruppo i sapendo che egli apparteneva al gruppo j al momento dell'infezione. Abbiamo quindi

$$T = \int_0^\infty P(t) dt.$$

Quindi lo vediamo

$$\Omega_{ij} = S_i^0 \sum_{k=1}^n \mathbb{B}_{ik}(S^0) T_{kj}.$$

Ma $S_i^0 \mathbb{B}_{ik}(S^0)$ est le nombre d'individus dans le groupe i infectés par unité de temps par un individu infecté dans le groupe k juste après son introduction dans la population sans maladie à l'équilibre. Ω_{ij} è quindi l'aspettativa del numero di individui nel gruppo i al momento dell'infezione che un individuo appartenente al gruppo j al momento dell'infezione infetterà durante la sua vita, supponendo che la popolazione rimanga vicina a il suo stato di equilibrio senza malattia. In altre parole, Ω è la "matrice di prossima generazione" di [17, p.74].

Presentiamo ora una congettura ispirata al lavoro di [38] per il caso particolare di una matrice diagonale \mathbb{A} . Le prove presentate in questo riferimento possono probabilmente essere generalizzate al presente quadro, ma sono necessari ulteriori lavori per verificarlo. In tutto ciò che segue, si presume che l'insieme di gruppi essenziali sia collegato.

Congettura. *Se il raggio spettrale della matrice Ω è tale $R_0 < 1$, quindi lo stato di equilibrio senza malattia (S^0, I^0) è l'unico stato di equilibrio ed è un attrattore globale. Ci sono due stati di equilibrio se $R_0 > 1$: equilibrio libero da malattia ed equilibrio endemico (S^*, I^*) con $I^* \neq 0$. In questo secondo caso, lo stato endemico di equilibrio è un attrattore globale per qualsiasi condizione iniziale con $I_k \neq 0$ per almeno un gruppo k che è una fonte o un gruppo essenziale. Lo stato di equilibrio senza malattia rimane un attrattore per tutte le altre condizioni iniziali.*

Le seguenti proposizioni forniscono alcune informazioni sullo stato dell'equilibrio endemico:

Proposta 2. *Per un equilibrio endemico (S^*, I^*) , noi abbiamo*

$$I^*(x) = e^{-\Lambda x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt} I^*(0).$$

Vettori S^* e $I^*(0)$ sono soluzioni ≥ 0 e $\neq 0$ del sistema

$$S^* = \mathbb{A}^{-1} (\Lambda - I^*(0)), \quad (7)$$

$$I^*(0) = S^* \odot \left[\mathbb{B}(S^*) \int_0^\infty e^{-\Lambda t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx} dt I^*(0) \right], \quad (8)$$

con $N^* = S^* + \int_0^\infty I^*(x) dx$.

Queste equazioni sono ottenute per semplice integrazione e sostituzione nel sistema (2) - (3) - (4). Dimostrare l'esistenza e l'unicità dello stato endemico di equilibrio in questa congettura equivale a dimostrare l'esistenza e l'unicità di una soluzione $(S^*, I^*(0)) \geq 0$ e $\neq 0$ del sistema (7) - (8).

Proposta 3 $\forall i = 1, \dots, n, \quad S_i^* > 0$.

Prova. Scegliamo i_0 e (j_0, \dots, j_{p-1}) come nell'ipotesi (H_1) . abbiamo $\forall k = 1, \dots, n$,

$$0 = \Lambda_k - \left(\alpha_k + \sum_{j \neq k} \alpha_{j \leftarrow k} \right) S_k^* + \sum_{j \neq k} \alpha_{k \leftarrow j} S_j^* - I_k^*(0), \quad (9)$$

$$I_k^*(0) = S_k^* \sum_j \mathbb{B}_{kj}(N^*) \int_0^\infty I_j^*(x) dx. \quad (10)$$

Assumiamo dall'assurdo $S_i^* = 0$. Con (10) dove $k = i$, abbiamo $I_i^*(0) = 0$. Con (9) dove $k = i$, otteniamo $\Lambda_i = 0$ e $S_{j_{p-1}}^* = 0$. Per iterazione, prendendo successivamente $k = j_{p-1}, \dots, k = j_0$, finalmente arriviamo a $\Lambda_{j_0} = 0$ e $S_{j_0} = 0$. Questo contraddice $\Lambda_{j_0} > 0$.

Proposizione 4 *Se il gruppo i è un gruppo essenziale, allora $I_i^*(x) > 0$ per tutti x . Se il gruppo i è un gruppo sink, allora $I_i^* \neq 0$ Ma $I_i^*(0) = 0$. Se il gruppo i non è né un gruppo essenziale né un lavandino, allora $I_i^*(x) = 0$ per tutti x .*

Prova. Se il gruppo i non è un gruppo essenziale, allora $B_{ij}(N^*) = 0$ per tutti j . Quindi abbiamo $I_i^*(0) = 0$ a causa di (10) con $k = i$. abbiamo

$$I^*(x) = e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt} I^*(0)$$

e $I^* \neq 0$. Quindi non v'è un elemento essenziale del gruppo j con $I_j^*(0) > 0$. Per un altro gruppo essenziale i , considerare diverse situazioni:

- nel caso $i \leftarrow j$, noi abbiamo $B_{ij}(N^*) > 0$. Segue da (10) con $k = i$ quello $I_i^*(0) > 0$.
- nel caso $i \leftarrow j$, noi abbiamo $\alpha_{i \leftarrow j} > 0$. Perciò,

$$I_i^*(x) = \sum_k [e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt}]_{ik} I_k^*(0) \geq [e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt}]_{ij} I_j^*(0) > 0 \quad \forall x > 0$$

perché $[e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt}]_{ij}$ è la probabilità che un individuo sia infetto e nel gruppo i al momento x , sapendo che era nel gruppo j al momento dell'infezione. Ma il gruppo i è un gruppo essenziale. Quindi esiste h con $h \leftarrow i$. Usiamo (10) con h invece di k e i invece di j : abbiamo $I_h^*(0) > 0$. Infine, abbiamo anche $i \leftarrow h$, pertanto $I_i^*(0) > 0$ risultati da (10). In altre parole, alcune persone nel gruppo j passano nel gruppo i , le persone nel gruppo i infettano le persone nel gruppo h e infine le persone nel gruppo h infettano le persone nel gruppo i .

- In generale, poiché i gruppi essenziali sono collegati, esiste un percorso di bordi (di infezione o migrazione) i_1, \dots, i_p con $i_1 = i$ e $i_p = j$. Con i due casi precedenti, otteniamo $I_i^*(0) > 0$.

Definiamo

$$\varepsilon_i(x) = \alpha_i + \sum_{j \neq i} \alpha_{j \leftarrow i} + \gamma(x).$$

Quindi (3) diventa

$$\frac{dI_i^*}{dx} = -\varepsilon_i(x) I_i^*(x) + \sum_{j \neq i} \alpha_{i \leftarrow j} I_j^*(x).$$

Con $I_i^*(0) > 0$, noi abbiamo

$$I_i^*(x) = e^{-\int_0^x \varepsilon_i(t) dt} I_i^*(0) + \sum_{j \neq i} \alpha_{i \leftarrow j} \int_0^x e^{-\int_\xi^x \varepsilon_i(t) dt} I_j^*(\xi) d\xi > 0. \quad (11)$$

Abbiamo così $I_i^*(x) > 0$ per tutti x per qualsiasi gruppo essenziale i .

Considera un gruppo i che è un lavandino. Esiste un gruppo essenziale j e un percorso di frontiera della migrazione i_1, \dots, i_p con $i_1 = i$ e $i_p = j$. Usiamo (11) con i successivamente sostituiti da i_{p-1}, \dots, i_1 e $I_j^*(x) > 0$ per tutti x . Otteniamo $I_i^* \neq 0$.

Supponiamo ora che i numeri di gruppo siano ordinati

- i gruppi $1, \dots, N_c$ sono i gruppi essenziali,
- i gruppi $N_c + 1, \dots, N_c + N_s$ sono i lavandini,
- i gruppi $N_c + N_s + 1, \dots, n$ sono gli altri gruppi.

\mathbb{A} è quindi una matrice triangolare superiore con un blocco di zeri sulla linea $N_c + N_s + 1$ alla riga n e dalla colonna 1 alla colonna $N_c + N_s$. La matrice $e^{-\mathbb{A}x}$ ha la stessa forma triangolare superiore. abbiamo

$$I^*(x) = e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt} I^*(0).$$

Otteniamo $I_i^*(x) = 0$ per tutto $i > N_c + N_s$, cioè per tutti i gruppi che non sono né gruppi essenziali né lavandini.

Proposizione 5 *Definiamo*

$$\Omega^{\text{drogue}} = \text{diag}(S^0) \mathbb{B}^{\text{drogue}}(S^0) \int_0^\infty e^{-\mathbb{A}t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx} dt$$

e

$$\Omega^{\text{sexe}} = \text{diag}(S^0) \mathbb{B}^{\text{sexe}}(S^0) \int_0^\infty e^{-\mathbb{A}t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx} dt.$$

R_0^{drogue} è il raggio spettrale della matrice Ω^{drogue} . R_0^{sexe} è il raggio spettrale della matrice Ω^{sexe} . Abbiamo quindi

$$R_0 \geq \max\{R_0^{\text{drogue}}, R_0^{\text{sexe}}\}.$$

Prova. Ricordalo se due matrici M e M' con coefficienti ≥ 0 sono tali che $M \leq M'$, cioè $M_{ij} \leq M'_{ij}$ per tutti i e j , quindi i raggi spettrali sono tali che $R_0(M) \leq R_0(M')$ [23, § 8.1.18]. $e^{-\lambda x}$ è una matrice con coefficienti ≥ 0 . Ω^{drogue} e Ω^{sexe} sono quindi anche matrici con coefficienti ≥ 0 . Con $\Omega = \Omega^{\text{sexe}} + \Omega^{\text{drogue}}$, noi abbiamo $\Omega \geq \Omega^{\text{sexe}}$ e $\Omega \geq \Omega^{\text{drogue}}$, da qui la conclusione.

4. Un esempio specifico con 18 gruppi

Torniamo al modello con parametri che possono dipendere dal tempo. Abbiamo già in mente la situazione di Kunming e il tipo di dati disponibili per rendere alcune semplificazioni. La popolazione considerata comprende uomini e donne di età compresa tra 18 e 50 anni. Noi chiamiamo $1/32$ anno⁻¹ il tasso di invecchiamento della popolazione ($32 = 50 - 18$). Supponiamo che questa popolazione sia divisa in diciotto gruppi, con nove gruppi di uomini (Figura 1) e nove gruppi di donne (Figura 2). Le prostitute e i clienti sono a rischio se non usano sempre il preservativo e sono sicuri se usano sempre il preservativo. Allo stesso modo, i tossicodipendenti sono a rischio se a volte riutilizzano siringhe e sono sicuri se non lo fanno mai.

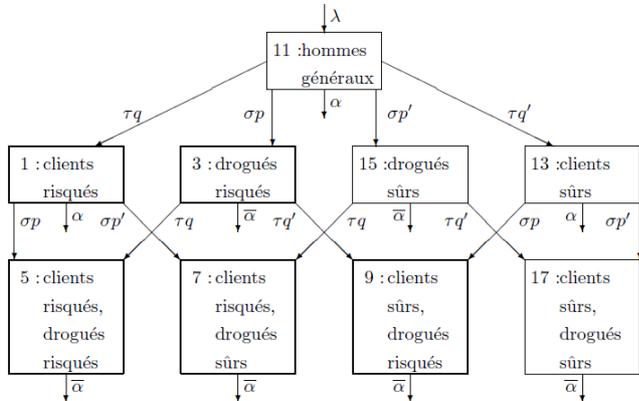


Figura 1. Scomparti modello per la popolazione maschile.

Considera i diagrammi per gli uomini (Figura 1). Definiamo

- λ : afflusso di giovani uomini nella popolazione.
- α : somma della mortalità e del tasso di invecchiamento degli uomini che non sono drogati.
- τ : tasso con cui gli uomini diventano clienti.
- q : probabilità che un nuovo cliente sia a rischio; $q' = 1 - q$.
- σ : tasso con cui gli uomini vengono drogati.
- p : probabilità che nuovi tossicodipendenti siano a rischio; $p' = 1 - p$.
- $\bar{\alpha}$: somma di mortalità e tasso di invecchiamento per gli uomini tossicodipendenti.

Tutti questi parametri possono dipendere dal tempo t . Si presume che gli uomini che sono diventati clienti continuino a visitare le prostitute fino a quando non lasciano la popolazione in considerazione a causa dell'invecchiamento. Secondo la tabella 173 della relazione del [21],

- Il 25,6% degli uomini dai 18 ai 30 anni ha avuto contatti sessuali con una prostituta negli ultimi 12 mesi,
- 25,2% degli uomini dai 30 ai 34 anni,
- 20,2% degli uomini dai 35 ai 39 anni,
- 19,1% degli uomini dai 40 ai 44 anni,
- 8,8% degli uomini dai 45 ai 50 anni.

A differenza di alcuni paesi del sud-est asiatico, non vi è alcun picco nel sesso commerciale nel gruppo più giovane. Sembra che essere un cliente sia più una questione di reddito. Un modello più realistico potrebbe consentire ai clienti di smettere di visitare le prostitute, ma i dati disponibili per lo Yunnan non sono realmente sufficienti per comprendere l'alternanza di periodi di attività e inattività relativi al sesso commerciale. Il modello presuppone inoltre che i clienti rimangano a rischio o al sicuro, in altre parole la promozione del preservativo interessa solo i nuovi clienti.

Si presume inoltre che i tossicodipendenti continuino a iniettare droghe per tutta la vita e che rimangano a rischio o al sicuro. Questa semplificazione trascura l'impatto dei centri volontari di disintossicazione, dei centri di riabilitazione obbligatoria, dei centri di rieducazione del lavoro e dei programmi pilota di riduzione del rischio per il periodo di tempo in cui viene utilizzato il modello di cui al paragrafo 6, vale a dire dal 1994 al 2004. In effetti, un tale centro di riabilitazione è stato creato a Kunming nel 1989, ma un'indagine ha dimostrato che l'80% dei tossicodipendenti che vi sono passati si è recidivato prima di due anni [31]. Con risultati leggermente migliori, un centro pilota di disintossicazione volontaria, che ha sette cliniche a Kunming [39], dal 1996 offre trattamenti con metadone ai tossicodipendenti che potrebbero permetterselo ma con un tasso di recidiva del 70% [15]. Questi alti tassi, che in qualche modo giustificano il nostro modello semplificato, possono essere dovuti alla vicinanza delle aree di produzione dell'eroina, in particolare il Myanmar, che porta un'eroina particolarmente pura a Kunming. Ciò provoca una dipendenza più forte e più duratura [31].

Consideriamo ora il diagramma per le donne (Figura 2). Definiamo

- λ : afflusso di giovani donne (uguale all'afflusso di giovani uomini).
- ε : probabilità che una giovane donna diventi una lavoratrice del sesso; $\varepsilon' = 1 - \varepsilon$.
- r : probabilità che un nuovo lavoratore sessuale sia a rischio; $r' = 1 - r$.
- μ : tasso con cui le prostitute che non sono drogate smettono di lavorare.
- κ : tasso con cui le donne drogate diventano prostitute.
- δ : tasso con cui le donne vengono drogate.
- α : somma della mortalità e del tasso di invecchiamento delle donne che non sono drogate (identico agli uomini).
- $\bar{\alpha}$: somma della mortalità e del tasso di invecchiamento delle donne drogate (identico agli uomini drogati).

La divisione della popolazione femminile riflette in qualche modo la sua struttura per età: le giovani donne possono entrare direttamente nel gruppo delle prostitute. [22, Tabella 1] riporta un'età media di 22,3 anni per le prostitute. C'è anche una leggera differenza nella direzione delle frecce rispetto alla Figura 1: le prostitute che non sono drogate possono interrompere questo lavoro. Tuttavia, si presume che le prostitute drogate non smettano di lavorare perché devono pagare per la loro dipendenza.

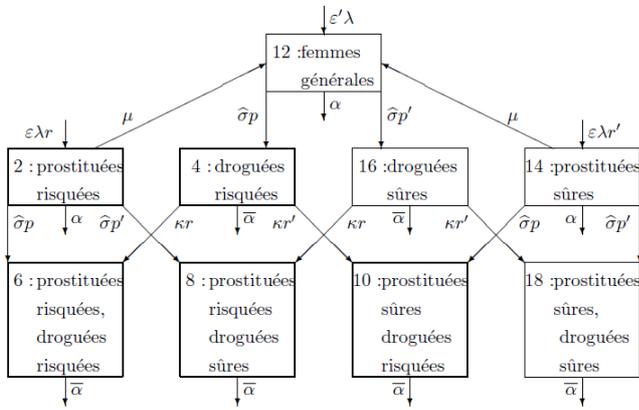


Figura 2. Vani modello per la popolazione femminile.

Questo modello non tiene conto della trasmissione dell'HIV attraverso prelievi di sangue non sicuri, sesso non commerciale, madre a figlio e omosessuali. Si concentra attorno al punto in cui l'HIV inizia a diffondersi dai tossicodipendenti alle prostitute e ai loro clienti a causa dell'esistenza dei gruppi 5 e 6: tossicodipendenti a rischio che sono anche clienti a rischio, prostitute. che sono a rischio. I componenti del vettore $\Lambda(t)$ e matrice $\mathbb{A}(t)$ che sono diversi da zero sono dedotti dalle figure 1 e 2. Ad esempio, $\Lambda_2 = \varepsilon \lambda r$, $\mathbb{A}_{1,1} = \alpha + \sigma$ e $\mathbb{A}_{1,11} = -\tau q$.

Passiamo alla forma dei contatti:

- Si presume che la frequenza delle visite alle prostitute tra i diversi gruppi di clienti (gruppi 1, 5, 7, 9, 13, 17) sia la stessa, in modo che $A_i = A$ per questi gruppi e $A_i = 0$ per tutti gli altri gruppi. Ciò equivale a sostituire la legge di probabilità riportata in [21, tabella 175] per la frequenza delle visite di una dicotomia cliente / non cliente con una frequenza media per i clienti. Inoltre, non ci sono dati per lo Yunnan che collegano l'uso di droghe con la frequenza delle visite alle prostitute.
- Si presume che la frequenza con cui le prostitute (gruppi 2, 6, 8, 10, 14, 18) vendono i loro servizi è la stessa, in modo che $a_i = a$ per questi gruppi e $a_i = 0$ per tutti gli altri gruppi. Con tutti questi presupposti, il parametro a scompare dal modello a causa della forma di $\mathbb{B}_{ij}^{\text{sexe}}$ in 1). Ancora una volta, non ci sono dati che collegano l'uso di droghe con la frequenza di vendita di servizi sessuali nello Yunnan.
- Si presume che venga usato un preservativo se uno dei due partner è "sicuro". Quindi il coefficiente c_{ij} , che devono essere definiti solo quando ho è un gruppo di clienti e j un gruppo di lavoratori del sesso, è uguale a 0 per $i = 1, 5, 7$ e $j = 2, 6, 8$ e uguale a 1 altrimenti.
- Si presume che il tasso di riutilizzo delle siringhe sia lo stesso tra i vari gruppi a rischio di tossicodipendenti (gruppi 3, 4, 5, 6, 9, 10), in modo che $B_i = B$ per questi gruppi e $B_i = 0$ per tutti gli altri gruppi. Non sono disponibili dati su questo tasso nello Yunnan, quindi B dovrebbe essere scelto per adattare i dati sulla prevalenza dell'HIV.

Infine, nel caso in cui $\gamma(t, x)$ non dipende da t (cioè prima dell'introduzione della terapia antiretrovirale), quindi esiste una legge di probabilità fissa T_I per il periodo di incubazione dell'AIDS. $\exp(-\int_0^x \gamma(t) dt)$ è la probabilità che una persona infetta dall'HIV non abbia l'AIDS dopo x anni di infezione. abbiamo

$$1 - \int_0^x T_I(t) dt = \exp\left(-\int_0^x \gamma(t) dt\right).$$

Quindi con una formula per $T_I(x)$, $\gamma(x)$ viene calcolato con la formula

$$\gamma(x) = T_I(x) / \left(1 - \int_0^x T_I(t) dt\right).$$

5. La soglia epidemica

In questa sezione, discutiamo della soglia epidemica per il modello con 18 gruppi e parametri indipendenti dal tempo e calcoliamo la matrice di prossima generazione Ω data da (5). Si noti che i gruppi da 1 a 10 sono gruppi essenziali, che sono correlati, che i gruppi 12 e 16 sono sia fonti che pozzi, che i gruppi 11, 13, 14 e 15 sono fonti e che il gruppo 18 è un pozzo. Il gruppo 17 non è né un gruppo essenziale, né una fonte, né un lavandino. Vediamo innanzitutto che lo stato di equilibrio senza malattia per la popolazione maschile è dato da

$$\begin{aligned} S_{11}^0 &= \frac{\lambda}{\alpha + \sigma + \tau}, & S_1^0 &= \frac{\tau q}{\alpha + \sigma} S_{11}^0, & S_{13}^0 &= \frac{\tau q'}{\alpha + \sigma} S_{11}^0, \\ S_3^0 &= \frac{\sigma p}{\alpha + \tau} S_{11}^0, & S_{15}^0 &= \frac{\sigma p'}{\alpha + \tau} S_{11}^0, \\ S_5^0 &= \frac{\sigma p \tau q}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha + \sigma} + \frac{1}{\alpha + \tau}\right) S_{11}^0, & S_7^0 &= \frac{\sigma p' \tau q}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha + \sigma} + \frac{1}{\alpha + \tau}\right) S_{11}^0, \\ S_9^0 &= \frac{\sigma p \tau q'}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha + \sigma} + \frac{1}{\alpha + \tau}\right) S_{11}^0, & S_{17}^0 &= \frac{\sigma p' \tau q'}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha + \sigma} + \frac{1}{\alpha + \tau}\right) S_{11}^0. \end{aligned}$$

Per la popolazione femminile, lo stato di equilibrio senza malattia è dato da

$$\begin{aligned} S_2^0 &= \frac{\varepsilon \lambda r}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu}, & S_{14}^0 &= \frac{\varepsilon \lambda r'}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu}, & S_{12}^0 &= \frac{\varepsilon' \lambda + \mu(S_2^0 + S_{14}^0)}{\alpha + \hat{\sigma}} \\ S_4^0 &= \frac{\hat{\sigma} p S_{12}^0}{\alpha + \kappa}, & S_{16}^0 &= \frac{\hat{\sigma} p' S_{12}^0}{\alpha + \kappa}, \\ S_6^0 &= \frac{\hat{\sigma} p S_2^0 + \kappa r S_4^0}{\alpha}, & S_8^0 &= \frac{\hat{\sigma} p' S_2^0 + \kappa r S_{16}^0}{\alpha}, \\ S_{10}^0 &= \frac{\hat{\sigma} p S_{14}^0 + \kappa r' S_4^0}{\alpha}, & S_{18}^0 &= \frac{\hat{\sigma} p' S_{14}^0 + \kappa r' S_{16}^0}{\alpha}. \end{aligned}$$

Gli unici coefficienti diversi da zero della matrice $\mathbb{B}^{\text{drogue}}(N)$ siamo

$$\mathbb{B}_{i,j}^{\text{drogue}}(N) = \frac{B \pi}{N_{\text{drogués à risque}}} \quad i, j = 3, 4, 5, 6, 9, 10,$$

con $N_{\text{drogués à risque}} = N_3 + N_4 + N_5 + N_6 + N_9 + N_{10}$. Definiamo

$$\beta_0 = \int_0^\infty e^{-\alpha t - \int_0^t \gamma(x) dx} dt,$$

con espressioni simili per $\beta_\sigma, \beta_{\hat{\sigma}}, \beta_{\sigma+\tau}$ e $\beta_{\hat{\sigma}+\mu}$. Sostituiamo α con $\alpha + \sigma, \alpha + \hat{\sigma}, \alpha + \sigma + \tau$ e $\alpha + \hat{\sigma} + \mu$. Definiamo allo stesso modo $\bar{\beta}_0, \bar{\beta}_\tau$ e $\bar{\beta}_\kappa$, con $\bar{\alpha}$ che sostituisce α . Otteniamo per la matrice della proposizione 5:

$$\frac{\Omega_{i,j}^{\text{drogue}} S_0^{\text{drogué à risque}}}{B \pi S_i^0} = \sum_{k=3,5,9} T_{k,j} + \sum_{k=4,6,10} T_{k,j} \quad (12)$$

con $i = 3, 4, 5, 6, 9, 10$ e $j = 1 \dots 18$, mentre $\Omega_{i,j}^{\text{drogue}} = 0$ per gli altri indici. Ricordiamo che la definizione di $T_{i,j}$ è subito dopo (6). Si noti che il lato destro di (12) è l'aspettativa di tempo che una persona sieropositiva trascorrerà per essere infettata in un gruppo di tossicodipendenti a rischio, se apparteneva al gruppo j durante la sua infezione. Usando (6), arriviamo a

$$\sum_{k=3,5,9} T_{k,j} + \sum_{k=4,6,10} T_{k,j} = \begin{cases} \bar{\beta}_0 & j = 3, 4, 5, 6, 9, 10, \\ p \sigma \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_\sigma}{\alpha + \sigma - \bar{\alpha}} & j = 1, 11, 13, \\ p \hat{\sigma} \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\hat{\sigma}}}{\alpha + \hat{\sigma} - \bar{\alpha}} & j = 2, 12, 14, \end{cases}$$

e 0 per $j = 7, 8, 15, 16, 17, 18$. Ω^{drogue} ha un raggio spettrale

$$R_0^{\text{drogue}} = B \pi \bar{\beta}_0.$$

Anzi, scriviamo l'equazione caratteristica per gli autovalori di Ω^{drogue} come determinante e sviluppiamo il determinante lungo le linee piene di zeri. Il problema si riduce a trovare gli autovalori di una matrice di grado 1 della forma

$$(S_3 S_4 S_5 S_6 S_9 S_{10})^T (1 1 1 1 1 1) B \pi \bar{\beta}_0 / S_{\text{drogués à risque}}^0.$$

T indica la trasposizione di vettori. Ma il raggio spettrale delle matrici della forma

$$(y_1 \dots y_k)^T (z_1 \dots z_k)$$

è dato da

$$\sum_{i=1}^k y_i z_i,$$

come è facilmente verificabile, altrimenti vedi [17, p. 80].

Gli unici coefficienti diversi da zero della matrice $\mathbb{B}^{\text{sexe}}(N)$ siamo

$$\mathbb{B}_{i,j}^{\text{sexe}}(N) = \begin{cases} \frac{A \pi_2}{N_{\text{prostituées}}} & i = 1, 5, 7; j = 2, 6, 8, \\ \frac{A \pi_1}{N_{\text{prostituées}}} & i = 2, 6, 8; j = 1, 5, 7, \end{cases}$$

con $N_{\text{prostituées}} = N_2 + N_6 + N_8 + N_{10} + N_{14} + N_{18}$. Otteniamo la matrice Ω^{sexe}

$$\frac{\Omega_{i,j}^{\text{sexe}} S_0^{\text{prostituées}}}{A S_i^0} = \begin{cases} \pi_2 \sum_{k=2,6,8} T_{k,j}, & i = 1, 5, 7, j = 2j', \\ \pi_1 \sum_{k=1,5,7} T_{k,j}, & i = 2, 6, 8, j = 2j' + 1, \end{cases}$$

e $\Omega_{i,j}^{\text{sexe}} = 0$ altrimenti. Nota che $\sum_{k=2,6,8} T_{k,j}$ (Resp. $\sum_{k=1,5,7} T_{k,j}$) è l'aspettativa di tempo che una persona sieropositiva trascorrerà per essere infettata in un gruppo di prostitute a rischio (resp. clienti a rischio), se appartenevano al gruppo j durante la loro infezione. Usando (6), arriviamo a

$$\begin{aligned} \sum_{i=2,6,8} T_{i,12} &= \frac{\kappa r \hat{\sigma}}{\alpha + \hat{\sigma} - \bar{\alpha} - \kappa} \left[\frac{\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\kappa}{\kappa} - \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\hat{\sigma}}}{\alpha + \hat{\sigma} - \bar{\alpha}} \right] \\ \sum_{i=2,6,8} T_{i,14} &= \sum_{i=2,6,8} T_{i,12} - \frac{\kappa r \hat{\sigma}}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu - \bar{\alpha} - \kappa} \left[\frac{\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\kappa}{\kappa} - \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\hat{\sigma}+\mu}}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu - \bar{\alpha}} \right] \\ \sum_{i=2,6,8} T_{i,2} &= \sum_{i=2,6,8} T_{i,14} + \beta_{\hat{\sigma}+\mu} + \hat{\sigma} \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\hat{\sigma}+\mu}}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu - \bar{\alpha}}, \\ \sum_{i=2,6,8} T_{i,4} &= \sum_{i=2,6,8} T_{i,16} = r(\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\kappa), \\ \sum_{i=2,6,8} T_{i,6} &= \sum_{i=2,6,8} T_{i,8} = \sum_{i=1,5,7} T_{i,5} = \sum_{i=1,5,7} T_{i,7} = \bar{\beta}_0, \\ \sum_{i=1,5,7} T_{i,1} &= \beta_\sigma + \sigma \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_\sigma}{\alpha + \sigma - \bar{\alpha}}, \\ \sum_{i=1,5,7} T_{i,3} &= \sum_{i=1,5,7} T_{i,15} = q(\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\tau), \\ \sum_{i=1,5,7} T_{i,11} &= \sigma q \left[\frac{\bar{\beta}_0 - \beta_\sigma}{\alpha + \sigma - \bar{\alpha}} - \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\sigma+\tau}}{\alpha + \sigma + \tau - \bar{\alpha}} \right] \\ &\quad + \frac{\tau q \sigma}{\alpha + \sigma - \bar{\alpha}} \left[\frac{\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\tau}{\tau} - \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\sigma+\tau}}{\alpha + \sigma + \tau - \bar{\alpha}} \right], \\ \sum_{i=1,5,7} T_{i,9} &= \sum_{i=1,5,7} T_{i,13} = \sum_{i=1,5,7} T_{i,17} = \sum_{i=2,6,8} T_{i,10} = \sum_{i=2,6,8} T_{i,18} = 0. \end{aligned}$$

Ω^{sexe} ha un raggio spettrale

$$R_0^{\text{sexe}} = \frac{A}{S_{\text{prostituées}}^0} \left\{ \pi_1 \pi_2 \left[\sum_{j=1,5,7} \left(\sum_{i=1,5,7} T_{i,j} \right) S_j^0 \right] \left[\sum_{j=2,6,8} \left(\sum_{i=2,6,8} T_{i,j} \right) S_j^0 \right] \right\}^{1/2}.$$

In effetti, scriviamo come determinante l'equazione caratteristica per gli autovalori di Ω^{sexe} . Sviluppiamo il determinante lungo le linee piene di zeri. Prendiamo le linee nell'ordine 1-5-7-2-6-8. Il problema ritorna per trovare gli autovalori di una matrice di grado 2 della forma

$$M = \left(\begin{array}{c|c} 0 & M_2 \\ \hline M_1 & 0 \end{array} \right).$$

M_1 e M_2 sono matrici 3×3 dato da

$$M_1 = \pi_1 \text{ colonne}(S_i)_{i=2,6,8} \text{ ligne} \left(\sum_{i=1,5,7} T_{i,j} \right)_{j=1,5,7},$$

$$M_2 = \pi_2 \text{ colonne}(S_i)_{i=1,5,7} \text{ ligne} \left(\sum_{i=2,6,8} T_{i,j} \right)_{j=2,6,8}.$$

ξ è un autovalore diverso da zero di M se e solo se ξ^2 è un autovalore diverso da zero della matrice $M_1 M_2$. Il raggio spettrale viene calcolato come sopra poiché è una matrice di rango uno. Vedi ad esempio [42, p. 415].

Considera il caso in cui la legge di probabilità dell'incubazione dell'AIDS è una legge gamma

$$T_I(x) = \omega^\nu x^{\nu-1} e^{-\omega x} / \Gamma(\nu).$$

ω e ν sono correlati alla media M_I e la varianza V_I di T_I dalle relazioni $\omega = M_I/V_I$ e $\nu = (M_I)^2/V_I$. Integrando per parti, otteniamo

$$\beta_0 = \int_0^\infty e^{-\alpha x} \left(1 - \int_0^x T_I(t) dt \right) dx = \frac{1}{\alpha} \left(1 - \int_0^\infty e^{-\alpha x} T_I(x) dx \right) = \frac{1 - (1 + \alpha/\omega)^{-\nu}}{\alpha}$$

ed espressioni simili per $\beta_\sigma, \beta_\delta, \beta_{\delta+\mu}, \beta_{\sigma+\tau}, \bar{\beta}_0, \bar{\beta}_\tau$ e $\bar{\beta}_\kappa$.

Sembra difficile calcolare esplicitamente il raggio spettrale della matrice completa Ω . Naturalmente possiamo calcolare questo raggio spettrale numericamente per tutti i valori dei parametri con le formule precedenti. Lo ricordiamo $R_0 \geq \max\{R_0^{\text{sexe}}, R_0^{\text{drogue}}\}$. Questa sezione fornisce formule esplicite per R_0^{sexe} e R_0^{drogue} .

6. Stima e simulazione per Kunming

Per la simulazione, abbiamo preso i valori dei parametri dalla tabella 3.

Tabella 3. Parametri e valori numerici scelti per la simulazione.

	periodo	1994-2004
α	tasso di invecchiamento	1/32 anno ⁻¹
$\bar{\alpha}$	tasso di uscita dalla droga	1/18 anno ⁻¹
$1/\delta$	aspettativa di vita con l'AIDS	1 anno
M_I	durata media dell'incubazione	12,6 anni
$\sqrt{V_I}$	deviazione standard del periodo di incubazione	9,4 anni
λ	flusso di input	27.000 anni ⁻¹
σ	tasso di iniziazione al farmaco maschile	9×10^{-4} anno ⁻¹
$\hat{\sigma}$	tasso di iniziazione di droga femminile	3×10^{-4} anno ⁻¹
τ	tasso per diventare cliente	$1,2 \times 10^{-2}$ anno ⁻¹
A	visite dei clienti	2,4 mesi ⁻¹
$1/\mu$	orario di lavoro	2,5 anni
ε	giovani donne che diventano prostitute	30%
p	nuovi tossicodipendenti a rischio	25% ↗ 50%
q	nuovi clienti a rischio	70% ↘ 10%
r	nuove prostitute a rischio	70% ↘ 10%
π_1	probabilità di trasmissione dall'uomo alla donna	0,7%
π_2	probabilità di trasmissione dalla donna all'uomo	1,4%
$B\pi$	tasso di cambio della siringa × probabilità di trasmissione	4 anni ⁻¹
κ	donne drogate che si prostituivano	0,1 anni ⁻¹

Sono necessari alcuni commenti:

- Scegliamo la data $t = 0$ a metà del 1994. Sebbene alcuni casi di HIV siano già stati segnalati prima di tale data a Kunming, questa scelta per il punto di partenza consente un migliore adattamento alla rapida crescita dell'infezione. tra i tossicodipendenti nel periodo 1995-1996.
- Poiché l'età della popolazione studiata è compresa tra 18 e 50 anni e poiché la mortalità è bassa in questa fascia di età per le persone non drogate, abbiamo mantenuto solo per il tasso di invecchiamento.
- Nella tabella 2, la popolazione per l'anno 1999 è probabilmente la cifra più affidabile poiché proviene da un censimento. Le stime per gli anni successivi (2000 e 2002) indicano che la popolazione cresce di circa 45.000 all'anno durante questo periodo. Otteniamo così al contrario la stima di 1,838 milioni per la popolazione totale nel 1994 e circa 0,92 milioni per i 18-50 anni se supponiamo che rappresentino circa il 50% della popolazione totale.
- Abbiamo preso come condizione iniziale

$$S(t = 0) = (63784, 11662, 711, 118, 215, 157, 645, 472, 92, 67, 361635, 440899, 27336, 4998, 2133, 354, 276, 202)$$

più un individuo appena infetto nel gruppo 5, quello dei tossicodipendenti a rischio che sono anche clienti. C'è una certa arbitrarietà in queste scelte (non dettagliamo come abbiamo scelto questi numeri), ma danno stime ragionevoli:

- una popolazione di età compresa tra 18 e 50 anni di 0,92 milioni,
 - circa il 20% degli uomini è cliente,
 - Il 70% dei clienti è a rischio,
 - le prostitute hanno circa 3 clienti a settimana,
 - Il 70% delle prostitute è a rischio,
 - gli uomini drogati rappresentano lo 0,9% della popolazione maschile
 - Il 25% dei tossicodipendenti è a rischio.
- Per il parametro $\bar{\alpha}$, il tasso di mortalità dei tossicodipendenti stimato di [18] è stato aggiunto al tasso di invecchiamento: alla fine di uno studio di quattro anni su 192 tossicodipendenti HIV-negativi, 18 erano deceduti. Definiamo δ^{drogue} , la mortalità annuale dei tossicodipendenti. Abbiamo quindi $1 - \exp(-4\delta^{\text{drogue}}) = 18/192$, pertanto $\delta^{\text{drogue}} \simeq 0,0246$ per anno. Finalmente $\bar{\alpha} = \alpha + \delta^{\text{drogue}}$.
- L'aspettativa di vita delle persone con AIDS viene da uno studio in un'altra parte dello Yunnan [53]. Questo stesso studio fornisce le probabilità di sopravvivenza dei tossicodipendenti sieropositivi in funzione del tempo trascorso dall'infezione. Per stimare la media e la varianza della legge gamma che rappresenta il periodo di incubazione dell'AIDS, definiamo
- $Z_I(t)$ la probabilità che un tossicodipendente sieropositivo sia vivo e senza AIDS al momento t se l'infezione si è verificata al momento $t = 0$.
 - $Z_R(t)$ la probabilità che un tossicodipendente sieropositivo sia vivo e affetto da AIDS al momento t se l'infezione si è verificata al momento $t = 0$.
- $Z_I(t)$ e $Z_R(t)$ sono soluzioni del sistema di equazioni differenziali

$$\frac{dZ_I}{dt} = -(\delta^{\text{drogue}} + \gamma(t)) Z_I(t), \quad \frac{dZ_R}{dt} = \gamma(t) Z_I(t) - \delta Z_R(t)$$

con le condizioni iniziali $Z_I(0) = 1$ e $Z_R(0) = 0$. Risolviamo questo sistema e usiamo la relazione tra $\gamma(t)$ e $T_I(t)$. Otteniamo

$$Z_I(t) = e^{-\delta^{\text{drogue}} t} \left(1 - \int_0^t T_I(x) dx \right), \quad Z_R(t) = \int_0^t T_I(x) e^{-\delta^{\text{drogue}} x} e^{-\delta(t-x)} dx.$$

È quindi relativamente facile calcolare numericamente la probabilità di sopravvivenza dei tossicodipendenti $Z_I(t) + Z_R(t)$ in funzione del tempo trascorso dall'infezione secondo questo modello. La migliore corrispondenza nel senso dei minimi quadrati ai dati in [53] dà $M_I = 12,6$ anni e $\sqrt{V_I} = 9,4$ anni (Figura 3). Con il metodo di [33, p. 113], una regione del 95% di fiducia per $(M_I, \sqrt{V_I})$ è un'area stretta all'interno del rettangolo $[9.9 \ 18.7] \times [5.8 \ 17.9]$. Queste stime non tengono conto degli intervalli di confidenza nei dati di [53], che usano il metodo Kaplan e Meier per la curva di sopravvivenza. Ricorda che la terapia antiretrovirale non era prontamente disponibile nello Yunnan durante il periodo di simulazione.

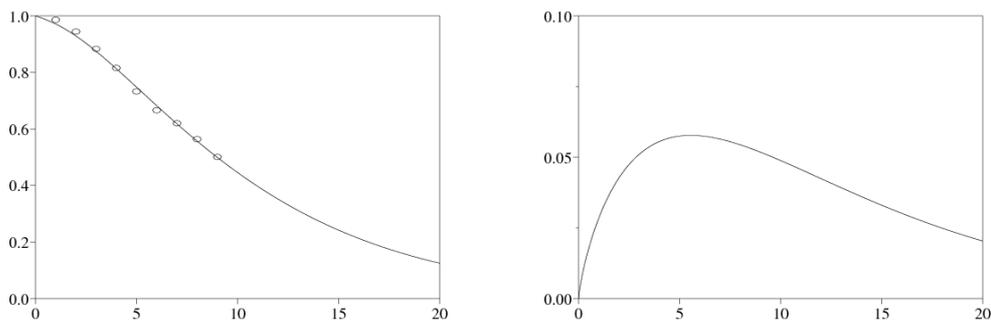


Figura 3. Sinistra: probabilità di sopravvivenza dei tossicodipendenti sieropositivi in funzione del tempo trascorso dall'infezione (linea continua: $Z_I(t) + Z_R(t)$ con la scelta ottimale per M_I e V_I . Cerchi: dati da [53]). A destra: legge sulla probabilità del periodo di incubazione per l'AIDS T_I .

- Studi comportamentali di *Horizon Market Research* e *Futures Group Europe* comprendono uomini e prostitute provenienti da diverse importanti città dello Yunnan. Si presume che non vi sia alcuna differenza comportamentale significativa tra le popolazioni di queste città, quindi le medie possono rappresentare la situazione a Kunming.
- Abbiamo scelto il parametro λ per avere un aumento della popolazione dai 18 ai 50 anni di 45.000 all'anno. L'aumento della popolazione totale è senza dubbio dovuto all'arrivo dei migranti dai 18 ai 50 anni dalle campagne (l'aumento naturale dovuto alle nascite è piccolo a causa della politica del figlio unico).
- Abbiamo scelto il parametro σ in modo che $N_{\text{hommes drogues}}/N_{\text{hommes}} \simeq 0,9\%$ alla fine del 2001, come indicato [21, tabella 136]. Abbiamo scelto il parametro $\hat{\sigma}$ avere un rapporto 3: 1 tra uomini drogati e donne drogati. Il numero totale risultante di tossicodipendenti è vicino alla stima di [39], ovvero 7000 persone che iniettano droghe a Kunming nel 2002. Abbiamo scelto il parametro τ in modo che $N_{\text{clients}}/N_{\text{hommes}} \simeq 21,4\%$ alla fine del 2001, come indicato nella tabella 149 del rapporto sugli uomini adulti.
- Abbiamo preso i parametri A e $1/\mu$ direttamente dalle relazioni [21, 22, tabelle 63 e 174]. Abbiamo scelto il parametro ε in modo che il numero medio di clienti per prostituta $A S_{\text{clients}}/S_{\text{prostitutes}}$ nel 2001 coincide con la stima nella tabella 78 del rapporto sulle prostitute. Di conseguenza, la stima del numero di prostitute nella simulazione, circa 20.000 alla fine del 2001, sembra ragionevole se confrontata con le vaghe stime fornite per altre città cinesi [54].
- Prendiamo per $p(t)$, $q(t)$ e $r(t)$ funzioni affini di t per la durata della simulazione. Per esempio, $p(t) = p(0)(1 - t/T) + p(T)t/T$. T è il tempo alla fine della simulazione, vale a dire alla fine del 2004. Abbiamo scelto i valori iniziale e finale per adeguare i dati: il 20,4% delle siringhe condivise nel 1994 [49], 32% nel 2003 [27], 46% dei clienti a rischio nel 2001 [22, tabella 181], 35% dei lavoratori del sesso a rischio nel 2001 [21, tabella 84]. $p(t)$, $q(t)$ e $r(t)$ rappresentano le percentuali di nuovi tossicodipendenti, nuovi clienti e nuovi lavoratori del sesso. Vi è quindi un divario tra i loro valori e le attuali percentuali tra tossicodipendenti, clienti e prostitute. Il cambiamento è più rapido tra le prostitute poiché lavorano solo pochi anni prima di essere sostituite. Per i tossicodipendenti, ci vuole più tempo e per i clienti ancora di più.
- Secondo [30], che ha studiato la trasmissione dell'HIV in un contesto simile, in particolare tra le prostitute e i loro clienti in Thailandia, la probabilità di trasmissione da donna a uomo durante il contatto sessuale può raggiungere il 6% a causa dell'alta prevalenza di altre infezioni a trasmissione sessuale tra le prostitute. Sebbene anche molte prostitute a Kunming abbiano tali infezioni, le nostre simulazioni numeriche tendono a mostrare che questa probabilità di trasmissione è troppo elevata. π_1 e π_2 sono stati quindi scelti per adeguare la prevalenza dell'HIV tra pazienti e prostitute, supponendo che la trasmissione da donna a uomo sia due volte inferiore rispetto a quella da uomo a donna.
- Abbiamo scelto il prodotto $B\pi$ per regolare la prevalenza dell'HIV tra i tossicodipendenti. Abbiamo scelto il parametro κ per avere circa la metà delle donne drogate che si prostituiscono.

La figura 4 è il risultato della simulazione del modello con i valori dei parametri come sopra; mostra il numero totale di persone che vivono con l'HIV e il numero totale di persone che vivono con l'AIDS. Molti casi non vengono identificati perché le persone temono la discriminazione in caso di test HIV positivo; è quindi difficile avere stime del numero totale di casi a Kunming. Sappiamo che nel settembre 2003 sono stati segnalati 13.948 casi di HIV e 841 casi di AIDS nello Yunnan [1] e che nel settembre 2004 questi numeri avevano raggiunto 17.390 e 1.118 [2]. Le stime per il numero totale di casi di HIV nel 2004 sono circa 100.000 per l'intera provincia [1]. Questa simulazione fornisce circa 4.200 persone con HIV o AIDS alla fine del 2004 nella città di Kunming tra le persone di età compresa tra 18 e 50 anni, che comprende la stragrande maggioranza delle infezioni. Poiché la popolazione dello Yunnan era di circa 43 milioni nel 2004 (42,88 milioni nel censimento del 2000), la prevalenza calcolata per l'intera popolazione di Kunming ($4200/2290000 \simeq 0,18\%$) è vicino a quello stimato per tutto lo Yunnan ($100000/43000000 \simeq 0,23\%$). Le aree vicino al confine con il Myanmar hanno più infezioni, mentre le aree rurali isolate ne hanno meno.

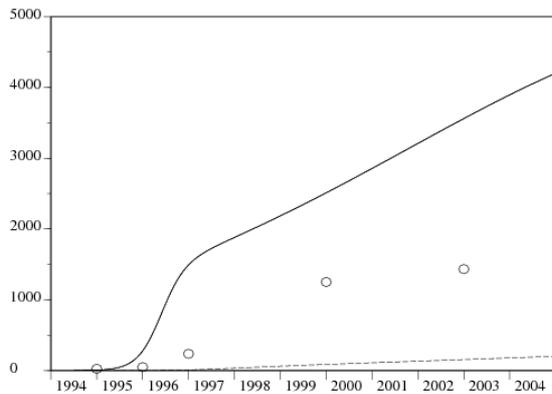


Figura 4. Numero totale di persone con HIV o AIDS (linea continua) e con AIDS (linea tratteggiata) in base alla simulazione. Casi segnalati dalla tabella 1 (cerchi).

La Figura 5 mostra la prevalenza dell'HIV tra tossicodipendenti, prostitute e clienti in base alla simulazione e mostra anche i dati corrispondenti nella Tabella 1.

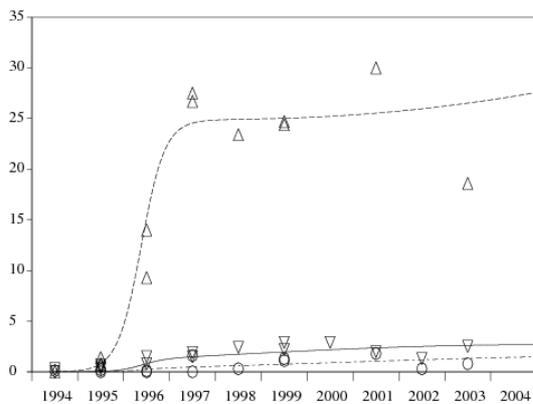


Figura 5. Prevalenza dell'HIV tra i tossicodipendenti [linea tratteggiata per simulazione e triangoli puntati verso l'alto per i dati nella Tabella 1], prostitute [linea continua e triangoli rivolti verso il basso] e clienti [linea mista e cerchi].

Come la maggior parte dei modelli epidemici, le curve sono abbastanza sensibili alle variazioni dei parametri. Questo sarebbe sicuramente un problema se volessimo fare previsioni per il futuro dell'epidemia, ma è più un vantaggio quando ci si adegua ai dati. Tuttavia, un'analisi di sensibilità dei parametri stimati è difficile perché nel modello sono coinvolti 19 parametri (Tabella 3).

Un altro motivo per non continuare la simulazione per fare previsioni è che sono state recentemente adottate alcune importanti misure a Kunming e Yunnan, che possono cambiare profondamente la trasmissione:

- il governo della provincia dello Yunnan ha deciso di promuovere attivamente i preservativi [1]. Alla fine del 2004 erano state installate 620 macchine che vendevano preservativi, in particolare in tutti gli hotel della città [2].
- è stato avviato un nuovo programma di riduzione del rischio (*China AIDS Info* , 2004), che potrebbe rivelarsi più epidemiologicamente più efficace dei progetti pilota su piccola scala e dei centri di riabilitazione;
- nel marzo 2005, l'ufficio di controllo dell'AIDS di Kunming ha emanato regolamenti che richiedono un test HIV ogni anno per chi lavora in un hotel, un bagno pubblico, un salone di bellezza, un night club e altri luoghi di intrattenimento in Kunming [3]. Le lavoratrici del sesso sieropositive non saranno più autorizzate a lavorare, quindi perderanno il lavoro o dovranno cambiare lavoro all'interno dello stesso stabilimento ma senza contatto sessuale con i clienti.

È impossibile prevedere quantitativamente come queste misure influenzeranno i parametri del modello. Si noti inoltre che, a differenza della Thailandia, finora non è stato fatto alcun tentativo di dissuadere i clienti dal visitare le prostitute.

7. Conclusione

Numeri R_0 , R_0^{drogue} e R_0^{sexe} sono stati definiti solo quando i parametri del modello sono costanti. Ma p , q ed r variano nella simulazione della sezione precedente. Tuttavia, utilizzando i parametri nella Tabella 3, lo otteniamo $R_0^{\text{drogue}} = B \pi \beta_0 \simeq 32$. Pertanto, il prodotto del tasso di cambio delle siringhe B e la probabilità di trasmissione della siringa π dovrebbero essere divisi per almeno 32 per fermare l'epidemia tra i tossicodipendenti. I programmi di scambio di siringhe possono ridurre B , mentre una campagna su come pulire le siringhe può ridurre π . Queste misure dovrebbero raggiungere $1 - 1/32 \simeq 97\%$ dei tossicodipendenti. Uno degli obiettivi fissati dal piano d'azione per la cessazione, la prevenzione e il controllo dell'HIV / AIDS (2001-2005) per la fine del 2005 era già che

"Il 95% della popolazione nei centri di trattamento farmacologico, nei centri di riabilitazione e nelle carceri ha conoscenze di base sulla prevenzione dell'HIV".

Anche se questo obiettivo è stato raggiunto in queste istituzioni, alcuni tossicodipendenti non passano attraverso queste istituzioni. Quindi raggiungere il 97% delle persone a rischio sembra abbastanza difficile.

Con i parametri della tabella 3, otteniamo anche quello $R_0^{\text{sexe}} \simeq 4,25\sqrt{qr}$. Abbiamo così $R_0^{\text{sexe}} < 1$ non appena la media geometrica dei comportamenti a rischio tra clienti e prostitute è tale $\sqrt{qr} < 23\%$. Ricorda che nel 2001 il 46% dei clienti e il 35% delle prostitute erano a rischio, quindi $\sqrt{0,46 \times 0,35} \simeq 40\%$. Pertanto, sarebbe sufficiente dividere i comportamenti a rischio per due per fermare l'epidemia sessuale.

Il ragionamento di cui sopra considera le due vie di trasmissione separatamente. Ci si potrebbe chiedere se questo è corretto poiché il modello accoppia i due canali. Scegliere ad esempio $q = r$ e fare variare B . Otteniamo la figura 6, che mostra le linee di livello di R_0 calcolato con le formule della Sezione 5. Invece di

mettere $q = r$ e B sugli assi, mettiamo R_0^{sexe} e R_0^{drogue} che sono proporzionali a loro.

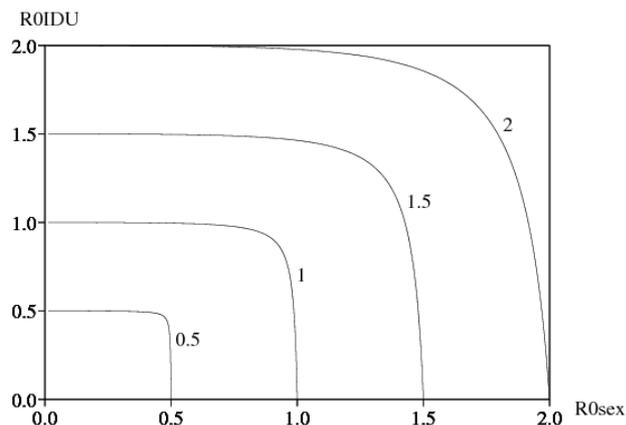


Figura 6. Linee di contorno R_0 nel diagramma con R_0^{sexe} sull'ascissa e R_0^{drogue} sull'ordinata.

Ciò che è notevole è che l'approssimazione $R_0 \simeq \max\{R_0^{\text{sexe}}, R_0^{\text{drogue}}\}$ sembra abbastanza buono, almeno vicino alla soglia $R_0 = 1$. Ciò in qualche modo giustifica la considerazione delle due vie di trasmissione separatamente quando si discute della soglia epidemica.

abbiamo $R_0^{\text{sexe}} \ll R_0^{\text{drogue}}$. Tra le nuove misure adottate a Kunming e Yunnan, quelle rivolte ai tossicodipendenti sono più urgenti di quelle rivolte alla trasmissione sessuale. Tuttavia, il gruppo coinvolto nella trasmissione sessuale (prostitute e loro clienti) è molto più grande del gruppo coinvolto nella trasmissione di droghe per iniezione. Inoltre, il modello non tiene conto della trasmissione sessuale non commerciale, che può coinvolgere un gruppo ancora più ampio ma che può essere ridotto se, ad esempio, i clienti e gli (ex) lavoratori del sesso usano anche i preservativi per le loro relazioni non commerciali. Una discussione precisa sull'efficacia delle diverse forme di prevenzione richiede maggiori informazioni sui costi. Questo non rientra nell'ambito di questo articolo.

Grazie

Parti di questo articolo sono state scritte mentre N. Bacaër ha visitato il Laboratorio di informatica, automazione e matematica applicata (LIAMA) a Pechino, e mentre X. Abdurahman ha visitato l'Istituto di ricerca per lo sviluppo di Bondy in Francia.

Riferimenti bibliografici

1. Agence Xinhua (23/02/2004). Yunnan declares last – ditch war against AIDS. http://news.xinhuanet.com/english/2004-02/23/content_1326621.htm
2. Agence Xinhua (01/12/2004). Yunnan province reports progress in HIV/AIDS prevention. <http://english.sina.com/china/1/2004/1201/121616.html>
3. Agence Xinhua (21/03/2005). Kunming conducts AIDS, venereal disease test in service sector. www.sina.com.
4. Anderson, R. M., G. F. Medley, R. M. May et A. M. Johnson (1986). A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 3, 229 – 263.
5. Bacaër, N. (2003). The asymptotic behavior of the McKendrick equation with immigration. *Math. Popul. Stud.* 10, 1 – 20.
6. Berman, A. et R. J. Plemmons (1994). *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphie.
7. Bignami – Van Assche, S. (2004). Estimates and projections of HIV/AIDS for Yunnan province, China. *Population Review* 43, No. 2, Section 1.
8. Brown, T. et W. Peerapatanapokin (2004). The Asian epidemic model : a process model for exploring HIV policy and programme alternatives in Asia. *Sex. Transm. Infect.* 80, i19 – i24.
9. Capasso, V., D. Morale, M. Di Somma, M. Villa, A. Nicolisi et F. Sicurello (1997). Multistage models of HIV transmission among injecting drug users via shared drug injection equipment, in O. Arino et al. (Eds), *Advances in Mathematical Population Dynamics – Molecules, Cells and Man*, World Scientific, Singapour, p. 511 – 527.
10. Castillo – Chavez, C., K. Cooke, W. Huang et S. A. Levin (1989a). On the role of long incubation periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) – part 1 : single population models. *J. Math. Biol.* 27, 373 – 398.
11. Castillo – Chavez, C., K. Cooke, W. Huang et S. A. Levin (1989b). On the role of long incubation periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) – part 2 : multiple group models, in C. Castillo – Chavez (Ed), *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*, Springer – Verlag, New York, p. 200 – 217.
12. Cheng, H., J. Zhang, J. Kou, Y. Zhang, X. Zhang, M. Jia, X. Bi, Y. Ma, Y. Liang, Z. Yang, S. Pan et X. An (1996). HIV infection tends to spread to whole Yunnan province. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 2, 54 – 57.
13. China AIDS Info (7 April 2004). Yunnan passes new AIDS policy, will provide clean needles to drug users. www.china-aids.org.
14. Cohen, J. (2004a). HIV/AIDS in China – Poised for takeoff? *Science* 304, 1430 – 1432.
15. Cohen, J. (2004b). HIV/AIDS in China – Changing course to break the HIV – heroin connection. *Science* 304, 1434 – 1435.
16. Cohen, J. (2004c). HIV/AIDS in Asia – Asia and Africa : on different trajectories? *Science* 304, 1932 – 1938.
17. Diekmann, O. et J. A. P. Heesterbeek (2000). *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. John Wiley & Sons, Chichester.
18. Duan, Y., X. Zheng et C. Zhen (1995). Investigation of mortality among HIV – infected intravenous drug users in Ruili region of Yunnan province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 16, 71 – 73.
19. Greenhalgh, D. et F. Lewis (2002). The general mixing of addicts and needles in a variable – infectivity needle – sharing environment. *J. Math. Biol.* 44, 561 – 598.
20. Hethcote, H. W. et H. R. Thieme (1985). Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations. *Math. Biosci.* 75, 205 – 227.
21. Horizon Market Research et Futures Group Europe (2002a). 2001 behavioural surveillance survey in Yunnan and Sichuan – adult male report. www.futuresgroup.com/Documents/2001BSSadulmale.pdf.
22. Horizon Market Research et Futures Group Europe (2002b). 2001 behavioural surveillance survey in Yunnan and Sichuan – sex worker report. www.futuresgroup.com/Documents/2001BSSsexworker.pdf.
23. Horn, R. A. et C. R. Johnson (1985). *Matrix Analysis*. Cambridge University Press, Cambridge.
24. Huang, W., K. L. Cooke et C. Castillo – Chavez (1992). Stability and bifurcation for a multiple – group model for the dynamics of HIV/AIDS transmission. *SIAM J. Appl. Math.* 52, 833 – 854.

25. Hyman, J. M. et E. A. Stanley (1988). Using mathematical models to understand the AIDS epidemic. *Math. Biosci.* 90, 415 – 473.
26. Iannelli, M., F. A. Milner, A. Pugliese et M. Gonzo (1997).
The HIV/AIDS epidemics among drug injectors : a study of contact structure through a mathematical model. *Math. Biosci.* 139, 25 – 58.
27. Ka, K. (2004). Voluntary counseling and testing among injecting drug users in Kunming city, Yunnan Province.
15th International AIDS Conference, Bangkok, résumé no. WePeC5999.
28. Kermack, W. O. et A. G. McKendrick (1933).
Contributions to the mathematical theory of epidemics – III. Further studies of the problem of endemicity.
Proc. Roy. Soc. London Ser. A 141, 94 – 122. *Bull. Math. Biol.* 53 (1991), 89 – 118.
29. Lu, L., M. Jia, X. Zhang, H. Luo, Y. Ma, L. Fu et J. Lu (2004).
Analysis for epidemic trend of acquired immunodeficiency syndrome in Yunnan Province of China. *Chin. J. Prev. Med.* 38, 309 – 312.
30. Mastro, T. D., G. A. Satten, T. Nopkesorn, S. Sangkharomya et I. M. Longini (1994).
Probability of female – to – male transmission of HIV – 1 in Thailand. *Lancet* 434, 204 – 207.
31. McCoy, C. B., S. Lai, L. R. Metsch, X. Wang, C. Li, M. Yang et L. Yulong (1997).
No pain no gain, establishing the Kunming, China, drug rehabilitation center. *Journal of Drug Issues* 27, 73 – 85.
32. Merli, M. G., S. Hertog, B. Wang et J. Li (2004). Modelling the course of the HIV/AIDS epidemic in China :
an application of a bio – behavioral macrosimulation model of the spread of HIV/AIDS.
Centre de Démographie et Écologie, manuscrit no. 2004 – 14, Université de Wisconsin – Madison.
33. Motulsky, H. J. et A. Christopoulos (2003).
Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting. GraphPad Software Inc., San Diego,
www.graphpad.com.
34. Monitoring the AIDS Pandemic Network (2004). AIDS in Asia : face the facts – a comprehensive analysis of the AIDS epidemics in Asia.
www.mapnetwork.org/docs/MAP_AIDSinAsia2004.pdf.
35. Bureau national des statistiques de Chine (1994 – 2003). China Population Statistics Yearbook. China Statistic Press, Pékin.
36. Office régional de l'OMS pour le Pacifique ouest et Ministère de la santé de la République populaire de Chine (2001).
Prevalence survey of sexually transmitted infections among female sex workers and truck drivers in China 1999 – 2000. www.wpro.who.int.
37. Pan, S., H. Cheng, J. Zhang, M. Jia, X. Bi, Y. Zhang, X. Zhang, J. An, Y. Ma, Z. Yang, Y. Liang et J. Kou (1997).
Survey of the current situation of the HIV infection epidemic in Yunnan province. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 3, 244 – 247.
38. Pugliese, A. (1992). Stationary solutions of a multigroup model for AIDS with distributed incubation and variable infectiousness,
in G. Da Prato (Ed), *Mathematical aspects of human diseases*, Giardini, Pise, p. 110 – 125.
39. Razak, M. H. (2002). Situation assessment of injection drug users in Yunnan province – People's Republic of China.
Futures Group Europe Report.
40. Thieme, H. et C. Castillo – Chavez (1989). On the role of variable infectivity in the dynamics of the human immunodeficiency virus epidemic,
in C. Castillo – Chavez (Ed), *Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology*, Springer – Verlag, New York, p. 157 – 177.
41. Thieme, H. et C. Castillo – Chavez (1993). How may infection – age – dependent infectivity affect the dynamics of HIV/AIDS?
SIAM J. Appl. Math. 53, 1447 – 1479.
42. Thieme, H. (2003). *Mathematics in Population Biology*. Princeton University Press, Princeton.
43. UN Theme Group on HIV/AIDS in China (2002). HIV/AIDS : China's Titanic Peril. www.youandaids.org/unfiles/chinastitanicperillast.pdf.
44. UN Theme Group on HIV/AIDS in China et State Council AIDS Working Committee Office (2004).
A Joint Assessment of HIV/AIDS Prevention, Treatment and Care in China. www.unchina.org/unaid/JAREng04.pdf.
45. Wang, S., L. Li, L. Zhang, Z. Ni et L. Yang (2001). Surveillance and analysis of HIV/AIDS in Kunming in 1999.
Guangxi Prev. Med. 7, 157 – 158.
46. Wang, S. (2004). Surveillance and control of HIV/AIDS in Kunming. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 10, 216 – 217.
47. Yu, H., X. An, M. Jia, S. Pan, Y. Ma, G. Zhang, H. Li, X. Zhang, Y. Zhang, Y. Liang, J. Li, J. Zhang et H. Cheng (2001).
Report on HIV/AIDS surveillance in Yunnan province in 1999. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 7, 74 – 76.
48. Yuan, J., G. Ionita, Y. Xu, T. Jiang, J. Li et J. Zhang (2002). The HIV/AIDS projection in Yunnan.
Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont. 8, 78 – 81.
49. Zhang, J., H. Cheng et S. Duan (1994). Survey of the current situation of the HIV infection epidemic in Yunnan province.
Chin. J. Epidemiol. 5, 259 – 262.
50. Zhang, J., H. Cheng, M. Jia et Y. Zhang (1999). Ten years of experience on AIDS control in Yunnan (1989 – 1998).
Chin. J. Epidemiol. 20, 377 – 380.
51. Zhang, X., Y. Ma, H. Yu, J. An, Y. Liang, G. Zhang, Z. Zhang, H. Li, W. Wang, S. Pan, Y. Zhang et M. Jia (2002).
Analysis on the surveillance result of HIV/AIDS in Yunnan in 2001. *Ji Bing Jian Ce* 17, 327 – 330.
52. Zhang, X., J. Lu, L. Fu, H. Luo et M. Jia (2004). Analysis on survey results of HIV/AIDS in Yunnan Province in 2003.
Ji Bing Jian Ce 19, 409 – 412.
53. Zheng, X., J. Zhang, X. Wang, S. Duan, S. Qu, Y. Duan et G. Zhang (2000).
The natural history of HIV infection among IDUs in Ruili, Yunnan province, China. *Chin. J. Epidemiol.* 21, 17 – 18.
54. Zhong, W. (2000). A close look at China's "sex industry". *Lianhe Zaobao*, Singapore, www.usembassy-china.org.cn/sandt/sex-industry.html.