



INSTITUT NATIONAL DE L'ENVIRONNEMENT INDUSTRIEL ET DES RISQUES

# DEVELOPPEMENT ET APPLICATIONS DES MODELES TOXICOCINETIQUES PHYSIOLOGIQUES

BCRD

MINISTERE DE L'ECOLOGIE ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE

Autorisation de programme 2001 – Convention n° 01111

Rapport intermédiaire n° 2

*Frédéric Y. BOIS, Billy AMZAL, Céline BROCHOT, Sandrine MICALLEF*

*DRC/TOXI*

30 juillet 2003

# DEVELOPPEMENT ET APPLICATIONS DES MODELES TOXICOCINETIQUES PHYSIOLOGIQUES

## BCRD

MINISTERE DE L'ECOLOGIE ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE

Autorisation de programme 2001 – Convention n° 01111

### Rapport intermédiaire n° 2

**30 JUILLET 2003**

**CHEF DE PROJET : FREDERIC Y. BOIS**

Ce document comporte 10 pages (hors couverture et annexes).

	<b>Rédaction</b>	<b>Vérification</b>	<b>Approbation</b>
<b>NOM</b>	Frédéric Bois	Michel Nominé	Frédéric Marcel
<b>Qualité</b>	Responsable de l'Unité de Toxicologie Expérimentale (TOXI)	Correspondant Scientifique de la Direction des Risques Chroniques	Responsable de la Direction des Risques Chroniques
<b>Visa</b>			

## TABLE DES MATIERES

<b>1. RESUME</b> .....	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCTION - RAPPEL DES OBJECTIFS</b> .....	<b>3</b>
<b>3. ETAT D'AVANCEMENT DES OPERATIONS DU PROGRAMME</b> .....	<b>3</b>
3.1 MODELISATION PHYSIOLOGIQUE DE LA FEMME ENCEINTE .....	3
3.2 ANALYSE STATISTIQUE DE DONNEES DE TRACEURS.....	6
3.3 ANALYSE STATISTIQUE DE DONNEES D'IMAGERIE.....	7
<b>4. PRODUITS DE SORTIE</b> .....	<b>7</b>
<b>5. COLLABORATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>6. PERSPECTIVES</b> .....	<b>9</b>
6.1 MODELISATION PHYSIOLOGIQUE .....	9
6.2 TRACEURS .....	9
6.3 IMAGERIE .....	9
<b>7. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>9</b>
<b>8. LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>10</b>

### 1. RESUME

---

Ce programme développe une recherche méthodologique sur les outils transversaux de l'analyse des relations dose-réponse en toxicologie, utilisables pour la détermination des dangers et pour l'évaluation des risques sanitaires.

Un modèle général du transport, stockage et élimination des produits chimiques dans le corps de la femme enceinte a été développé sur la base de celui de Luecke et coll. (1994). Une base de données physiologiques humaines pour les modèles PBPK est en cours de développement. Nous avons établi, avec l'aide d'un financement complémentaire du Ministère de la Recherche (projet DIADEME), un partenariat avec l'université et le CHU d'Amiens pour obtenir des données sur l'enfant nouveau-né et modéliser le traitement de prématurés par la caféine.

Nous avons développé également un modèle pour la dioxine et publié une application à l'évaluation d'un scénario de contamination aiguë (ce programme peut être utilisé en ligne sur le site Web <http://toxi.ineris.fr>).

L'analyse de données de traceurs non-toxiques est réalisée en collaboration avec l'Université de Budapest et le Pr. Toth nous a rendu visite, pendant trois mois et demi en fin 2002. Un poster a été présenté en Hongrie et un article est en cours de rédaction. Nous développons, avec un co-financement du NIH américain, une application au butadiène, en lien avec l'Ecole de Santé Publique de l'Université de Harvard.

L'analyse de données d'imagerie est réalisée en collaboration avec l'Unité 494 de l'INSERM. Des données de visualisation de la perfusion tissulaire de tumeurs par résonance magnétique nucléaire ont été analysées. Un article scientifique va être soumis à publication.

Au total, pour ces deux premières années, six publications, quatre posters, et sept présentations orales lors de colloques extérieurs ont été produits. Deux cofinancements compétitifs ont été obtenus. Des collaborations actives ont été engagées avec l'équipe INSERM 494, le département de Mathématiques de l'Université de Budapest, l'Ecole de Santé Publique de l'Université de Harvard, L'Université et le CHU d'Amiens, l'ENGREF, et l'Université de Paris Dauphine. Un site Web a été ouvert sur l'Internet (<http://toxi.ineris.fr>).

## **2. INTRODUCTION - RAPPEL DES OBJECTIFS**

---

Ce programme développe une recherche méthodologique sur les outils transversaux de l'analyse des relations dose-réponse en toxicologie, utilisables pour la détermination des dangers et pour l'évaluation des risques sanitaires. Son but est d'apporter à l'INERIS, et donc indirectement à ses donneurs d'ordres ou clients, les compétences et l'environnement nécessaires à :

- la modélisation et l'analyse statistique de données de toxicologie expérimentale, en vue de la détermination des dangers,
- l'extrapolation de telles données à des populations humaines, particulièrement des populations potentiellement sensibles (femmes enceintes, embryons, enfants), en vue de la prédiction des risques.

Il est prévu de développer un modèle général du transport, stockage et élimination des produits chimiques dans le corps, applicable à la femme enceinte, et transposable aux animaux de laboratoire. Ce modèle décrira l'évolution sur la vie entière d'organes importants pour la cinétique des toxiques, ainsi que leurs modifications durant la grossesse et la lactation. Il sera alors possible de simuler la cinétique de produits sur le long terme (pour les produits persistants s'accumulant dans l'organisme, comme les dioxines) ou de simuler des expositions à court terme survenant lors de changements rapides de la physiologie (durant le développement ou la grossesse).

Deux aspects méthodologiques de la validation expérimentale de ce type de modèle doivent être abordés : l'analyse de données sur des traceurs non-toxiques, et celle de données de visualisation *in vivo* de la dispersion des substances chimiques (imagerie pharmacocinétique).

## **3. ETAT D'AVANCEMENT DES OPERATIONS DU PROGRAMME**

---

### **3.1 MODELISATION PHYSIOLOGIQUE DE LA FEMME ENCEINTE**

Il était prévu que cette partie comprenne trois opérations, définies ci-dessous :

- A. Développement d'un modèle PBPK général pour la femme enceinte, et l'embryon
- A1/ Terminé: Structuration du modèle, synthèse de la bibliographie disponible sur les paramètres anatomo-physiologiques, définition du cahier des charges de programmation.
  - A2/ Terminé: Implémentation en langage C du modèle retenu.
  - A3/ Terminé: Etablissement d'une base de données de valeurs de paramètres.
  - A4/ En cours : Portage préliminaire sous interface WWW – Evaluation et publication.
  - A5/ En cours : Recherches complémentaires, complétion de la base de données.

- B. Création d'instances du modèle PBPK pour la 2378-TCDD, le benzène, le 1,3-butadiène, le trichloréthylène et le tétrachloréthylène, chez l'humain.
- B1/ Terminée : Synthèse bibliographique.
- B2/ En cours : Mise en place des modèles sous interface WWW, publications.
- C. Création d'instances du modèle PBPK ~~pour le MG et le MPG, chez la souris et l'humain~~ pour la caféine chez le nouveau-né prématuré.

Les mots barrés ci-dessus le sont intentionnellement car le plan de travail a dû être modifié. Le budget alloué n'étant pas suffisant pour réaliser l'opération C, nous avons développé et obtenu un financement extérieur en répondant à l'appel d'offre Technologie-Santé du Ministère de la Recherche. Il a fallu adapter notre projet aux besoins de l'appel d'offre. Pour l'opération C, nous avons donc maintenant, en partenariat avec l'université et le CHU d'Amiens, commencé à obtenir des données sur l'enfant nouveau-né (ceci est synergique des parties A et B de ce projet BCRD) et à développer un modèle du traitement de prématurés par la caféine. Le but de cette recherche est de développer une aide à la décision médicale pour le traitement de ces enfants (projet DIADÈME : "Développement d'un outil informatique d'aide au suivi pharmacocinétique et thérapeutique des enfants prématurés"). Les risques et bénéfices du traitement seront évalués pour chaque patient entrant en fonction de ses caractéristiques physiologiques. En support de ces prises de décisions nous allons d'abord avancer les connaissances sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la caféine dans cette population particulière. Les sous-opérations prévues pour cette nouvelle opération C sont :

- C1/ Terminé : Développement d'un modèle pharmacocinétique de la caféine chez le prématuré.
- C2/ En cours : Paramétrisation à l'aide de données historiques de caféinémie et optimisation formelle du plan d'une étude de pharmacocinétique prospective.
- C3/ Obtention de nouvelles données de pharmacocinétique chez les patients à venir.
- C4/ Obtention de nouvelles données de pharmacodynamie (partie non couverte par ce programme BCRD).
- C5/ Développement et mise en place du logiciel de décision.

La suite de cette section détaille les travaux réalisés dans cette deuxième année pour les opérations A4-A5, B2, et C1-C2 et C5.

Le Tableau 1 donne le calendrier prévisionnel du programme et visualise son avancement.

Tableau 1 : Calendrier prévisionnel des opérations pour la partie modélisation physiologique de la femme enceinte.

	Année 1	Année 2	Année 3
opération A1	<b>XXXX</b>		
opération A2	<b>XXX</b>		
opération A3	<b>XXXXXXXXXX</b>		
opération A4		-----	XXXXXY
opération A5		-----	XXXXXXXXXXXXXY
opération B1		<b>XXX</b>	
opération B2		<b>XXXYXX</b>	XXXXXXXXXXXXXY
opération C1		<b>XXXXXX</b>	
opération C2		<b>XXXXXYXX</b>	
opération C3			XXXXXXXXXXXXXY
opération C5		<b>XXXXXY</b>	XXXXXXXXXXXXXX

Note: les X en gras indiquent l'avancement, les Y indiquent la date de fourniture de produits, les tirets indiquent les retards pris.

### 3.1.1 Opérations A4-A5 : Portage du modèle PBPK de la femme enceinte sous interface WWW – Evaluation et publication

Le modèle codé à l'aide du logiciel de simulation *MCSim* (Bois et Maszle, 1997) permet de faire des simulations. Le départ en congé de maternité de S. Micallef nous retarde dans la rédaction d'un article le présentant. Le modèle pourrait être mis dès maintenant sur le site Web de l'unité (<http://toxi.ineris.fr>) mais nous préférons attendre qu'une communication écrite soit acceptée avant de partager l'outil avec l'extérieur (et donc d'éventuelles équipes concurrentes). Pour la même raison, les données collectées sur les paramètres physiologiques seront mises sur le Web plus tard.

### 3.1.2 Opération B2 : Instance du modèle PBPK pour la dioxine et le butadiène.

Nous avons adapté notre modèle, sur la base du travail de Van der Molen et coll. (1996) pour prédire l'impact d'une contamination de la femme par la dioxine. Ce modèle est disponible en ligne sur le Web (<http://toxi.ineris.fr>) et une publication (en Annexe 1) a été faite dans la revue "Environnement, Risque, et Santé".

Pour le butadiène, nous avons une subvention du US NIH pour travailler en partenariat (pendant 4 ans) avec l'Université d'Harvard. L'analyse des données produites à Harvard commencera en automne 2003. Un article rapportant les résultats de nos travaux de l'année dernière vient de paraître dans le Journal of the Royal Statistical Society (Series C) (Annexe 2). Un poster a été également présenté au séminaire de l'école doctorale "ABIES" (Annexe 3).

### 3.1.3 Opérations C1-C2 : Développement et paramétrisation d'un modèle pharmacocinétique pour la caféine

Les modèles de pharmacocinétique de la caféine chez le nourrisson ou le prématuré, trouvés dans la littérature scientifique (Thompson et coll., 1996; Falcão et coll., 1997; Lee et coll., 1997), ne sont pas satisfaisants. Le nouveau-né y est décrit de façon statique, alors que sa physiologie et son anatomie sont en pleine évolution. Il en résulte une forte erreur de modélisation et une faible précision des prédictions offertes par les modèles publiés. Pour améliorer l'état des connaissances dans ce domaine, nous avons repris les idées développées dans la partie A et mis au point un

modèle dynamique de la pharmacocinétique de la caféine chez le nourrisson. Ce modèle prend en compte l'évolution continue du poids corporel (et donc du volume de distribution) et de la clairance métabolique de la caféine dans les semaines qui suivent la naissance. Il est en cours de calibration à l'aide de données de caféinémie et d'évolution de la masse corporelle obtenues sur les prématurés du CHU d'Amiens au cours des deux années passées. Une fois la calibration faite, nous utiliserons le modèle pour optimiser le plan d'une étude de pharmacocinétique prospective qui commencera en 2003 sur les patients d'Amiens. Cette étude prospective aura pour but d'affiner les valeurs de paramètres contrôlant la cinétique de la caféine et d'obtenir de bonnes prédictions individuelles de la caféinémie en fonction des caractéristiques du patient. Le modèle et les méthodes d'optimisation du plan d'expérience (développées en collaboration avec l'ENGREF et le CEREMADE) sont présentés succinctement dans un poster et une publication par B. Amzal (doctorant) et coll., en Annexes 4 et 5.

### 3.1.4 Opérations C5 :

Le modèle de pharmacocinétique sera couplé à un modèle d'effet de la caféine pour aider à déterminer le dosage optimal d'un patient à son entrée dans le service de néonatalogie, en fonction de ses caractéristiques. Le principe de l'approche est décrit dans un article en anglais en préparation par B. Amzal et coll. (voir en Annexe 6). Le couplage pharmacocinétique/pharmacodynamie et analyse de décision sera transposable dans le champ de la santé environnementale.

## 3.2 ANALYSE STATISTIQUE DE DONNEES DE TRACEURS

L'opération (D) "recherche méthodologique sur l'utilisation et l'analyse statistique de données de traceurs" a été structurée en trois sous-opérations :

- D1/ Mise au point des outils mathématiques sur un exemple simulé.
- D2/ Etudes chez l'animal et déroulement des études.
- D3/ Analyse des données expérimentales recueillies, publication.

Le Tableau 2 donne le calendrier prévisionnel du programme et visualise son avancement.

L'opération *D* constitue le premier volet de la thèse de C. Brochot et est réalisée en collaboration avec l'Université de Technologie et Sciences Economiques de Budapest. Nous avons décidé de remettre à plus tard le travail expérimental (*D2*) et de travailler plutôt sur des données simulées et sur l'opération *E*. Un article sur l'application des techniques d'agrégation en pharmacocinétique est en préparation avec le Pr. Tóth. L'équipe du Pr. Tóth a fait deux présentations de leurs travaux théoriques (Tóth, 2002; Horváth, 2002) et a publié l'une des communications (Annexes 7 et 8). Durant la troisième année nous allons remettre l'accent sur cette opération, en collaboration également avec l'Université de Harvard, qui va nous fournir des données sur le butadiène.

Tableau 2 : Calendrier prévisionnel des sous-opérations de l'analyse statistique de données de traceurs.

	Année 1	Année 2	Année 3
Opération D1	<b>XXXXXXXXXXXXXX</b>	<b>YYYYYYYYYYYYYY</b>	
Opération D2	<b>XXXXXX</b>	-----	-----XXXXXX
Opération D3		-----	XXXXXXXXXXXXXXYY

Note: les **X** en gras indiquent l'avancement, les **Y** indiquent la date de fourniture de produits, les tirets indiquent les retards pris.

### 3.3 ANALYSE STATISTIQUE DE DONNEES D'IMAGERIE

L'opération E : "Recherches méthodologiques sur l'utilisation et l'analyse statistique de données d'imagerie *in vivo*" a également été divisée en trois :

- E1/ Mise au point des outils statistiques.
- E2/ Etudes chez l'animal.
- E3/ Analyse des données expérimentales recueillies, publication.

L'opération E constitue le deuxième volet de la thèse de C. Brochot. Elle est réalisée en collaboration avec l'Unité 494 de l'INSERM et le service de radiologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Dr. Cuenod). Nous avons fini l'analyse de données de visualisation de la perfusion tissulaire de tumeurs par résonance magnétique nucléaire (après administration d'un chélate de gadolinium, le P792 de Guerbet, chez la souris "nude"). Un poster a été présenté au séminaire de l'école doctorale "Santé publique et sciences de l'information biomédicale" (Annexe 9). Un article scientifique sera soumis pour publication d'ici septembre (voir Annexe 10).

Le Tableau 3 donne le calendrier prévisionnel du programme et visualise son avancement.

Tableau 3 : Calendrier prévisionnel des opérations pour la partie "analyse statistique de données d'imagerie".

	Année 1	Année 2	Année 3
Opération E1	<b>XXXXXXXXXXXXX</b>		
Opération E2	<b>XXXXXX</b>	<b>XXXXXX</b>	
Opération E3		<b>XXXXXX</b>	<b>Y</b>

Note: les X en gras indiquent l'avancement, les Y indiquent la date de fourniture de produits.

## 4. PRODUITS DE SORTIE

### Année 2001-2002

- Publication : Bois F., 2001, Application of population approaches in toxicology, Toxicology Letters, 120(1-3):385-394.
- Publication : Smith T., Lin Y.-S., Mezzetti L., Bois F., Kelsey K., Ibrahim J., 2001, Genetic and dietary factors affecting human metabolism of 1,3-butadiene, Chemico-Biological Interactions, 135-136(special issue):407-428.
- Poster : Micallef S. et Bois F., "Modelling of intra-individual and inter-individual variability in 1,3-Butadiene Metabolism", "Population Approach Group in Europe" 6 et 7 juin 2002, PARIS, France.
- Présentation invitée : Bois F. et Micallef S., "Bayesian analysis of toxicokinetic data", mars 2002, Annual meeting of the Society of Toxicology, Nashville, Tennessee, USA.
- Présentation : Amzal B., "Bayesian approaches to optimal design", "Population Approach Group in Europe" 6 et 7 juin 2002, PARIS, France.
- Présentation : Brochot C., "Application of aggregation techniques to toxicokinetic modelling of toxic substances", 19 mars 2002, Département de Mathématiques, Université de Technologie et Sciences Economiques de Budapest, Hongrie.



- Présentation : Brochot C., "Analyse d'images biomédicales: Application à l'étude de la perméabilité vasculaire des tumeurs", 29 mai 2002, au séminaire de recherche "Statistiques Spatiales" de l'Institut National Agronomique de Paris-Grignon.

### Année 2002-2003

- Publication : Mezzetti M., Ibrahim J.G., Bois F., Ryan L.M., Ngo L., Smith T.J., A Bayesian compartmental model for the evaluation of 1,3-butadiene metabolism, *Journal of the Royal Statistical Society, Series C*, 52:291 - 305.
- Publication : Bois F., 2003, Toxicokinetic modelling of 2,3,7,8-tétrachloro-*p*-dioxin blood concentration after ingestion by women, *Environnement, Risque et Santé*, 2:45-53.
- Publication et présentation orale : Amzal B., Parent E., Bois F., Robert C., 2003, Optimisation de plans d'expérience par méthodes particulières, Actes des 25èmes Journées Françaises de Statistiques (2-6 juin 2003), SFDS, Paris.
- Publication et présentation orale : Tóth J., 2002, Formal kinetics with applications, Proceedings of the 6<sup>th</sup> World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics (14-18 July 2002, Orlando, Florida, USA), Vol. XI (Computer Science II) (Callaos N., Margenstern M., Sanchez B., Eds).
- Poster : Amzal B., Bois F., Parent E., Robert C., "Bayesian optimal design via interacting MCMC", Séminaire International "O'Bayes 2003", 15-20 juin 2003, Aussois.
- Poster : Micallef S., Bois F., Parent E., "Model criticism for the study of butadiene metabolism toxicokinetic study". Séminaire de l'Ecole Doctorale "ABIÉS", 15 décembre 2002, Paris.
- Poster : Brochot C. et Bois F., "Ajustement bayésien d'un modèle de recirculation à des données d'imagerie par résonance magnétique", Séminaire de l'Ecole Doctorale "Santé Publique et Sciences de l'Information Biomédicale", 2-4 octobre 2002, Saint Malo.
- Présentation : Horváth S., "Effect of lumping on controllability and observability", Brno Conference on Computer Modelling, 2002, Brno.

## 5. COLLABORATIONS

---

- Faculté de Médecine d'Amiens (EA 2088 "Environnement Toxique Périnatal et Adaptations Physiologiques et Comportementales) (Mme Véronique Bach). Partenaire du projet DIADEME.
- CHU d'Amiens (Département de Pédiatrie) (Dr. André Leke). Partenaire du projet DIADEME.
- ENGREF (Laboratoire GRESE) (Pr. Eric Parent). Co-directeur de thèse de Billy Amzal.
- Université de Paris Dauphine (CEREMADE) (Pr. Christian Robert). Tuteur de l'Ecole Doctorale pour Billy Amzal.
- Equipe INSERM 494 (Imagerie Médicale Quantitative) (Dr. Charles-André Cuénod, Pr. Olivier Clément).
- Département de Mathématiques de l'Université de Technologie et Sciences Economiques de Budapest (Pr. Janos Tóth). Le Pr. Tóth nous a rendu visite pour 3 mois et demi en fin 2002.
- Ecole de Santé Publique de l'Université de Harvard (Pr. Thomas J. Smith). Les études sur la toxicocinétique du butadiène sont menées en collaboration avec l'équipe du Pr. Smith, qui collecte les données. Un financement complémentaire de ce projet BCRD par le United States National Institute of Health a été obtenu (les premières données doivent arriver en octobre 2003).

## 6. PERSPECTIVES

---

### 6.1 MODELISATION PHYSIOLOGIQUE

Nous allons démontrer l'application du modèle de la femme enceinte à un cas concret et publier les résultats dès que possible. Le modèle sera alors mis sur le Web pour offrir des simulations interactives. Nous allons analyser au cours des quatre années à venir les résultats d'une large étude de Harvard University, financée par le US NIH. Nous allons également continuer à développer le modèle de traitement de prématurés par la caféine, à l'aide du co-financement du Ministère de la Recherche (programme Technologie-Santé).

### 6.2 TRACEURS

Cette partie va occuper l'essentiel du temps de C. Brochot dans la troisième année. Un article théorique est en préparation et des travaux sont en cours pour démontrer l'utilisation de la méthode à l'aide de données simulées. A terme nous espérons pouvoir développer des données animales ou humaines spécifiques (en interaction probable avec l'Université de Harvard). Un autre projet de développement théorique (appliqué à la simplification de modèles) sera développé.

### 6.3 IMAGERIE

Cette partie touche à sa fin dans le cadre de ce programme. Les études faites jusqu'à présent sur la vascularisation de tumeurs vont être publiées. Nous avons commencé à discuter avec l'INSERM de la possibilité de développer des données sur la distribution de substances chimiques dans le corps entier (de rongeurs), mais ceci devrait faire partie d'une nouvelle étude.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

---

- Bois, F.Y. et Maszle, D. (1997). "MCSim: a simulation program." *Journal of Statistical Software* **2(9)**: <http://www.stat.ucla.edu/journals/jss/v02/i09> (also available at <http://toxi.ineris.fr>).
- Falcão, A.C., Fernández de Gatta, M.M., Delgado Iribarnegaray, M.F., Santos Buelga, D., García, M.J., Dominguez-Gil, A. et Lanao, J.M. (1997). "Population pharmacokinetics of caffeine in premature neonates." *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **52**: 211-217.
- Lee, T.C., Charles, B., Steer, P., Flenady, V. et Shearman, A. (1997). "Population pharmacokinetics of intravenous caffeine in neonates with apnea of prematurity." *Clin. Pharmacol. Ther.* **61**: 628-640.
- Thompson, A.H., Kerr, S. et Wright, S. (1996). "Population pharmacokinetics of caffeine in neonates and young infants." *Ther. Drug. Monit.* **18**: 245-53.
- Van der Molen, G.W., Kooijman, S.A.L.M. et Slob, W. (1996). "A generic toxicokinetic model for persistent lipophilic compounds in humans: an application to TCDD." *Fundamental and Applied Toxicology* **31**: 83-94.

## 8. LISTE DES ANNEXES

<b>Repère</b>	<b>Désignation précise</b>	<b>Nb de pages</b>
1	Article publié dans Environnement, Risque, et Santé	10 pages
2	Article publié dans Journal of the Royal Statistical Society	21 pages
3	Poster présenté au séminaire de l'Ecole Doctorale ABIES	2 pages
4	Poster présenté au Séminaire International "O'Bayes 2003"	1 page
5	Article publié par la Société Française de Statistiques	4 pages
6	Article en préparation par B. Amzal	12 pages
7	Article publié dans les Proceedings de Computer Science II	4 pages
8	Texte de la présentation de S. Horváth (soumis pour publication)	11 pages
9	Poster présenté au séminaire de l'Ecole Doctorale SPSIB	1 page
10	Article en préparation par C. Brochot	16 pages

## ANNEXE 1

## ANNEXE 2

## **ANNEXE 3**

## ANNEXE 4

## ANNEXE 5



## ANNEXE 6

## ANNEXE 7

## ANNEXE 8

## ANNEXE 9

## ANNEXE 10

