

article de recherche

Ulas Hurdoganoglu*, Bilgen Kaymakamzade, Nazife Sultanoglu, Emrah Guler,
Evren Hincal et Kaya Suer

Évaluation de la dynamique de résistance des BLSE chez Isolats d'*Escherichia coli* par modélisation mathématique

<https://doi.org/10.1515/phys-2022-0054> reçu
le 22 février 2022 ; accepté le 24 mai 2022

Résumé : La résistance aux antibiotiques devient l'une des menaces pour la santé mondiale. Cette crise a été attribuée à la vente sans ordonnance et à la surutilisation d'antibiotiques, ce qui a permis aux bactéries d'acquérir la capacité de résister et de survivre même en présence d'agents antimicrobiens. *Escherichia coli* (*E. coli*) est l'une des principales bactéries gram-négatives qui sont les indicateurs représentatifs de la résistance aux antibiotiques.

L'un des mécanismes d'acquisition de la résistance aux antibiotiques est la capacité d'*E. coli* à obtenir la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Dans cette étude, les données du Near East University Hospital de 2016 à 2019 ont été utilisées pour étudier la dynamique des infections à *E. coli* productrices de BLSE (BLSE+) et non productrices de BLSE (BLSE-) à l'aide d'un modèle mathématique. Dans notre étude, le but était d'évaluer la distribution des infections causées par des souches résistantes d'*E. coli* au cours des années suivantes et d'augmenter le succès du traitement chez les patients infectés par *E. coli* en

réduire le problème de la résistance aux antibiotiques. En utilisant le modèle mathématique et les données des patients, les valeurs du nombre de reproduction de base (R_0) ont été calculées pour étudier la dynamique épidémiologique de la maladie. Le R_0 et R_0^+ valeurs pour les infections à *E. coli* BLSE- et BLSE+ ont été calculés, respectivement. Selon le modèle et les données utilisées dans l'étude, il a été calculé que R_0 être 1 266 403 et R_0^+ être 2 096 747. Depuis les valeurs de R_0 et R_0^+ étaient égaux ou supérieurs à 1, ceci suggère qu'actuellement les infections à *E. coli* BLSE- et BLSE+ sont à caractère épidémique pour Chypre.

De plus, lorsque des analyses de simulation ont été effectuées pour le modèle, il a été prédit qu'en 2042 les tendances d'infection à *E. coli* et BLSE+ s'égaliseront. Après 2042, les infections à BLSE- *E. coli* indiqueront un schéma décroissant tandis que les infections à BLSE+ *E. coli* augmenteront constamment.

Mots clés : *Escherichia coli*, modélisation mathématique, antibiotique, résistance, BLSE

*Auteur correspondant : Ulas Hurdoganoglu, Département de Medical Microbiology and Clinical Microbiology, Near East University, Near East Boulevard, Nicosie, 99138, Chypre, e-mail : ulas.hurdoganoglu@neu.edu.tr Bilgen Kaymakamzade, Evren Hincal : Department of Mathematics, Near East University, Faculty of Science et littérature, Nicosie, Chypre; Centre de recherche en mathématiques, Université du Proche-Orient, Nicosie, 99138, Chypre Nazife Sultanoglu : Département de microbiologie médicale et de microbiologie clinique, Université du Proche-Orient, Faculté de médecine, Nicosie, Chypre ; Institut de recherche DESAM, Université du Proche-Orient, Nicosie, 99138, Chypre Emrah Guler : Institut de recherche DESAM, Université du Proche-Orient, Nicosie, Chypre ; Département de nutrition et de diététique, Université du Proche-Orient, Faculté des sciences de la santé, Nicosie, 99138, Chypre Kaya Suer : Département des maladies infectieuses et de microbiologie clinique, Université du Proche-Orient, Faculté de médecine, Nicosie, 99138, Chypre ORCID : Emrah Guler 0000-0002-1635-0051 ; Kaya Suer 0000-0002- 2565-3425

1. Introduction

Les micro-organismes de la famille des Enterobacteriaceae sont le groupe de bactéries gram-négatives le plus fréquemment isolé à partir d'échantillons cliniques. Un exemple est *Escherichia coli* (*E. coli*), qui fait partie de la flore intestinale normale humaine mais peut également être la cause d'infections comme les infections des voies urinaires, le syndrome hémolytique et urémique, la pneumonie, la septicémie, la méningite, la diarrhée, etc. [1].

Au cours de la dernière décennie, les bactéries développant une résistance aux antibiotiques disponibles sont devenues une menace mondiale dans le monde entier. L'une des principales raisons à cela est l'utilisation inappropriée et en vente libre d'antibiotiques. Le développement de la résistance des bactéries gram-négatives aux antibiotiques bêta-lactamines est dû à l'utilisation généralisée et inappropriée des nouveaux antibiotiques bêta-lactamines. Les bactéries acquièrent une résistance en acquérant la propriété de produire l'enzyme bêta-lactamase.

les enzymes détruisent l'effet antibactérien en rompant les liaisons amide dans le cycle bêta-lactamine des antibiotiques bêta-lactamines [2,3].

L'un des mécanismes de résistance les plus importants contre les antibiotiques du groupe des bêta-lactamines est la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Les isolats d'entérobactéries productrices de BLSE sont des agents pathogènes humains courants qui posent de sérieux problèmes de santé individuelle et publique [4]. Les infections provenant de souches d'E. coli productrices de BLSE peuvent entraîner une hospitalisation à long terme, des coûts de traitement élevés et des taux de mortalité élevés [5,6].

Le premier choix d'agent antibactérien dans le traitement des infections bactériennes gram-négatives productrices de BLSE est le groupe d'antibiotiques carbapénèmes. Semblable à l'antibiotique du groupe des bêta-lactamines, le développement d'une résistance dans le groupe des carbapénèmes est fréquemment observé en raison de l'utilisation généralisée et inappropriée des carbapénèmes [7]. Les isolats d'entérobactéries résistants aux carbapénèmes peuvent également être résistants

à de nombreux autres antibiotiques et sont considérés comme des pathogènes virulents. Par conséquent, des mesures sérieuses doivent être prises pour empêcher la propagation de ces micro-organismes [8].

La répartition des micro-organismes responsables de maladies infectieuses et leur résistance aux antibiotiques ont changé au fil des années. Pour cette raison, les changements dans le micro-organisme responsable et le statut de résistance aux antibiotiques doivent être surveillés en permanence par chaque laboratoire pour guider l'application d'un traitement empirique [9].

La modélisation mathématique est souvent utilisée pour analyser la dynamique des maladies infectieuses telles que la grippe, les infections infantiles, le VIH ou les infections à transmission vectorielle. Il a été une technique largement utilisée ces dernières années pour la génération de politiques de santé ainsi que pour soutenir le développement de stratégies de contrôle des maladies infectieuses [10,11]. En outre, des simulations appliquées dans un modèle mathématique sont utilisées pour prévoir la propagation épidémique en cours au sein de la population étudiée [12]. De plus, avec l'émergence de la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), de nombreuses études ont utilisé avec succès la modélisation mathématique pour contrôler et développer des politiques de santé nationales [12,13]. Les modèles mathématiques appliqués visent généralement à prédire les taux de récurrence, de propagation et de mortalité de la maladie et à expliquer leurs causes [14,15].

Dans cette étude, des échantillons de culture de patients admis à l'hôpital de l'Université du Proche-Orient (NEU) entre 2016 et 2019 ont été évalués. Une mathématique modèle a été créé avec les données déterminées et obtenues rétrospectivement. Le modèle mathématique utilisé dans cette étude est le modèle de type S(I) tlt, où S(I) tlt représente les personnes susceptibles d'être infectées au moment t et I t() représente les personnes infectées qui peuvent propager la maladie [16].

La quantité seuil très importante du modèle mathématique est le nombre de reproduction de base noté

comme R_0 qui est une métrique épidémiologique utilisée pour analyser la dynamique des maladies infectieuses. Le R_0 est généralement rapporté sous la forme d'une valeur numérique unique et l'ampleur de la valeur R_0 est indicative de la taille potentielle d'une épidémie ou d'une épidémie au sein de la population étudiée. Les interprétations de la valeur R_0 sont faites comme suit : si la valeur est égale ou supérieure à 1, une épidémie devrait se poursuivre. D'autre part, si la valeur R_0 est inférieure à 1, une épidémie devrait se terminer [17,18].

Le modèle mathématique de type SI créé dans le cadre de cette étude visait à analyser les schémas de résistance aux antibiotiques des infections à E. coli et le taux de rencontre d'infections à E. coli non BLSE et productrices de BLSE. Cette étude vise également à révéler les taux d'émergence des souches d'E. coli chez les patients à partir des données cumulées des patients visitant l'hôpital NEU de 2016 à 2019.

Avant de commencer cette étude, les recherches liées à la modélisation mathématique dans la littérature ont été examinées. On a vu que des modèles mathématiques sont utilisés dans l'ana

lyse de la dynamique du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [11], dans différents domaines à de multiples fins lors de la pandémie de COVID-19 [19], dans le suivi des infections parasitaires comme l'ankylostomose [20], dans la modélisation de l'épidémie de rougeole [21], et dans des études liées à l'investigation de la dynamique tumorale immunologique chez les patients cancéreux [22]. De plus, cette étude était ciblée car il n'y a presque pas d'études de modélisation sur les bactéries et la résistance aux antibiotiques. L'absence d'études de modélisation sur E. coli et les modèles de résistance aux antibiotiques dans le nord de Chypre est l'une des principales raisons de la planification de cette étude.

Il existe très peu d'articles dans la littérature sur le suivi ou la prédiction des bactéries qui causent des maladies courantes et les modèles de résistance qu'elles développent avec la modélisation mathématique. Notre article est particulièrement important pour suivre les infections à E. coli en prenant des précautions en surveillant les souches résistantes, et donc en réduisant les taux de mortalité et de morbidité. Les principaux objectifs de cette étude étaient de : (i) souligner le mauvais usage des antibiotiques, qui est la principale cause du développement de résistances chez les bactéries, (ii) évaluer le statut des souches d'E. coli productrices de BLSE dans le futur, (iii) formuler des hypothèses en discutant du problème croissant des antibiotiques, et (iv) estimer les moyens de lutter contre ces problèmes et d'augmenter les taux de réussite dans le traitement des patients infectés par E. coli.

La suite de l'article se déroule comme suit. Dans la section 2, la collecte de données sur E. coli et les modèles appliqués sont décrits. Dans la section 3, les valeurs du modèle en simulation numérique et en analyse de sensibilité de la dynamique des souches résistantes d'E. coli sont expliquées à la lumière des

données obtenues à la suite de la modélisation. Dans les dernières sections, une discussion des résultats et des remarques finales sont présentées.

2 Procédures expérimentales

2.1 Collecte de données

Les souches d'E. coli détectées chez les patients qui ont visité l'hôpital NEU entre 2016 et 2019 ont été extraites du système de données Nucleus de l'hôpital avec leurs paramètres prédéterminés associés. Ces paramètres comprenaient l'âge, le sexe et les échantillons de culture (urine, sang, aspiration, etc.). De plus, les paramètres incluaient les services d'où provenaient ces échantillons tels que la médecine interne, les soins intensifs, etc. De plus, les souches d'E. coli productrices de BLSE sont désignées par BLSE+ et les souches de E. coli non productrices de BLSE par BLSE-.

2.2 Identification des souches et tests de sensibilité aux antimicrobiens

Les échantillons prélevés dans les services concernés et les polycliniques de l'hôpital NEU pendant la période d'étude ont été livrés au laboratoire de microbiologie. Les échantillons livrés ont été cultivés sur de la gélose au sang et de la gélose à l'éosine et au bleu de méthyle (EMB). Ces milieux ont été conservés dans un incubateur à 35 °C pendant 24 à 48 h selon l'état de croissance.

Pour les échantillons présentant une croissance bactérienne gram-négative, des suspensions bactériennes McFarland dans la plage de 0,50 à 0,63 MFU ont été préparées sur la base des recommandations du fabricant. Ces suspensions préparées ont été chargées dans le dispositif Biomerieux VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Inc. Durham, USA) pour l'identification des espèces bactériennes et l'analyse des tests de sensibilité aux antimicrobiens. Des cartes VITEK® 2 GN (bioMérieux, Inc. Durham, USA) ont été utilisées pour identifier les espèces bactériennes à Gram négatif. La résistance antimicrobienne des bactéries détectées a été déterminée par le type d'échantillon (urine, crachat, etc.) en utilisant VITEK® 2 AST-N327 (bioMérieux, Inc. Durham, USA), VITEK® 2 AST-N325 (bioMérieux, Inc.

Durham, États-Unis) et VITEK® 2 AST-N326 (bioMérieux, Inc. Durham, États-Unis).

2.3 Application des données obtenues au modèle mathématique

L'étude a utilisé un modèle mathématique de type SI. Les nombres de reproduction de base pour les infections à E. coli non productrices de BLSE et de BLSE ont été calculés et représentés

comme R_0^{E+} et R_0^{E-} , respectivement. Les valeurs R_0 ont été calculées à l'aide de la méthode matricielle de nouvelle génération. De plus, des analyses de sensibilité locales et globales ont été effectuées pour illustrer l'impact de chaque paramètre sur la valeur R_0 dans le modèle mathématique.

Dans le modèle construit, les populations au sein de l'hôpital ont été regroupées en trois manières mutuellement exclusives : Les $S(t)$, infectés par BLSE+ E. coli nommés $E^+(t)$, et infecté par BLSE- E. coli nommé $E^-(t)$. On a supposé que les individus entraient dans l'une de ces classes avec

la variable constante Λ lors de leur première entrée à l'hôpital.

Cependant, pour l'étude, le modèle a été poursuivi uniquement avec des individus E. coli BLSE+.

Dans le modèle créé, le taux d'admission à l'hôpital avec E. coli BLSE infecté était appelé m_1 et les personnes infectées par E. coli BLSE+ était m_2 .

De plus, la sortie de l'hôpital par décès de l'individu était exprimée en μ ou la sortie de l'hôpital en d . La classe sensible peut être infectée par E. coli BLSE- (δ_1) ou E. coli BLSE+ (δ_2). Le taux de récupération de BLSE- était β_1 et le taux de récupération de BLSE+ était donné par β_2 . Le taux de transmission des E. coli BLSE- aux E. coli BLSE+ est de β_3 . Avec ces hypothèses, le modèle est donné par le système d'équations différentielles en (1), où les définitions et les valeurs de chaque paramètre sont données dans le tableau 1.

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \tau_1 m_1 \delta_1 S - \tau_2 m_2 \delta_2 S - \alpha K - \mu S - \beta_1 E^- S - \beta_2 E^+ S - \beta_3 E^- E^+ S, \\ \frac{dE^-}{dt} &= (\tau_1 m_1 \delta_1 S - \beta_1 E^- S - \mu E^- - \alpha K) - \beta_3 E^- E^+, \\ \frac{dE^+}{dt} &= (\tau_2 m_2 \delta_2 S - \beta_2 E^+ S - \mu E^+ - \alpha K) + \beta_3 E^- E^+, \\ \frac{dK}{dt} &= \alpha (E^- + E^+) - \gamma K, \\ \frac{dJ}{dt} &= \rho E^+ - \gamma J. \end{aligned} \quad (1)$$

Les options de traitement les plus souvent utilisées pour les E. coli BLSE+ indiquées comme $E^+(t)$ dans le modèle étaient indiquées comme K (carbapénèmes) et T (pipéracilline-tazobactam). Dans cette étude, le modèle utilisé dans [23] a été étendu en ajoutant deux classes de traitement K et T. Le modèle construit peut être visualisé sur la figure 1.

Tableau 1 : Descriptions et valeurs des paramètres dans le modèle mathématique

Paramètres	Descriptions	Valeurs
S	Sensible à E. coli BLSE	17 579
E-	négatif E. coli BLSE positif	1 279
Mi+	E. coli Carbapénèmes	601
K	Pipéracilline-	518
J	tazobactam Le nombre	472
Λ	d'hospitalisations La fraction de patients	67.064
m1	admis avec BLSE- La fraction de patients admis avec	0,5099
m2	BLSE+ La probabilité qu'une personne prenne le	0,0239
c	médicament 1 et soit résistante au médicament Le taux de transmission d'un patient	0,7
δ1	prédisposé infecté par BLSE- Le taux de transmission d' E . traité avec K	0,00000045
δ2		0,00000052
β1		0,007819
β2		000655
k		0.000861897
p	Taux d'individus pouvant être traités avec T	0.000078536
β3	Taux de transmission de BLSE- vers BLSE+	0,00218
μ	Mort naturelle	0,0002

On suppose que la personne atteinte de BLSE+ peut être traités avec K (carbapénèmes) et T (pipéracilline-tazo bactam) avec le taux de k et t, respectivement. Avec ces hypothèses, l'équation différentielle nouvellement créée en (2) a été utilisée pour le modèle, avec les paramètres présentés dans le tableau 1 [24].

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - (\delta_1 E^- + \delta_2 E^+ + \mu S) - \beta_1 E^- S - \beta_2 E^+ S \\ \frac{dE^-}{dt} &= (\tau m_1 \delta_1 E^- S + \beta_1 E^- S) - (1 + \beta_3) E^- E^+ - \mu E^- \\ \frac{dE^+}{dt} &= (\tau m_2 \delta_2 E^+ S + \beta_2 E^+ S) - (1 + \beta_3) E^- E^+ - \mu E^+ \\ \frac{dK}{dt} &= p E^- K - \mu K \\ \frac{dJ}{dt} &= t E^- J - \mu J \end{aligned} \tag{2}$$

2.4 Stabilité de l'équilibre sans maladie (DFE) point et rapport de reproduction de base

Avec l'égalisation à zéro de chaque équation du système (2) et avec l'hypothèse $m_1 = m_2 = 0$, le DFE était obtenu comme $E_0 = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0)$. En utilisant la méthode matricielle de nouvelle génération, $R_0^{E^-}$ et $R_0^{E^+}$ les valeurs ont été calculées comme suit :

$$F = \frac{\delta_1 \Lambda}{\mu} \frac{1}{1 - \beta_3} \frac{1}{\beta_1}, \quad V = \frac{c \beta_1 E^- + c \beta_2 E^+}{(1 - \beta_3) \beta_1 E^- + (1 - \beta_3) \beta_2 E^+}$$
$$F = \frac{\delta_1 \Lambda}{\mu} \frac{1}{1 - \beta_3} \frac{1}{\beta_1}, \quad V = \frac{c \beta_1 (1 + \beta_3) + c \beta_2 \mu}{(1 - \beta_3) \beta_1 + (1 - \beta_3) \beta_2 \mu}$$
$$f_v^{-1} = \frac{S \delta_1}{c \beta_1 (1 + \beta_3) + c \beta_2 \mu} \frac{0}{S \delta_2 (1 - \beta_3)} \frac{S \delta_2}{1 + \beta_3 + \beta_2 \mu}$$

Alors, $\frac{\Lambda \delta_1}{\mu c \beta_1 (1 + \beta_3)}$ et $\frac{\Lambda \delta_2}{\mu c \beta_2 (1 + \beta_3)}$ sont les dominants propres de f_v^{-1} . Par conséquent, les nombres de reproduction de base sont donnés comme suit :

$$R_{0,E^-} = \frac{\delta_1 \Lambda_1}{\mu c \beta_1 \beta_1 (1 + \beta_3)}, \tag{3}$$
$$R_{0,E^+} = \frac{\delta_2 \Lambda_2}{\mu c \beta_2 \beta_2 (1 + \beta_3)}. \tag{4}$$

Ensuite, les paramètres représentés dans le tableau 1 ont été intégrés dans des équations. (3) et (4) et les valeurs ci-dessous de R_{0,E^-} et R_{0,E^+} ont été obtenues :

$R_{0,E^-} = 1\,266\,403,$

$R_{0,E^+} = 2\,096\,747.$

Théorème 1. Pour le modèle (2), l'équilibre sans maladie était localement asymptotiquement stable lorsque $R_{0,E^-} < 1$ et $R_{0,E^+} < 1$.

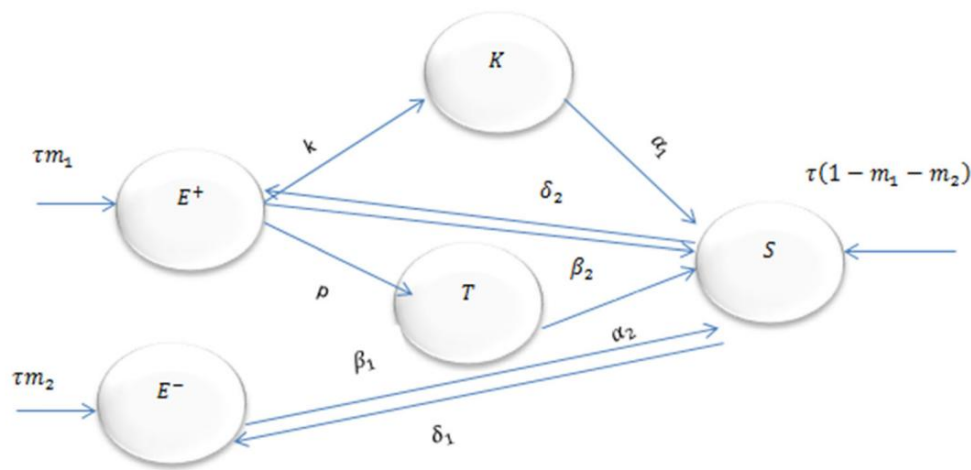


Figure 1 : L'organigramme représentant les compartiments et leur interaction avec les souches d'E. coli BLSE+ et BLSE- au sein du modèle.

Preuve. La matrice jacobienne au point DFE du modèle (2) : □

$$J = \begin{pmatrix} \tau m_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \tau m_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \kappa & \rho & 0 & 0 \\ 0 & \beta_1 & \beta_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 & -\alpha_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E^+ \\ E^- \\ K \\ T \\ S \end{pmatrix}$$

Les valeurs propres de la matrice jacobienne
() $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = 0$, $\lambda_3 = 0$, $\lambda_4 = 0$, $\lambda_5 = -\alpha_1 - \alpha_2$

$$\mu, 2, 20, 2 - \dots \lambda \delta S \beta k p$$

$$\lambda \mu d 3 = - + (),$$

$$\lambda \alpha 4 1 ,$$

$$\lambda 5 = - \alpha 2 .$$

Le $\lambda_{3,4}$ et λ_5 étaient toujours inférieurs à zéro et λ_1 était inférieur à zéro lorsque $R_{0,1}$ était inférieur à zéro et λ_2 était inférieur à zéro lorsque $R_{0,2}$ était inférieur à zéro. Par conséquent, DFE était localement asymptotiquement stable lorsque $R_{0,1}$ et $R_{0,2}$ étaient inférieurs à zéro.

Analyse de sensibilité de R_0

Des analyses de sensibilité locales ont été appliquées afin de mettre en évidence la sensibilité de certains paramètres clés associés à la valeur de R_0 dans le modèle.

Ceci a été réalisé pour analyser la sensibilité de R_0 par rapport aux paramètres importants utilisés tout au long du modèle. Le calcul de l'expression de R_0 a été effectué en utilisant la technique des matrices de nouvelle génération et il est noté

$$R_{0,E^+} = \frac{\delta \Lambda_1}{\mu c \beta_1 \tau(t)} \quad , \quad R_{0,E^-} = \frac{\Lambda \delta_2}{(\mu c \beta_2 \tau(t))}$$

Ensuite, le calcul de la sensibilité locale normalisée a été effectué ce qui indique que R_0 est proportionnel aux paramètres en rapport avec le modèle.

En utilisant les indices R_0 , $\gamma = \{\mu, c, \beta_1, \beta_2, \delta_1, \delta_2, \tau(t), \kappa, \rho, \alpha_1, \alpha_2\}$, R_0 , la sensibilité locale normalisée a été définie comme indiqué ci-dessous :

$$\Omega_{\gamma}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \gamma} \frac{\gamma}{R_0} \quad (5)$$

En utilisant la définition (5) ci-dessus, le modèle a été calculé par les indices suivants pour la sortie R_0 concernant chaque paramètre présenté dans $\mu c \beta_1 \tau(t)$ et $\mu c \beta_2 \tau(t)$

$$\Omega_{\Lambda}^{R_{0,BLSE}} = \frac{\delta_1}{1 + \dots} \frac{1 + \dots}{\delta \Lambda_1} = 1, \quad (6)$$

$$\Omega_{\delta_1}^{R_{0,BLSE}} = \frac{\Lambda}{\mu c \beta_1 \tau(t)} \frac{\mu c \beta_1 \tau(t)}{\Lambda \delta_1} = 1, \quad (7)$$

$$\begin{aligned} R_{0,BLSE} &= \frac{-\mu c \beta_1 \tau(t) \delta_1}{2} \frac{1 + \dots}{1 + \dots} \frac{1 + \dots}{\delta \Lambda_1} \\ &\times \frac{\mu c \beta_2 \tau(t)}{\delta \Lambda_1} \\ &= \frac{1 - \mu c \beta_2 \tau(t)}{c \beta_1 (1 + \dots) c \beta_2 \mu} \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} R_{0,BLSE} &= \frac{-\Lambda [\delta \beta_1 \beta_2]}{\mu c \beta_1 \tau(t)} \frac{\mu c \beta_2 \tau(t)}{\delta \Lambda_1} \\ &= \frac{[\delta \beta_1 \beta_2]}{c \beta_1 (1 + \dots) c \beta_2 \mu} \end{aligned} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \Omega_{\beta_1}^{R_0, BLSE-} &= \frac{\delta_1 \delta_2}{\mu c \beta_1 \beta_2 \delta_1 \delta_2} \times \frac{\mu \beta_1 \delta_1}{\delta_1 \delta_2} \\ &= \frac{\delta_1}{c \beta_1 (1 + \alpha) \beta_2}, \\ \Omega_{\beta_3}^{R_0, BLSE-} &= \frac{\delta_1 \delta_2}{\mu c \beta_1 \beta_2 \delta_1 \delta_2} \times \frac{\mu \beta_1 \delta_1}{\delta_1 \delta_2} \\ &= \frac{\delta_1}{c \beta_1 (1 + \alpha) \beta_2}, \\ \Omega_{\Lambda}^{R_0, BLSE+} &= \frac{\delta_2}{\Lambda \delta_2} \times \frac{\mu \beta_1 \delta_1}{\mu \beta_1 \delta_1} = 1, \\ \Omega_{\delta_2}^{R_0, BLSE+} &= \frac{\Lambda}{\delta_2} \times \frac{\mu \beta_1 \delta_1}{\Lambda \delta_2} = 1, \\ \Omega_{\mu}^{R_0, BLSE+} &= \frac{2 \Lambda \delta_2}{\mu \beta_1 \delta_1} \times \frac{\mu \beta_1 \delta_1}{\mu \beta_1 \delta_1} = 2, \\ \Omega_{\beta_2}^{R_0, BLSE+} &= \frac{\delta_2}{\mu \beta_1 \delta_1} \times \frac{\mu \beta_1 \delta_1}{\mu \beta_1 \delta_1} = \delta_2, \\ \Omega_k^{R_0, BLSE+} &= \frac{\delta_2}{\mu \beta_1 \delta_1} \times \frac{\mu \beta_1 \delta_1}{\mu \beta_1 \delta_1} = \delta_2, \\ \Omega_p^{R_0, BLSE+} &= \frac{\delta_2}{\mu \beta_1 \delta_1} \times \frac{\mu \beta_1 \delta_1}{\mu \beta_1 \delta_1} = \delta_2. \end{aligned}$$

(dix)

(11)

(12)

(13)

(14)

(15)

(16)

(17)

Tableau 2 : Analyse de sensibilité de R0 au modèle conçu

Sensibilité	Valeurs de sensibilité
$\Omega_{\Lambda}^{R_0, BLSE-}$	1
$\Omega_{\delta_1}^{R_0, BLSE-}$	1
$\Omega_c^{R_0, BLSE-}$	-0,9599
$\Omega_{\beta_1}^{R_0, BLSE-}$	-0,98545
$\Omega_{\beta_3}^{R_0, BLSE-}$	-0,01095
$\Omega_{\mu}^{R_0, BLSE-}$	-1,0036
$\Omega_{\Lambda}^{R_0, BLSE+}$	1
$\Omega_{\delta_2}^{R_0, BLSE+}$	1
$\Omega_{\beta_2}^{R_0, BLSE+}$	-0,87212
$\Omega_{\mu}^{R_0, BLSE+}$	-0,87745
$\Omega_k^{R_0, BLSE+}$	-0,09817
$\Omega_p^{R_0, BLSE+}$	-0,01046

dans le modèle, la valeur R0 a diminué. Pour l'analyse BLSE+ E. coli, lorsque les paramètres Λ et δ_2 augmentaient de 10 %, la valeur R0 augmentait également. Alors que, lorsque les paramètres β , μ , k et t ont été augmentés de 10 %, la valeur R0 a diminué.

De plus, la dynamique du nombre de patients diagnostiqués E. coli BLSE+ et BLSE- avec leurs années correspondantes a été étudiée. La figure 2 indique la répartition des patients BLSE+ et BLSE- selon les années simulées avec les paramètres utilisés dans le modèle.

Avec les données actuelles, le nombre d'infections à E. coli non BLSE (BLSE- E. coli) recueillies à l'hôpital NEU pour la période d'étude (2016-2019) était plus élevé que celui des infections à E. coli productrices de BLSE (BLSE+) . Pour les prévisions futures, la simulation du modèle mathématique a indiqué que les infections à BLSE+ à E. coli augmenteront régulièrement. Selon les données, le nombre d'infections à E. coli BLSE+ et BLSE- deviendra égal à la 23e année. Après la 23e année, les infections à E. coli BLSE+ commenceront à augmenter avec un schéma croissant par rapport aux E. coli BLSE- .

3. Résultats

Dans ce modèle, les patients qui ont été diagnostiqués de 2016 à 2019 uniquement avec des souches d'E. coli ont été utilisés pour étudier les infections à E. coli et estimer les simulations sur l'antibiotique analyse de la résistance. Sur la base des données collectées, une analyse de sensibilité a été appliquée à chacun des paramètres indiqués dans le tableau 1 du modèle. Les paramètres du tableau 1 ont été intégrés dans les équations. (6–17) et l'analyse de sensibilité pour chaque paramètre de R0 est représentée dans le tableau 2.

Pour les BLSE- E. coli, l'augmentation des paramètres Λ et δ_1 à 10 % augmente également le R0 de 10 %. Par contre, en augmentant les paramètres c , β_1 , β_2 et μ à 10%

3.1 Analyse de sensibilité de R0 dans le modèle pour les patients BLSE+ E. coli

À partir de là, le reste de l'étude a mis l'accent sur l'analyse de l'infection BLSE+ E. coli. Cinq paramètres : k , p , Λ , δ_2 et β_2 utilisés dans le modèle ont encore été augmentés de 10 % pour étudier l'effet sur la valeur R0 de l'infection à E. coli BLSE+, appelée analyse de sensibilité.

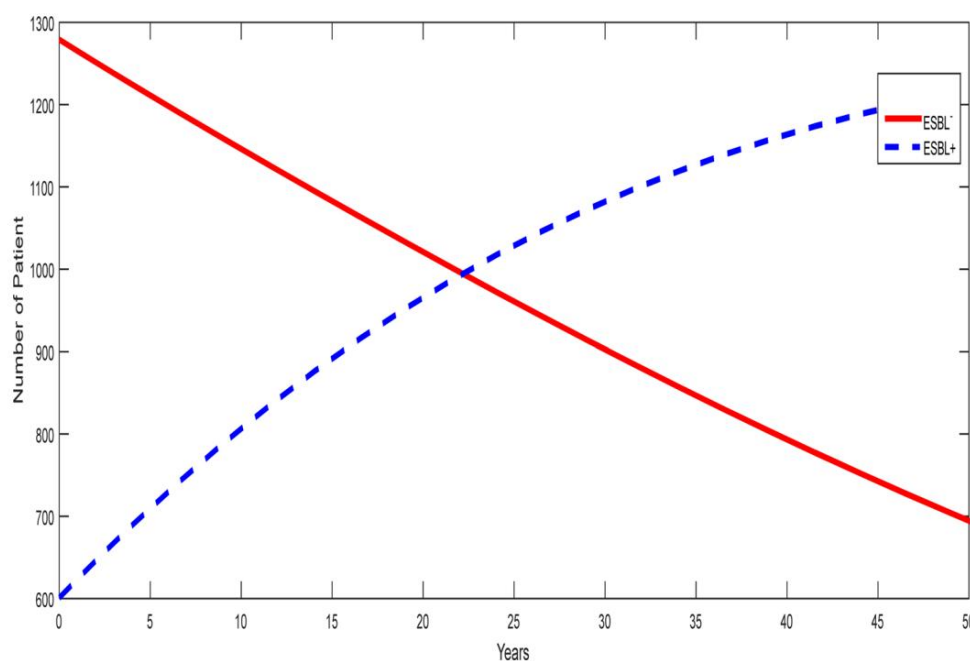


Figure 2 : Dynamique des infections à E. coli BLSE+ et BLSE- .

Le paramètre k représente le traitement à la carbapénémase. La figure 3a représente les données d'origine et la figure 3b représente l'augmentation de 10 % du traitement à la carbapénémase par rapport aux données d'origine. De cette façon, la sensibilité du modèle pourrait être analysée. Selon notre application, lorsque k est augmenté dans le modèle, le nombre de patients BLSE+ diminue.

Le paramètre t représente le traitement antibiotique pipéracilline-tazobactam dans le modèle. La figure 4a représente le schéma original de t appliqué aux données collectées et la figure 4b représente l'augmentation de 10 % du traitement antibiotique pipéracilline-tazo bactam par rapport aux données d'origine. Lorsque t a été augmenté de 10 %, le patient BLSE+ a indiqué un schéma décroissant.

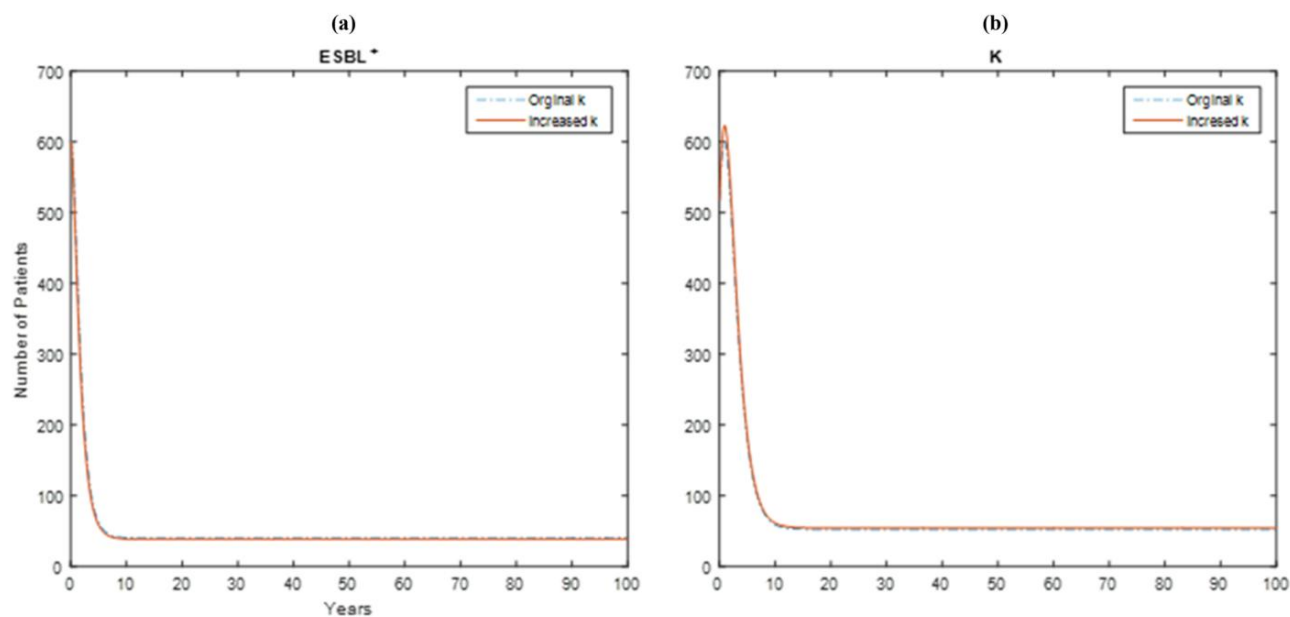


Figure 3 : Impact de la variation de k sur le nombre d'infectiosité des patients BLSE+ E. coli.

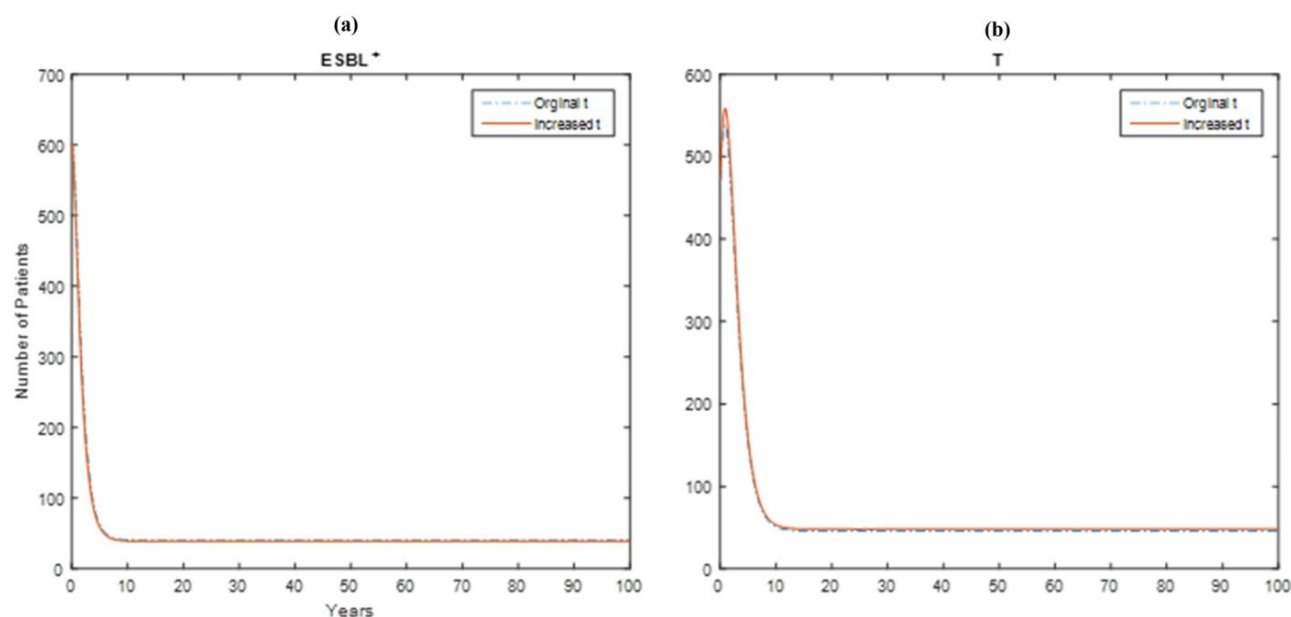


Figure 4 : Impact de la variation de p sur le nombre d'infectiosité des patients BLSE+ E. coli.

Le paramètre Λ est le nombre total d'admissions à l'hôpital NEU au cours de la période étudiée de janvier 2016 à décembre 2019 dans le modèle. Les données d'origine sont représentées sur la figure 5a ; lorsque Λ est augmenté de 10 %, le nombre d'admissions à l'hôpital augmente, le nombre de patients BLSE+ traités à la fois par k (traitement à la carbapénémase) et t (traitement à la pipéracilline-tazobactam) augmente également comme indiqué sur les figures 5b et c, respectivement.

Le paramètre δ_2 est le taux de transmission des sensibles aux E. coli BLSE+ comme le montre la figure 6a. Lorsque δ_2 est augmenté de 10 %, le nombre de patients E. coli BLSE+

traités avec k (traitement à la carbapénémase) et t (traitement à la pipéracilline-tazobactam) augmenteront également comme indiqué dans les figures 6b et c, respectivement.

Dans le modèle β_2 est le taux de transmission d'ESBL+ E. coli à la classe sensible comme le montre la figure 7a. Par conséquent, lorsque β_2 est augmenté de 10 %, les patients BLSE+ E. coli traités avec k (traitement à la carbapénémase) et t (traitement à la pipéracilline-tazobactam) indiqueront un schéma décroissant, comme le montrent les figures 7b et c, respectivement.

Dans le modèle, μ est le taux de mortalité naturelle, tout décès qui n'est pas lié aux infections à E. coli BLSE+ ou BLSE-. Dans

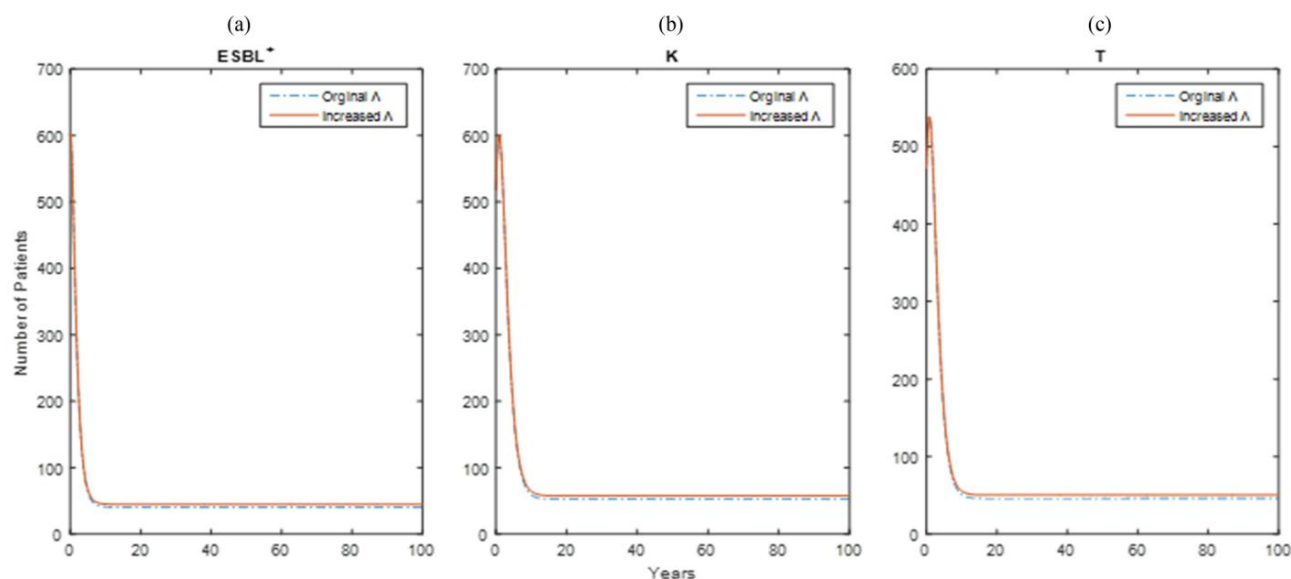


Figure 5 : Impact de la variation de Λ sur le nombre d'infectiosité des patients BLSE+ E. coli.

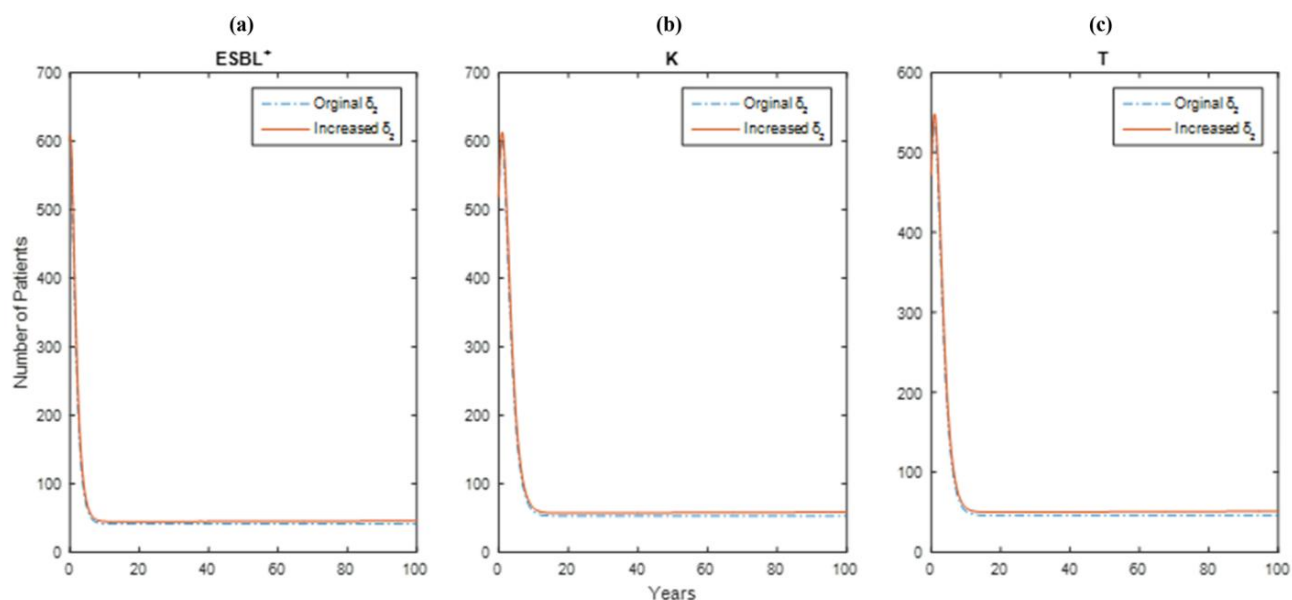


Figure 6 : Impact de la variation de δ_2 sur le nombre d'infectiosité des patients BLSE+ E. coli.

Dans le cas où μ est augmenté de 10 %, le nombre de patients E. coli BLSE+ diminuera.

4. Discussion

Cette étude visait à étudier la possibilité dans un avenir proche du développement d'une résistance aux antibiotiques à E. coli produisant des infections BLSE (BLSE+). Pour mener à bien cette analyse,

Un modèle de type SI a été construit pour déterminer le nombre de reproduction de base (R_0). La méthode matricielle de nouvelle génération a été utilisée pour calculer les valeurs de R_0 . Dans ce modèle, deux valeurs distinctes ont été calculées pour BLSE- et BLSE+ E. coli infections notées R_0^{E-} et R_0^{E+} , respectivement.

De plus, une analyse de sensibilité locale a été réalisée pour évaluer l'impact de chaque paramètre utilisé dans le modèle afin d'étudier l'impact sur la valeur R_0 . R_0 peut être utilisé comme indicateur de la transmissibilité des maladies infectieuses. Il est souvent utilisé dans les études épidémiologiques et de santé publique

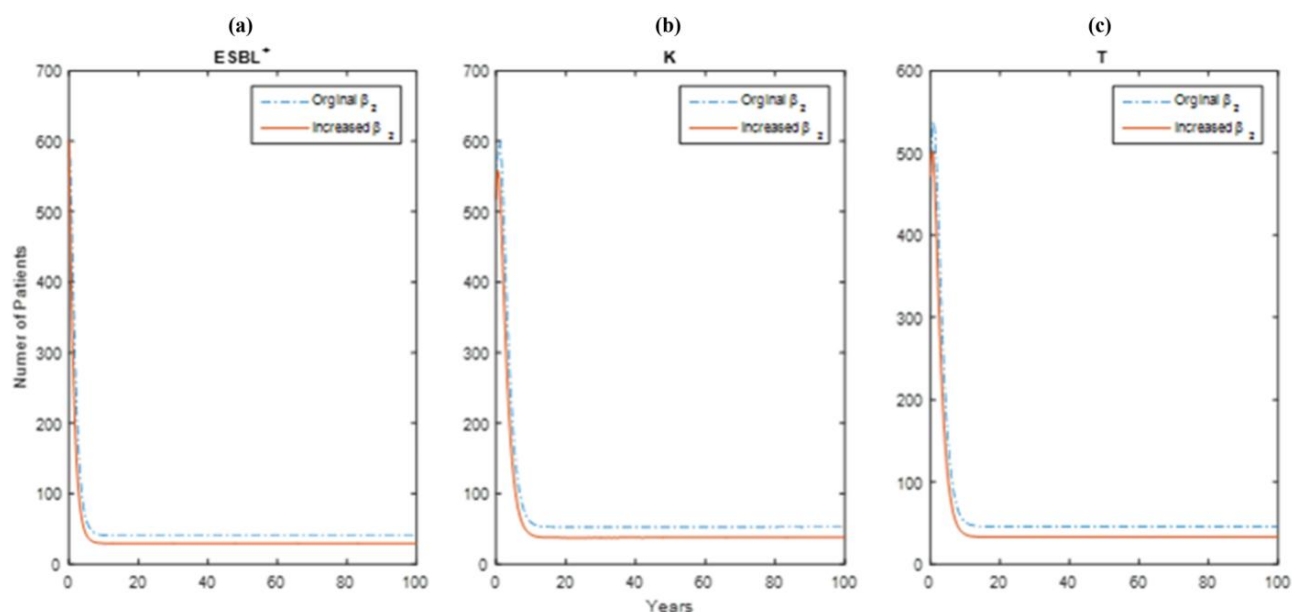


Figure 7 : Impact de la variation de β_2 sur le nombre d'infectiosité des patients BLSE+ E. coli.

analyser la dynamique des maladies infectieuses. Le calcul de R_0 est généralement présenté comme une seule valeur numérique. Si la valeur de R_0 est supérieure ou égale à 1 (≥ 1), on s'attend à ce que la flambée/l'épidémie étudiée se poursuive alors que si la valeur de R_0 est inférieure à 1 (< 1), on s'attend à ce que la flambée/l'épidémie se termine. Ainsi, la magnitude du R_0 représente la taille potentielle d'une épidémie ou d'une épidémie au sein de la population étudiée [18].

Pour cette étude, BLSE- est l'infection à E. coli qui peut être traitée avec des céphalosporines et d'autres groupes d'antibiotiques. Alors que BLSE+ est l'infection qui ne peut pas être traitée avec le groupe d'antibiotiques des céphalosporines. Pour ce type d'infection, le carbapénème indiqué ou la pipéracilline-tazo bactam est préféré pour son traitement. Pour le premier choix de traitement, le groupe d'antibiotiques carbapénèmes est utilisé. Si l'ESBL+ E. coli est résistante à ce type de groupe d'antibiotiques, la pipéracilline-tazobactam est l'une des rares options disponibles.

Cette étude a été menée sur un total de 17 579 admissions à l'hôpital NEU entre janvier 2016 et décembre 2019. Parmi les 17 579 admissions à l'hôpital, il a été constaté que 1 871 infections à E. coli liées aux admissions à l'hôpital se sont produites au cours de la période d'étude. Selon l'analyse de l'infection à E. coli, 1 270 se sont avérées être des infections à E. coli BLSE- et 601 étaient des infections à E. coli BLSE+.

En utilisant le SI, un type de modèle mathématique, et les valeurs paramètres représentés dans le tableau 1, R_0 et R_0^E ont été calculés, qui se sont avérés être 1 266 403 et 2 096 747, respectivement. Cela indiquait qu'avec les données actuelles utilisées,

les deux les infections à E. coli sont dans les caractéristiques d'un out casser. Cependant, les infections à BLSE+ E. coli ont une valeur R_0 plus élevée que les infections à BLSE- E. coli, ce qui suggère qu'il existe une possibilité plus élevée pour les individus sensibles d'acquérir BLSE+ E. coli que les souches non productrices de BLSE de E. coli.

De plus, une analyse de simulation a été effectuée à l'aide du modèle mathématique et des données de l'hôpital NEU pour la période d'étude. La dynamique des infections à E. coli BLSE- et BLSE+ est représentée sur la figure 2. A l'heure actuelle, le nombre d'infections à E. coli BLSE+ est inférieur à celui des infections à E. coli BLSE-. Cependant, avec les résultats de la simulation, on peut facilement voir que bien que le nombre d'infections à E. coli BLSE+ commence par des taux d'infection plus faibles, au fil du temps, il suivra une tendance à la hausse. La tendance à la hausse des infections à E. coli BLSE+ va augmenter constamment et atteindre le nombre d'infections à E. coli BLSE- à la 23ème année de simulation, ce qui est conforme à l'année 2042. Après la 23ème année, les infections à E. coli BLSE- a montré une tendance descendante alors que BLSE+E. coli a indiqué une tendance à la hausse.

D'après les résultats de la simulation, le schéma d'augmentation prédit des infections à BLSE+ E. coli conduira sans aucun doute à un problème majeur de santé publique à l'avenir. En effet, pour les infections à E. coli BLSE+, il existe quelques groupes d'antibiotiques disponibles pour traiter les patients car la plupart des E. coli BLSE+ sont résistants à de nombreux antibiotiques couramment utilisés tels que les céphalosporines. Pour éviter le développement d'une résistance aux antibiotiques actuellement utilisés, il est très important d'utiliser les antibiotiques après les antibiotiques.

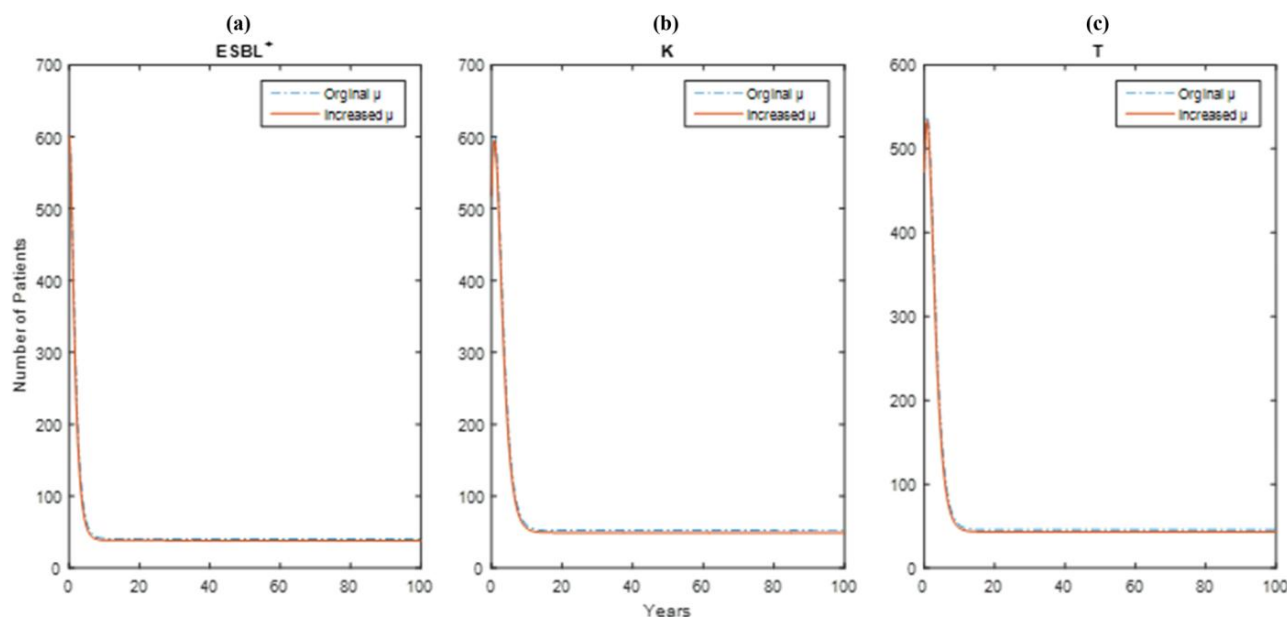


Figure 8 : Impact de la variation de μ sur le nombre d'infectiosité des patients BLSE+ E. coli.

des tests de sensibilité sont effectués. L'utilisation inconsciente et en vente libre d'antibiotiques est la principale cause du développement de la résistance aux antibiotiques. Par conséquent, les antibiotiques prescrits doivent être utilisés à la bonne dose et dans les la période conseillée.

Une autre étude réalisée en 2014 à Chypre, a également souligné le problème posé par les *E. coli* BLSE+ dans les infections urinaires. L'étude menée a révélé que les 389 souches d' *E. coli* BLSE+ ont été isolées à partir d'échantillons d'urine à Chypre parmi 53 % des patients hospitalisés et 44 % des patients ambulatoires [25].

De plus, une analyse de sensibilité a été utilisée pour déterminer quels paramètres affectent la valeur R_0 et à quelle amplitude. La détermination des paramètres et leur influence sur l'augmentation ou la diminution de la valeur R_0 est un facteur clé dans la génération des politiques de contrôle des maladies infectieuses. Pour déterminer les paramètres clés influant sur les valeurs de R_0 dans cette étude, cinq paramètres : k , p , Λ , δ_2 et β_2 ont été augmentés de 10 % pour effectuer une analyse de sensibilité. Pour cette étude, les analyses de sensibilité n'ont été réalisées que pour les infections BLSE+ à *E. coli*. De cette analyse, il a été observé qu'en augmentant de 10 % les paramètres d'admission à l'hôpital Λ (Figure 5) et de transmission des infections à *E. coli* BLSE+ aux individus sensibles δ_2 (Figure 6) la valeur R_0 peut être augmentée, indiquant que lorsque les hospitalisations et les infections à *E. coli* BLSE+ chez les personnes sensibles augmentent, la valeur R_0 de la *E. coli* BLSE+ aura un caractère épidémique.

D'autre part, en augmentant le taux de mortalité μ , tout décès qui n'est pas lié aux infections à *E. coli*, de 10 %, la valeur R_0 diminuera (Figure 8). L'augmentation de 10 % des individus pouvant être traités avec k (traitement à la carbapénémase) (Figure 3) et t (traitement à la pipéracilline-tazobactam) (Figure 4) diminuera également la valeur R_0 de 10 %.

Cependant, si une résistance médicamenteuse à ces groupes d'antibiotiques se développe, ce qui est fort probable compte tenu des options de traitement disponibles limitées, cela peut entraîner le développement d'infections persistantes. Augmenter de 10 % le taux de transmission des *E. coli* BLSE+ vers la classe sensible β_2 diminuera la valeur R_0 de 10 % (Figure 7). La réalisation du choix correct de l'antibiotique et l'observance du traitement dans la période correcte sont un facteur critique à ce stade.

5. Conclusion

En conclusion, les souches d'*E. coli* BLSE+ suivent une tendance croissante à Chypre et le nombre limité d'options de traitement sera insuffisant dans un avenir proche pour traiter les infections simples. De plus, le modèle prédit que le

le nombre d' infections à *E. coli* BLSE+ s'égaleront aux infections à *E. coli* BLSE- en 2042. Après ce point, les infections à *E. coli* BLSE+ augmentent constamment. Par conséquent, une réorganisation immédiate des directives thérapeutiques actuelles devrait être établie. Ces faits augmentent la demande pour la découverte d'une nouvelle classe d'agents antimicrobiens et les alternatives actuellement disponibles doivent être utilisées efficacement.

L'utilisation d'antibiotiques en vente libre doit être empêché partout dans le monde. Les mesures dissuasives doivent être renforcées par la loi pour empêcher la vente d'antibiotiques sans ordonnance. Les problèmes qui peuvent être causés par l'utilisation inconsciente d'antibiotiques dans les années suivantes devraient être essayés pour être montrés aux gens à travers de telles études. De plus, le fonctionnement efficace et actif du comité de contrôle des infections dans chaque hôpital et la formation en temps opportun de tout le personnel est une étape importante dans le ralentissement du taux de toutes les infections. Cette étude nous montre que tant que tout cela ne sera pas fait, l'augmentation de la résistance aux antibiotiques continuera d'être un problème majeur de santé publique affectant le monde entier.

La vente d'antibiotiques sans ordonnance peut provoquer une résistance bactérienne, comme les BLSE ou les carbapénèmes, dans la communauté. Cependant, il est clair que la propagation des bactéries résistantes au sein des hôpitaux augmente significativement les taux de mortalité et de morbidité chez les patients. Pour ces raisons, des études de surveillance efficaces devraient être menées qui nous fourniront des informations sur ces types d'infections et donneront des indices sur les précautions à prendre à l'avenir. L'acceptation et la mise en œuvre du concept « une seule santé » dans tous les pays occupent une place importante parmi les mesures qui peuvent être prises.

Depuis quelques années, l'utilisation de modèles mathématiques dans le domaine de la santé permet d'obtenir des informations plus précises et de prévenir ou de se prémunir précocement contre les infections causées par des bactéries résistantes.

Informations sur le financement : les auteurs déclarent qu'aucun financement n'est impliqué.

Contributions des auteurs : Tous les auteurs ont accepté la responsabilité de l'intégralité du contenu de ce manuscrit et ont approuvé sa soumission.

Conflit d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Les références

- [1] Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. Sensibilité aux antimicrobiens des souches d'*E. coli* et présence de

- bêta-lactamase à spectre étendu. *Firat Tıp Derg.* 2010;15:197–200.
- [2] Akova M. Alarm : il existe des bêta-lacta à spectre étendu mases (BLSE) ! *ANKEM Derg.* 2004;18:98–103.
- [3] Taşova Y. Gestion des infections à bactéries entériques à Gram négatif. *ANKEM Derg.* 2011;25:34–44.
- [4] Aydemir Ö, Terzi HA, Şahin Özözen E, Köroğlu M, Altındış M. Activité pipéracilline/tazobactam in vitro dans les souches de pneumonie *Escherichia coli* et *Klebsiella* avec production de bêta-lactamase à spectre étendu. *OTJHS.* 2019;4:118–27. doi : 10.26453/otjhs.487008.
- [5] Yılmaz FF, Ermertcan Ş. Enquête sur les fluoroquinolones résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées d'infections urinaires. *Turc J Infect.* 2005;19:429–33.
- [6] Moubarek C, Daoud Z, Hakimé NI, Hamzé M, Mangeney N, Matta, et al. Propagation à l'échelle nationale des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (CTX-M-15) acquises dans la communauté et à l'hôpital au Liban. *J Clin Microbiol.* 2005;43:3309–13. doi : 10.1128/JCM.43.7.3309-3313.2005.
- [7] Alpay Y, Yavuz MT, Aslan T, Büyükgözen B. Les antibiotiques oraux peuvent-ils être une alternative aux carbapénèmes dans le traitement des infections des voies urinaires non compliquées causées par *Escherichia coli* bêta-lactamase à spectre étendu ? *ANKEM Derg.* 2017;31:85–91. doi : 10.5222/ankem.2017.085.
- [8] Bayraktar B, Pelit S, Bulut ME, Aktaş E. Tendance des antibiotiques résistance des infections sanguines à *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2019;53:70–5. doi : 10.14744/SEMB.2018.60352.
- [9] Temiz H, Özbek E, Gür Vural D, Özekinci T. Evaluation of anti taux de résistance microbienne des isolats de *Klebsiella*. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015;45:68–74. doi : 10.5222/TMCD.2015.068.
- [10] Zaman G, Jung IH, Torres DFM, Zeb A. Modélisation mathématique et contrôle des maladies infectieuses. *Comput Math Methods Med.* 2017;2017:7149154. doi : 10.1155/2017/7149154.
- [11] Sultanoglu N. Analyse de l'épidémie de VIH à Chypre à l'aide d'un modèle mathématique. *Erciyes Med J.* 2021;44(1):63–7. doi : 10.14744/etd.2021.32855.
- [12] Siettos CI, Russo L. Modélisation mathématique de la dynamique des maladies infectieuses. *Virulence.* 2013;4:295–306. doi : 10.4161/viru.24041.
- [13] Sultanoglu N, Gokbulut N, Sanlidag T, Hincal E, Kaymakamzade B, Sayan M. Une approche de modèle binomial : comparaison des valeurs Ro des données SARS-CoV-2 rRT-PCR des laboratoires du nord de Chypre. *CMES.* 2021;128:717–29. doi : 10.32604/cmcs.2021.016297.
- [14] Çetin E, Kiremitci B, Yurt İD. Épidémiologie mathématique : cas pandémie A/H1N1. *Istanb Univ J Sch Bus Adm.* 2009;38:197–209.
- [15] Işık N, Kaya A. Modèles mathématiques et immunisation collective pour la propagation et le contrôle des maladies infectieuses. *Atatürk Üniv Vet Bil Derg.* 2020;15:301–7. doi : 10.17094/ataunivbd.715371.
- [16] Fernandez-Martinez JL, Fernandez-Muniz Z, Cernea A, Kloczkowski A. Modèles mathématiques prédictifs du court croissance à long terme et à long terme de la pandémie de COVID-19. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021:5556433. doi : 10.1155/2021/5556433.
- [17] van den Driessche P. Nombres de reproduction de modèles de maladies infectieuses. *Infecter le modèle Dis.* 2017;2:288–303. doi : 10.1016/j.idm.2017.06.002.
- [18] Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. La complexité du numéro de reproduction de base (Ro). *Urgence Infect Dis.* 2019;25:1–4. doi : 10.3201/eid2501.171901.
- [19] Baleanu D, Hassan Abadi M, Jajarmi A, Zarghami Vahid K, Nieto JJ. Une nouvelle étude comparative sur le modèle fractionnaire général de COVID-19 avec des effets d'isolement et de quarantaine. *Alex Eng J.* 2022;61:4779–91. doi : 10.1016/j.aej.2021.10.030.
- [20] Mustapha UT, Qureshi S, Yusuf A, Hincal E. Modélisation fractionnaire pour la propagation de l'ankylostomiase sous l'opérateur Caputo. *Fractales de Solitons du Chaos.* 2020;137:109878. doi : 10.1016/j.chaos.2020.109878.
- [21] Qureshi S, Jan R. Modélisation de l'épidémie de rougeole avec un ordre fractionnaire optimisé sous l'opérateur différentiel Caputo. *Fractales de Solitons du Chaos.* 2021;145:110766. doi : 10.1016/j.chaos.2021.110766.
- [22] Jajarmi A, Baleanu D, Zarghami Vahid K, Mobayen S. Une formulation fractionnaire générale et un contrôle de suivi pour la dynamique tumorale immunogène. *Méthodes mathématiques Appl Sci.* 2022;45:667–80. doi : 10.1002/mma.7804.
- [23] Bagkur C, Guler E, Kaymakamzade B, Hincal E, Suer K. Perspective future proche des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE à l'aide de la modélisation mathématique. *CMES.* 2022;130:111–32. doi : 10.32604/cmcs.2022.016957.
- [24] Organisation nationale de planification de la RTCN. République turque de Annuaire statistique de Chypre du Nord 2018 Premier ministre Organisation de planification de l'État Département des statistiques et de la recherche ; 2018. <http://www.devplan.org/Eco-sos/Book/SEG-2018.pdf> (Consulté : 14 décembre 2021).
- [25] Cantas L, Suer K, Guler E, Imir T. Forte émergence des BLSE Cystite productrice d'E. coli : il est temps d'être plus intelligent à Chypre. *Microbiol avant.* 2016;6:1446. doi : 10.3389/fmicb.2015.01446.