

Informatique et sciences numériques

M. Nicholas AYACHE,
membre de l'Institut (Académie des sciences),
directeur de recherche à l'Institut national de recherche en informatique
et en automatique et directeur scientifique de l'Institut hospitalo-
universitaire de Strasbourg, professeur invité sur chaire annuelle

LE PATIENT NUMÉRIQUE PERSONNALISÉ : IMAGES, MÉDECINE, INFORMATIQUE

L'imagerie médicale computationnelle est un jeune champ de recherche en plein essor, à la croisée de l'informatique, des sciences numériques et de la médecine. Son principal objectif est de concevoir des logiciels de traitement des images médicales d'assistance au diagnostic et à la pratique thérapeutique.

L'enseignement s'est concentré sur les fondations algorithmiques, mathématiques et biophysiques de l'imagerie médicale computationnelle et sur quelques applications cliniques. Chaque cours a été suivi de deux séminaires présentés par des scientifiques et des médecins de spécialités variées qui ont apporté des éclairages complémentaires. Le colloque de clôture a offert une illustration de l'état de l'art international en imagerie médicale computationnelle et en modélisation informatique des organes humains.

Leçon inaugurale : Des images médicales au patient numérique^a

L'essor des images médicales

Les images médicales sont aujourd'hui omniprésentes dans la pratique médicale courante et hospitalière. Elles sont d'abord utilisées pour le diagnostic, puis pour la planification et la conduite de l'intervention thérapeutique. La nature, le nombre et la résolution des images médicales ne cessent de croître grâce aux progrès constants des technologies d'acquisition d'images.

a. La leçon inaugurale est éditée sous forme imprimée (Collège de France/Fayard, 2015) et numérique (Collège de France, à paraître, coll. « Leçons inaugurales » : <http://books.openedition.org/cdf/156>). Elle est aussi disponible en audio et en vidéo sur le site internet du Collège de France (<http://www.college-de-france.fr/site/nicholas-ayache/inaugural-lecture-2014-04-10-18h00.htm>) [NdÉ].

Le rôle de l'informatique et des sciences numériques

Face à cette multiplication des images médicales, l'informatique et les sciences numériques sont devenues indispensables pour exploiter de façon rigoureuse et optimale cette surabondance d'informations complexes. Elles sont déjà à l'œuvre dans la *construction* même des images, obtenues grâce à des algorithmes qui utilisent les principes physiques du processus d'acquisition. Ensuite et surtout, informatique et sciences numériques permettent *l'analyse* des images reconstruites afin d'en extraire *l'information cliniquement pertinente* et de la présenter dans un cadre unifié et intuitif pour le médecin. Enfin, informatique et sciences numériques permettent de construire un modèle numérique du patient pour la *simulation* : simulation de l'évolution d'une pathologie ou de l'effet d'une thérapie par exemple, ou encore simulation de gestes médicaux ou chirurgicaux pour l'entraînement du praticien.

Analyse et simulation informatiques des images médicales reposent sur des algorithmes qui doivent prendre en compte la spécificité de l'anatomie et de la physiologie humaines à l'aide de modèles mathématiques, biologiques, physiques ou chimiques, adaptés à la résolution des images. Ces modèles du corps humain dépendent eux-mêmes de paramètres permettant de modifier la forme et la fonction des organes numériques. Utilisés avec un jeu de paramètres standard, les modèles sont *génériques* : ils décrivent et simulent la forme et la fonction moyennes des organes dans une population. Confrontés aux images médicales d'un patient *singulier*, les paramètres d'un modèle générique peuvent ensuite être ajustés pour reproduire plus précisément la forme et la fonction des organes de *cet* individu. On dispose alors d'un *modèle personnalisé*.

Patient numérique personnalisé et médecine computationnelle

Le *patient numérique*¹ *personnalisé* n'est autre que cet ensemble de données numériques et d'algorithmes permettant de reproduire à diverses échelles la forme et la fonction dynamique des principaux tissus et organes d'un patient singulier. C'est aussi le cadre unifié qui permet d'intégrer les informations provenant des images anatomiques et fonctionnelles du patient, ainsi que les informations qui décrivent l'histoire de sa maladie.

Ces modèles numériques et personnalisés du patient permettent d'assister le *diagnostic* en quantifiant l'information cliniquement utile présente dans les images, d'assister le *pronostic* en simulant l'évolution d'une pathologie et d'assister la *thérapie* en planifiant, simulant et contrôlant une intervention. Voilà ce qui préfigure la *médecine computationnelle* de demain, une composante informatique de la médecine destinée à assister le médecin, et au service du patient.

Un voyage scientifique en quatre étapes

Pour illustrer la leçon inaugurale, j'ai choisi quatre exemples qui présentent une certaine progression des algorithmes et des modèles mis en œuvre pour exploiter les images médicales. Les deux premiers, *morphométrie* et *endomicroscopie*

1. On utilise aussi l'expression de *patient virtuel*, notamment dans cadre de la simulation d'interventions médicales et chirurgicales.

computationnelles, relèvent du domaine de *l'anatomie computationnelle*. Les algorithmes utilisés s'appuient sur des modèles géométriques, statistiques et sémantiques du corps humain. Les deux exemples suivants, *oncologie* et *cardiologie computationnelles*, relèvent de la *physiologie computationnelle*. Leurs algorithmes s'appuient en plus sur des modèles biologiques, physiques ou chimiques du corps humain.

1) Morphométrie computationnelle

À l'aube du XXI^e siècle, l'anatomie descriptive devient statistique. L'informatique et les sciences numériques permettent d'exploiter de larges bases de données d'images médicales pour construire des atlas statistiques 3D de l'anatomie des organes. Ils permettent ainsi de quantifier la variabilité de la forme du cortex cérébral, ou celle de la structure des ventricules cardiaques. La dimension temporelle peut être prise en compte, pour construire des atlas statistiques 4D qui capturent *l'évolution* statistique des formes anatomiques avec le temps et permettent par exemple de construire des algorithmes capables de quantifier l'atrophie anormale du cerveau dans la maladie d'Alzheimer. L'imagerie computationnelle joue ici le rôle d'un microscope informatique qui permet de révéler des informations cliniquement pertinentes qui sont peu ou pas visibles dans les images médicales originales.

2) Endomicroscopie computationnelle

De nouvelles technologies d'imagerie permettent d'acquérir des images de résolution microscopique des tissus à l'intérieur du corps humain. L'informatique est utilisée pour améliorer la qualité des images, pour augmenter le champ de vue tout en préservant la résolution grâce à des algorithmes de mosaïques numériques, et, enfin, pour développer le concept *d'atlas intelligent* : il s'agit de conserver une grande base de données d'images déjà interprétées et d'utiliser des algorithmes d'indexation d'images par leur contenu pour rapprocher d'une nouvelle image les images de la base de données les plus similaires. Les atlas intelligents pourraient se généraliser à de très nombreuses formes d'images médicales dans le futur.

3) Oncologie computationnelle

Des modèles numériques de tumeurs cérébrales sont développés pour mieux exploiter les observations fournies par les images médicales. Ces modèles incluent une composante physiopathologique qui décrit l'évolution de la densité des cellules tumorales dans les tissus cérébraux du patient. Une fois ces modèles personnalisés, des algorithmes permettent de mieux quantifier l'évolution passée de la tumeur et, sous certaines hypothèses, de mieux prédire son infiltration et son évolution future. Les modèles peuvent être enrichis pour guider la planification thérapeutique, notamment en radiothérapie. Ils peuvent également servir à construire des bases de données d'images de tumeurs virtuelles, utilisées pour entraîner des algorithmes d'apprentissage statistique à interpréter automatiquement les images de tumeurs réelles.

4) Cardiologie computationnelle

Les modèles numériques du cœur permettent de simuler son activité électrique et mécanique ainsi que le mouvement 4D qui en résulte. Ces modèles peuvent être personnalisés grâce à des images médicales dynamiques et des mesures de pression

et d'électrophysiologie pour l'instant assez invasives (utilisation de cathéters endovasculaires). Les modèles personnalisés permettent à des algorithmes de quantifier la fonction cardiaque et de prédire certains risques d'arythmie. Ils permettent dans certaines conditions de prédire le bénéfice attendu de certaines thérapies, par exemple la pose d'une prothèse vasculaire dans une artère coronaire, ou l'implantation d'un stimulateur cardiaque destiné à resynchroniser le mouvement des ventricules. Des prototypes permettent déjà à des algorithmes de simuler de façon interactive certains gestes de cardiologie interventionnelle destinés à corriger des arythmies.

Conclusion

Les progrès actuels dans le domaine de l'imagerie médicale computationnelle permettent d'entrevoir comment l'informatique et les sciences numériques peuvent accompagner le passage d'une médecine plutôt *normalisée* et *réactive* vers une médecine plus *personnalisée*, *précise*, *préventive* et *prédictive*².

Ces progrès reposent en grande partie sur des avancées algorithmiques en traitement d'images et dans la modélisation numérique de l'anatomie et de la physiologie du corps humain. Ils bénéficient également de l'amélioration régulière des technologies d'acquisition des images médicales et des performances du matériel informatique, tant en vitesse de calcul qu'en capacité de stockage et de transmission des informations.

Les progrès de la recherche s'appuient enfin sur un triangle vertueux dont chaque sommet est important. Le premier sommet désigne une recherche académique pluridisciplinaire, associant informatique et sciences numériques avec d'autres sciences (mathématiques, biologie, physique, chimie, etc.). Le second sommet y associe un partenariat clinique, indispensable pour résoudre des problèmes médicaux pertinents et valider les solutions proposées. Enfin, le troisième sommet y associe un partenariat industriel, incontournable pour transformer les prototypes de laboratoire en produits véritables. Les frontières entre ces trois mondes ne sont pas étanches, leurs interactions sont riches d'enseignements et fertiles en innovations.

La recherche en imagerie médicale computationnelle et thérapie guidée par l'image est portée par une jeune communauté internationale de chercheurs qui partagent une même école de pensée et qui ont créé la société savante MICCAI (*Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*). La conférence éponyme, créée en 1998, rassemble chaque année sur un continent différent plus de 1000 participants, dont environ 40 % sont des doctorants. La plupart des jeunes doctorants trouvent après leur thèse un emploi académique ou industriel dans le domaine de l'imagerie médicale computationnelle, et un nombre croissant d'entre eux participe à la création ou au développement de jeunes entreprises.

2. Elias Zerhouni. *Les grandes tendances de l'innovation biomédicale au XXI^e siècle*, Paris, Fayard, coll. « Leçons inaugurales du Collège de France » ; édition électronique : Paris, Collège de France, 2011, <http://books.openedition.org/cdf/403>.

Cours et séminaires^b

Cours 1. Sciences des images médicales : les grandes classes de problèmes. Le recalage d'images

Ce cours décrit brièvement l'organisation générale de l'enseignement et les grandes classes de problèmes avant d'évoquer plus en détails le problème du recalage d'images médicales. Après une présentation historique des premières approches qui se cantonnaient aux objets rigides, les algorithmes les plus récents sont présentés : ils permettent de prendre en compte des déformations anatomiques modélisées par des difféomorphismes (transformations inversibles très régulières).

Ce cours est complété par les deux séminaires suivants :

- « Chirurgie du futur guidée par l'image numérique », Jacques Marescaux (IHU Strasbourg) ;
- « Cardiologie du futur à l'ère du patient numérique », Michel Haïssaguerre (CHU de Bordeaux).

Cours 2. Se repérer dans les images : recalage et segmentation

Ce cours présente le problème de la segmentation d'images médicales et approfondit deux classes d'algorithmes représentatifs d'une partie de l'état de l'art : approche bayésienne d'une part et arbres de décision/forêts aléatoires d'autre part. Dans une troisième partie, le cours aborde les liens étroits entre recalage et segmentation, et présente des algorithmes de segmentation par recalage d'atlas.

Ce cours est complété par les deux séminaires suivants :

- « Mesurer le cerveau numérique », Jean-François Mangin (Neurospin Saclay) ;
- « Reconstruction d'organes dans les formes », Hervé Delingette (Inria, Sophia-Antipolis).

Cours 3. Variabilité anatomique et fonctionnelle : atlas statistiques

Ce cours présente la construction de représentations statistiques à partir de bases de données d'images anatomiques. Il décrit le problème de la mise en correspondance de structures homologues entre les images, puis le problème du calcul de la moyenne et de la variance dans des variétés géométriques qui ne sont pas des espaces vectoriels. Le cours introduit la notion de géodésique et d'espérance de Fréchet, ainsi que des algorithmes pratiques de construction d'atlas statistiques.

Ce cours est complété par les deux séminaires suivants :

- « Phénotype, fonction et génotype », Bertrand Thirion (Neurospin, Inria Saclay) ;
- « Statistiques de formes et variétés anatomiques », Xavier Pennec (Inria Sophia-Antipolis).

b. Les enseignements sont disponibles en vidéo sur le site Internet du Collège de France : http://www.college-de-france.fr/site/nicholas-ayache/_course.htm et <http://www.college-de-france.fr/site/nicholas-ayache/seminar-2013-2014.htm> [NdÉ].

Cours 4. La dimension temporelle : quantifier une évolution

Ce cours présente des modèles et des algorithmes permettant d'analyser des séquences temporelles d'images pour détecter et quantifier une évolution. La principale application clinique abordée est la mesure de l'atrophie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer, mais d'autres maladies sont brièvement illustrées, notamment la sclérose en plaques. Les algorithmes sont guidés principalement par des modèles géométriques avancés (difféomorphismes paramétrés par des flots de vitesse) et des modèles statistiques adaptés. Un modèle biophysique d'atrophie est brièvement présenté ainsi que des perspectives futures.

Ce cours est complété par les deux séminaires suivants :

- « La neuro-imagerie à l'ère du patient numérique », Stéphane Lehericy (IHU Pitié Salpêtrière) ;
- « Biomarqueurs d'imagerie dans les pathologies cérébrales », Christian Barillot (CNRS, Inserm, Irisa).

Cours 5. Imagerie des tumeurs : modèles biophysiques pour mesurer et prédire

Ce cours expose des modèles de croissance de tumeurs cérébrales qui s'appuient sur un modèle géométrique de l'anatomie du cerveau, un modèle biomécanique des tissus et un modèle physiopathologique macroscopique de prolifération et migration des cellules tumorales. Le cours présente des algorithmes permettant d'identifier les paramètres de ces modèles à partir de séquences temporelles d'images médicales puis leur utilisation pour quantifier une évolution, prédire une évolution et optimiser une radiothérapie. Le cours présente également l'utilisation de modèles biophysiques pour simuler des images médicales de tumeurs. Un dernier exemple présente la modélisation des transports thermiques dans le cadre de l'ablation par radiofréquence des tumeurs hépatiques, prenant en compte la vascularisation personnalisée de l'organe.

Ce cours est complété par les deux séminaires suivants :

- « Neurochirurgie guidée par l'image », Emmanuel Mandonnet (Hôpital Lariboisière) ;
- « Radiothérapie guidée par l'image », Jocelyne Troccaz (TIMC Grenoble).

Cours 6. Imagerie microscopique in vivo : mosaïques numériques et indexation

Ce cours présente le traitement informatique des images microscopiques confocales acquises *in vivo* et *in situ* par une mini-sonde flexible. Après les prétraitements qui permettent de corriger et quantifier l'image, le cours se focalise sur deux problèmes clefs : la construction automatique de mosaïques d'images pour augmenter le champ de vue tout en préservant voire en augmentant la résolution microscopique, puis la projection d'informations sémantiques en rapprochant automatiquement toute nouvelle image de celles déjà expertisées dans un *atlas intelligent*. Le cours décrit notamment des algorithmes permettant de construire des représentations des images invariantes par certaines transformations et des algorithmes permettant de retrouver des images similaires dans une grande base d'images.

Ce cours est complété par les deux séminaires suivants :

- « Les enjeux médicaux de l'endomicroscopie », Jean-Paul Galmiche (CHU de Nantes) ;

- « Des étoiles aux cellules, de la recherche à l'entreprise », Sacha Loiseau (Mauna Kea Technologies, Paris).

Cours 7. Le cœur numérique personnalisé : diagnostic, pronostic et thérapie

Ce cours présente un modèle numérique du cœur incluant les composantes géométrique (anatomie du cœur, structure des fibres cardiaques), électrique (dépolarisation et repolarisation des tissus cardiaques), mécanique (contraction puis relaxation des fibres), et hémodynamique (circulation du sang). Les modèles sont macroscopiques et comportent un nombre limité de paramètres qui peuvent être identifiés dans certaines conditions à partir des images et des signaux cardiaques. Le cours présente les applications potentielles de ces avancées pour quantifier la fonction cardiaque, prédire un risque d'arythmie ou l'effet d'une thérapie (par exemple une resynchronisation cardiaque par stimulation biventriculaire).

Ce cours est complété par les deux séminaires suivants :

- « Images et signaux cardiaques : état de l'art et futur », Pierre Jaïs (IHU Bordeaux) ;
- « Vers un système vasculaire numérique », Jean-Frédéric Gerbeau (Inria – UPMC).

Cours 8. Réalité virtuelle, simulation et perspectives

Ce cours introduit la *réalité augmentée* qui permet de rendre le patient « virtuellement transparent » pendant une intervention en projetant des images pré-opératoires sur le champ opératoire. Il introduit ensuite la *réalité virtuelle* pour la simulation de chirurgie mini-invasive, en construisant des modèles virtuels d'organes avec lesquels on peut interagir avec un retour visuel et un retour d'effort réalistes. Le cours présente également de nouvelles formes de simulation rendues possibles par la sophistication des modèles biophysiques (atrophie cérébrale, croissance de tumeurs, mouvement cardiaque, etc.). Enfin, il présente une vision du futur du patient numérique.

Ce cours est complété par les deux séminaires suivants :

- « Réalité augmentée en endoscopie et chirurgie », Luc Soler (IHU Strasbourg) ;
- « Simulation en médecine : présent et futur », Stéphane Cotin (Inria – IHU Strasbourg).

Colloque : *From medical images to computational medicine* (des images médicales à la médecine computationnelle)^c

Le colloque international présente certaines des activités de recherche les plus avancées en imagerie médicale computationnelle et en modélisation informatique d'organes. Son programme est le suivant.

Nicholas Ayache dans son allocution « From medical images to computational medicine, an Introduction » présente les enjeux du patient numérique personnalisé.

c. Le colloque est disponible sur le site internet du Collège de France : <http://www.college-de-france.fr/site/nicholas-ayache/symposium-2013-2014.htm> [NdÉ].

Sir Michael Brady (université d'Oxford, Royaume-Uni), dans sa conférence « Biophysical models for cancer imaging », présente des modèles biophysiques adaptés à l'analyse computationnelle d'images anatomiques et métaboliques de diverses formes de cancer : cancer du sein, du rectum et de la peau.

Daniel Rueckert (Imperial College London, Royaume-Uni), dans sa conférence « Learning clinical information from medical images », présente des représentations parcimonieuses des images et des méthodes d'apprentissage automatique pour extraire des informations cliniquement utiles dans des images cardiaques et dans des images cérébrales, notamment des IRM du fœtus.

Guido Gerig (université d'Utah, États-Unis), dans sa conférence « Spatiotemporal analysis of brain development and disease progression », présente des modèles spatiotemporels d'analyse de séquences d'images pour quantifier des évolutions, notamment le développement de structures cérébrales chez le nouveau-né et le jeune enfant.

Antonio Criminisi (Microsoft Research, Royaume-Uni), dans sa conférence « Decision forests in medical image analysis », présente des algorithmes d'apprentissage statistique pour localiser automatiquement les organes dans des images médicales du corps entier, pour segmenter des lésions cancéreuses, ou pour quantifier le mouvement de patients parkinsoniens placés face à des caméras vidéos.

Peter Hunter (université de Auckland, Nouvelle-Zélande), lors de sa conférence « Computational physiology : Connecting molecular systems biology with clinical medicine », présente les travaux du projet international Physiome et du consortium européen *Virtual Physiological Human* sur la modélisation multi-échelle de la physiologie du corps humain et les applications cliniques potentielles de celle-ci.

Olivier Faugeras (Inria, université de Nice Sophia Antipolis), dans sa conférence « Toward a statistical neuroscience », présente des modèles de populations de neurones à différentes résolutions spatiotemporelles et des outils mathématiques et algorithmiques d'analyse et de simulation faisant appel notamment à la théorie des systèmes dynamiques, du calcul stochastique, du champ moyen et des grandes déviations.

James Duncan (université de Yale, États-Unis), dans sa conférence « Model-based biomedical image analysis », présente des modèles biomécaniques et des représentations parcimonieuses des images permettant d'analyser des images médicales notamment en neuro-imagerie et en imagerie cardiaque.

David Hawkes (University College, Royaume-Uni), dans sa conférence « Multi-scale image-guided interventions », présente le rôle de l'imagerie médicale computationnelle multi-échelle dans le guidage d'interventions chirurgicales, notamment pour le cancer de la prostate, du sein et du côlon.

Nassir Navab (Technical University Munich, Allemagne, et Johns Hopkins University, États-Unis), dans sa conférence « augmented reality in the operating room », présente la réalité augmentée dans la salle d'intervention ainsi que des systèmes innovants d'acquisition robotisée d'images.

Dorin Comaniciu (Siemens Corporate Research, États-Unis), dans sa conférence « Towards image-based personalized medicine », présente un modèle computationnel multi-échelle du cœur permettant de simuler son métabolisme, son activité électrique, mécanique et hémodynamique, avec une gamme d'applications potentielles en cardiologie.

Nicholas Ayache, dans sa conclusion « The future of the personalized digital patient », présente sa vision du futur de l'imagerie médicale computationnelle et du patient numérique.

PUBLICATIONS (SÉLECTION SUR 2013-2014)

Nikos Paragios, Jim Duncan et Nicholas Ayache (éd.), *Handbook of Biomedical Imaging: Methodologies and Clinical Research*, Springer, 2014.

Herve Lombaert, Leo Grady, Xavier Pennec, Nicholas Ayache et Farida Cheriet., « Spectral Log-Demons: Diffeomorphic Image Registration with Very Large Deformations », *International Journal of Computer Vision*, 107(3), 2014, 254-271.

Stanley Durrleman, Xavier Pennec, Alain Trouvé, José Braga, Guido Gerig et Nicholas Ayache, « Toward a Comprehensive Framework for the Spatiotemporal Statistical Analysis of Longitudinal Shape Data », *International Journal of Computer Vision*, 103(1), 2013, 22-59.

Benedetta Leonardi, Andrew Taylor, Tommaso Mansi, Ingmar Voigt, Maxime Sermesant, Xavier Pennec, Nicholas Ayache, Younes Boudjemline et Giacomo Pongiglione, « Computational modelling of the right ventricle in repaired tetralogy of Fallot: can it provide insight into patient treatment? », *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 14(4), 2013, 381-6.

Marco Lorenzi, Nicholas Ayache, Giovanni Frisoni, B. et Xavier Pennec, « LCC-Demons: a robust and accurate symmetric diffeomorphic registration algorithm », *NeuroImage*, 81(1), 2013, 470-483.

Stéphanie Marchesseau, Hervé Delingette, Maxime Sermesant, Rocio Cabrera Lozoya, Catalina Tobon-Gomez, Philippe Moireau, Rosa Maria Figueras I Ventura, Karim Lekadir, Alfredo Hernandez, Mireille Garreau, Erwan Donal, Christophe Leclercq, Simon G. Duckett, Kawal Rhode, Christopher Aldo Rinaldi, Alejandro F. Frangi, Reza Razavi, Dominique Chapelle et Nicholas Ayache, « Personalization of a Cardiac Electromechanical Model using Reduced Order Unscented Kalman Filtering from Regional Volumes », *Medical Image Analysis*, 17(7), 2013, 816-829.

Stéphanie Marchesseau, Hervé Delingette, Maxime Sermesant, Michel Sorine, Kawal Rhode, Simon G. Duckett, Christopher Aldo Rinaldi, Reza Razavi et Nicholas Ayache, « Preliminary Specificity Study of the Bestel-Clément-Sorine Electromechanical Model of the Heart using Parameter Calibration from Medical Images », *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 20, 2013, 259-271.

Adityo Prakosa, Maxime Sermesant, Pascal Allain, Nicolas Villain, Christopher Aldo Rinaldi, Kawal Rhode, Reza Razavi, Hervé Delingette et Nicholas Ayache, « Cardiac Electrophysiological Activation Pattern Estimation from Images using a Patient-Specific Database of Synthetic Image Sequences », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2013.

Adityo Prakosa, Maxime Sermesant, Hervé Delingette, Stéphanie Marchesseau, Eric Saloux, Pascal Allain, Nicolas Villain et Nicholas Ayache, « Generation of Synthetic but Visually Realistic Time Series of Cardiac Images Combining a Biophysical Model and Clinical Images », *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(1), 2013, 99-109.

Islem Rekik, Stéphanie Allasonnière, Olivier Clatz, Ezequiel Geremia, Erin Stretton, Hervé Delingette et Nicholas Ayache, « Tumor Growth Parameters Estimation and Source Localization From a Unique Time Point: Application to Low-grade Gliomas », *Computer Vision and Image Understanding*, 117(3), 2013, 238-249.

Jan Unkelbach, Bjoern Menze, Ender Konukoglu, Florian Dittmann, Nicholas Ayache et Helen Shi. Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: implications for spatial dose redistribution, *Physics in Medicine and Biology*, 2013.

Jan Unkelbach, Bjoern Menze, Ender Konukoglu, Florian Dittmann, Matthieu Le, Nicholas Ayache et Helen Shi, « Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: improving target volume delineation », *Physics in Medicine and Biology*, 2013.

J. Weese, Nicholas Ayache, and Nicolas Smith, P., « Personalized Cardiac Modeling and Simulations in euHeart », *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2013 (Editorial)

Pietro Gori, Olivier Colliot, Linda Marrakchi-Kacem, Yulia Worbe, Fabrizio De Vico Fallani, Mario Chavez, Sophie Lecomte, Cyril Poupon, Andreas Hartmann, Nicholas Ayache et Stanley Durrleman, « A Prototype Representation to Approximate White Matter Bundles with Weighted Currents », *MICCAI – Lecture Notes in Computer Science*, Springer, 2014.

Bishesh Khanal, Marco Lorenzi, Nicholas Ayache et Xavier Pennec, « A Biophysical Model of Shape Changes due to Atrophy in the Brain with Alzheimer’s Disease », *MICCAI, Lecture Notes in Computer Science*, Springer, 2014.

Loic Le Folgoc, Hervé Delingette, Antonio Criminisi et Nicholas Ayache, « Sparse Bayesian Registration », *MICCAI - Lecture Notes in Computer Science*, Springer, 2014.

Herve Lombaert, D Zikic, Antonio Criminisi et Nicholas Ayache, « Laplacian Forests: Semantic Image Segmentation by Guided Bagging », *MICCAI, Lecture Notes in Computer Science*, Springer, 2014.

Jan Margeta, A. Criminisi, Daniel Lee, C. et Nicholas Ayache, « Recognizing cardiac magnetic resonance acquisition planes », *Medical Image Understanding and Analysis*, 2014.