

Estimation non supervisée de surfaces pour l'acquisition adaptative de tissus biologiques en microscopie de fluorescence

Frédéric GALLAND^{1,*} Loïc LE GOFF²

¹Aix-Marseille Univ, CNRS, Centrale Med, Institut Fresnel, Marseille, France

²Aix-Marseille Univ, CNRS, Centrale Med, Institut Fresnel, Turing Center for Living Systems, Marseille, France

Résumé – Nous avons récemment proposé une stratégie d'acquisition adaptative en microscopie de fluorescence pour l'imagerie des tissus biologiques organisés sous forme de monocouches de cellules. A partir d'un faible nombre d'acquisitions aléatoires, l'approche consiste à estimer la surface sur laquelle ces cellules sont distribuées, permettant ensuite de concentrer l'illumination autour de la surface d'intérêt. Nous montrons dans cet article qu'il est possible de définir un cadre théorique rigoureux fondé sur le principe du MDL (Minimum Description Length), permettant d'estimer de manière non supervisée l'ensemble des paramètres de ce problème, aussi bien ceux liés à la paramétrisation de la surface que ceux liés aux inhomogénéités spatiales d'intensité.

Abstract – We have recently proposed an adaptive acquisition strategy in fluorescence microscopy for imaging biological tissues organized as monolayers of cells. Using a small number of random acquisitions, the approach estimates the surface on which these cells are distributed, allowing illumination to be focused around the region of interest. In this article, we demonstrate that it is possible to define a rigorous theoretical framework based on the Minimum Description Length (MDL) principle, enabling the unsupervised estimation of all parameters of this problem, including those related to surface parameterization and spatial intensity inhomogeneities.

1 Introduction

La microscopie confocale de fluorescence est un outil privilégié pour l'imagerie biologique, permettant d'obtenir des images volumétriques à haute résolution spatiale, en balayant le volume point par point à l'aide d'un faisceau laser. En biologie, de nombreux tissus sont organisés sous forme de monocouches de cellules, qui peuvent être incurvées dans un volume 3D (voir Fig. 1). L'imagerie de ces tissus est alors obtenue en scannant tous les voxels du cube contenant l'échantillon d'intérêt du fait de leur répartition en trois dimensions. Cependant, ces techniques sont confrontées à la toxicité de l'illumination nécessaire à l'excitation des marqueurs fluorescents : une illumination prolongée peut entraîner des phénomènes de photo-blanchiment (dégradation des fluorophores) mais peut également perturber la croissance des cellules. La réduction de la quantité de photons envoyés sur l'échantillon tout en maintenant la qualité des données acquises constitue ainsi un enjeu important.

Dans cet objectif, nous avons proposé [1, 3, 5] une nouvelle technique de microscopie adaptée à l'imagerie d'échantillons fluorescents répartis sur des surfaces courbes, qui a la capacité d'optimiser sa stratégie d'acquisition afin de scanner uniquement les voxels du volume au voisinage de la surface d'intérêt. L'approche [1] consiste à effectuer un petit nombre d'acquisitions aléatoires (typiquement 0.1% des voxels du volume), afin de pouvoir estimer une surface modélisée sous la forme d'une fonction $z = S(x, y)$ sur laquelle se répartissent les fluorophores, permettant ensuite de concentrer les acquisitions uniquement autour de cette surface d'intérêt. Cette technique permet ainsi d'obtenir des images de monocouches de cellules en balayant généralement moins de 5% du volume, réduisant ainsi la phototoxicité [1].

Un point clé de cette approche réside dans l'étape d'es-

timisation de la surface : en effet, s'il existe de nombreuses approches pour l'estimation de surfaces dédiées à la microscopie pour la biologie, elles sont généralement conçues pour être utilisées sur des volumes d'acquisitions complets [2, 4, 6]. Dans le cas présent, cette estimation doit pouvoir être effectuée uniquement à partir du faible pourcentage de voxels acquis lors de l'étape initiale (pré-scan). Elle doit de plus être robuste aux fortes inhomogénéités d'intensité dans l'échantillon et à la présence de nombreux fluorophores isolés, tout en étant la moins supervisée possible.

Dans l'approche d'estimation de surface proposée précédemment [1], même si un grand nombre de paramètres étaient déterminés automatiquement à partir des voxels acquis lors de l'étape initiale d'acquisition, il restait malgré tout nécessaire d'injecter des a priori sur la régularité de la surface et des inhomogénéités d'intensité, ainsi que sur l'épaisseur de la couche cellulaire. Outre que cela impose le réglage de paramètres de la part de l'utilisateur, cela peut également entraîner des biais en cas d'erreur sur ces a priori.

Dans cet article, nous proposons une approche fondée sur la minimisation de la longueur de description (MDL, pour Minimum Description Length principe [7]), permettant ainsi d'aborder ce problème d'estimation de surface de manière globale et non supervisée.

2 Calcul de la longueur de description

Le principe du MDL [7] consiste à choisir parmi un ensemble de modèles, celui aboutissant à la longueur de description minimale des données. Cette longueur de description correspond au nombre de nats (où $1 \text{ nat} \approx 1.44 \text{ bits}$, permettant d'utiliser le logarithme en base e plutôt qu'en base 2) nécessaires pour coder les données sans perte, mais en intégrant également dans

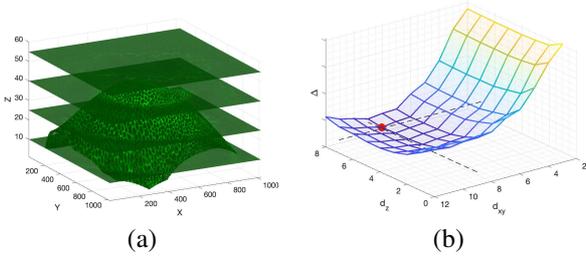


FIGURE 1 – (a) Image 3D d’un disque imaginal de larve de drosophile, acquise en microscopie confocale de fluorescence (spinning-disk). Taille de l’image selon x, y, z : $1024 \times 1024 \times 75$ voxels. (b) Evolution du critère Δ lors de l’étape (1) de l’algorithme en fonction des degrés d_z et d_{xy} de $B_{\mathbf{a}}(x, y, z)$ (minimum en $d_{xy} = 9$ et $d_z = 7$).

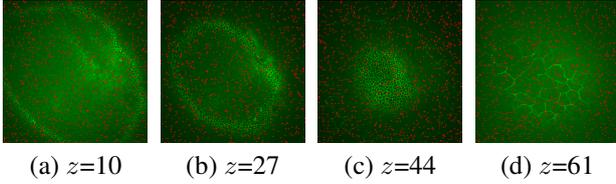


FIGURE 2 – Affichage de 4 coupes selon l’axe z de l’image de la fig. 1.a. Croix rouges : localisation des voxels aléatoirement sélectionnés lors de l’étape de pré-scan (seuls ces voxels seront utilisés par l’algorithme d’estimation de surface).

cette longueur de code, le nombre de nats nécessaire au codage du modèle. Dans notre cas, nous allons considérer que les données dont nous voulons déterminer la longueur de description sont constituées non seulement des intensités I_i de chacun de N voxels acquis lors de l’étape initiale de pré-scan, mais également de leurs coordonnées (x_i, y_i, z_i) , où i correspond à l’indice du voxel.

Nous présentons sur la Fig. 1.a, l’échantillon qui nous servira de fil rouge tout au long de cette article. Il s’agit d’une image de fluorescence 3D, acquise par microscopie confocale (spinning-disk), d’un disque imaginal chez une larve de drosophile, qui évoluera pour donner naissance à l’une des ailes de la drosophile au cours de sa métamorphose. Cette image volumique est composée de 75 images de taille 1024×1024 pixels, obtenues en scannant progressivement 75 plans différents de l’échantillon selon la direction d’éclairage z . Sur la figure 2, nous montrons les plans correspondant à $z=10, 27, 44$ et 61 : on peut ainsi voir sur les plans 10, 27 et 44 apparaître le dôme de la monocouche cellulaire de ce disque imaginal ainsi que les contours des différentes cellules. Sur le plan $z=61$, nous pouvons observer le contours de quelques autres cellules beaucoup plus grosses, qui se situent au-dessus de la monocouche cellulaire que l’on cherche à imager. Cet échantillon volumique complet nous permettra de tester notre approche d’estimation de surface en simulant l’acquisition des N voxels de l’étape de pré-scan, correspondant aux points rouges marqués sur la Fig. 2. Sur cet exemple, N correspond à 0.1% du volume total de l’échantillon, ces N voxels étant aléatoirement et uniformément répartis dans le volume.

Les voxels acquis lors du pré-scan peuvent être répartis en 3 classes, notées Ω_0, Ω_1 et Ω_2 . La classe Ω_0 correspond aux voxels non fluorescents, et les voxels fluorescents sont répartis sur les 2 autres classes : la classe Ω_2 correspond aux voxels

fluorescents au voisinage de la surface, et la classe Ω_1 aux autres voxels fluorescents.

Afin de déterminer la longueur de description associée à ces N voxels, définissons les modèles utilisés pour décrire ces données, qui vont être fonction de la classe Ω_c ($c \in \{0, 1, 2\}$) attribuée à chacun des voxels.

Pour les voxels $i \in \Omega_0$, i.e. les voxels non fluorescents, leur intensité est globalement faible, mais du fait de la présence de fluorophores dans les plans z au dessus et en dessous du plan de focalisation, cette intensité présente de fortes inhomogénéités spatiales. Il est donc important de prendre en compte ces inhomogénéités si l’on veut pouvoir détecter sans trop d’erreurs les voxels fluorescents. Pour cela, nous supposons donc que les intensités I_i des voxels non fluorescents peuvent être modélisés sous la forme $I_i = B_{\mathbf{a}}(x_i, y_i, z_i) + n_B(i)$ où $n_B(i)$ est une variable aléatoire distribuée selon une loi normale de moyenne nulle et d’écart-type σ_B et où $B_{\mathbf{a}}(x, y, z)$ est une fonction polynômiale 3D en x, y, z qui modélise ces inhomogénéités d’intensité : $m_B(x, y, z) = \sum_{m+n \leq d_{xy}} \sum_{p=0}^{d_z} a_{mnp} x^m y^n z^p$ avec d_z le degré du polynôme selon z et d_{xy} le degré du polynôme en x, y . Les degrés d_z et d_{xy} de ce polynôme, ses coefficients a_{mnp} ainsi que l’écart-type σ_B étant a priori inconnus, l’approche proposée devra pouvoir les estimer à partir des N acquisitions effectuées durant le pré-scan.

En ce qui concerne les voxels fluorescents, i.e. les voxels $i \in \Omega_1 \cup \Omega_2$, leur intensité dépend de la concentration de fluorophores et peut donc varier fortement dans l’image. Nous considérerons donc que les intensités I_i des voxels fluorescents sont les réalisations de variables aléatoires distribuées selon une loi uniforme $\mathcal{U}[m_I, M_I]$ entre le minimum m_I et le maximum M_I d’intensité de l’échantillon.

Connaissant les modèles de description des intensités I_i , nous pouvons en déduire la longueur de description $\Delta_I(\Omega_c)$ ($c \in \{0, 1, 2\}$) associée aux N_c valeurs d’intensité des voxels appartenant à la classe Ω_c , qui est directement égale à l’opposé de la log-vraisemblance [7] :

$$\Delta_I(\Omega_0) = \frac{N_0}{2} \log 2\pi\sigma_B^2 + \frac{1}{2\sigma_B^2} \sum_{i \in \Omega_0} (I_i - B_{\mathbf{a}}(x_i, y_i, z_i))^2$$

$$\Delta_I(\Omega_c) = N_c \log (M_I - m_I) \text{ pour } c \in \{1, 2\} \quad (1)$$

On s’intéresse maintenant à la longueur de description $\Delta_{XYZ}(\Omega_c)$ associée aux N_c coordonnées (x_i, y_i, z_i) des voxels dans chacune des classes Ω_c . Les voxels non fluorescents se répartissent sur toute l’image, même au sein de la monocouche cellulaire où seuls les contours cellulaires sont fluorescents (voir Fig. 2). Les coordonnées des voxels non fluorescents peuvent donc être modélisées comme les réalisations de variables aléatoires uniformes sur le volume d’acquisition. Et il en est de même pour les voxels fluorescents isolés, i.e. appartenant à la classe Ω_1 , ce qui conduit à une longueur de description $\Delta_{XYZ}(\Omega_c)$ égale à

$$\Delta_{XYZ}(\Omega_c) = N_c \log L_x L_y L_z \text{ pour } c \in \{0, 1\} \quad (2)$$

avec L_x, L_y, L_z les dimensions selon x, y, z du cube des données (ici $L_x = L_y = 1024$ et $L_z = 75$).

En revanche, les voxels fluorescents de la classe Ω_2 sont situés au voisinage d’une surface d’intérêt. Si l’on modélise cette surface d’intérêt sous la forme d’une fonction polynômiale 2D $z = S_{\theta}(x, y) = \sum_{n+m \leq d_S} \theta_{mn} x^m y^n$, la coordonnée z_i du voxel i peut être décrite sous la forme $z_i =$

$S_\theta(x_i, y_i) + n_S(i)$ où $n_S(i)$ est une variable aléatoire distribuée selon une loi normale de moyenne nulle et d'écart-type σ_S . En conservant une distribution uniforme pour les coordonnées (x_i, y_i) , on aboutit ainsi à une longueur de description

$$\Delta_{XYZ}(\Omega_2) = N_2 \log L_x L_y + \frac{N_2}{2} \log 2\pi\sigma_S^2 + \frac{1}{2\sigma_S^2} \sum_{i \in \Omega_2} (z_i - S_\theta(x_i, y_i))^2 \quad (3)$$

Ayant déterminé la longueur de description associée au codage à la fois des intensités I_i et des coordonnées (x_i, y_i, z_i) associées aux voxels dans chacune des classes $\Omega_0, \Omega_1, \Omega_2$, il reste à ajouter à cette longueur le nombre de nats associés à la description du modèle. Cette longueur peut être décomposée en 2 parties : la longueur de description Δ_P associée au codage des paramètres \mathbf{a} et θ des polynômes $B_a(x, y, z)$ et $S_\theta(x, y)$ et des écarts-types σ_B et σ_S , ainsi que la longueur de description Δ_C de la classification $\Omega_0, \Omega_1, \Omega_2$.

Concernant le terme Δ_P , il a été montré que la longueur de description associée à un paramètre réel estimé sur un échantillon de taille N_c est égal en première approximation à $\frac{1}{2} \log N_c$ [7]. On obtient alors $\Delta_P = \frac{\alpha_0+1}{2} \log N_0 + \frac{\alpha_2+1}{2} \log N_2$, où le premier terme correspond au codage des α_0 coefficients du polynôme B_a et de l'écart-type σ_B , et le second terme au codage des α_2 coefficients du polynôme S_θ et de l'écart-type σ_S , avec $\alpha_0 = \frac{(d_z+1)(d_{xy}^2+3d_{xy}+2)}{2}$ et $\alpha_2 = \frac{d_S^2+3d_S+2}{2}$.

Le terme Δ_C correspond à la longueur de description de la classification en trois classes $\Omega_0, \Omega_1, \Omega_2$. En modélisant cette classification sous la forme d'une variable aléatoire multinomiale sur trois valeurs $c \in \{0, 1, 2\}$, cette longueur de description est égale à l'opposé de la log-vraisemblance de l'échantillon, et donc $\Delta_C = \sum_c -N_c \log p_c$ où p_c est la probabilité d'appartenance à chacune des classes. En remplaçant ces probabilités par leurs estimées au sens du maximum de vraisemblance, ce qui correspond à choisir les paramètres p_i minimisant cette longueur de description, nous obtenons finalement $\Delta_C = \sum_{c=0}^2 -N_c \log \frac{N_c}{N}$.

Au final, la longueur de description totale Δ associée aux N voxels acquis lors de l'étape de pré-scan et associée aux paramètres $\mathbf{a}, \theta, \sigma_B, \sigma_S$ et à la classification $\Omega_0, \Omega_1, \Omega_2$ s'écrit :

$$\Delta = \sum_{c \in \{0,1,2\}} [\Delta_I(\Omega_c) + \Delta_{XYZ}(\Omega_c)] + \Delta_P + \Delta_C \quad (4)$$

Ce critère ne contient ainsi aucun paramètre à ajuster de la part de l'utilisateur, en particulier pour pondérer entre les différents termes d'attache aux données Δ_I et Δ_{XYZ} et le terme de régularisation Δ_P . L'objectif est maintenant de déterminer les paramètres $\mathbf{a}, \theta, \sigma_B, \sigma_S$, la classification $\Omega_0, \Omega_1, \Omega_2$ ainsi que le degré des polynômes B_a et S_θ minimisant Δ .

3 Optimisation du critère et résultats

Afin d'estimer les paramètres minimisant Δ , nous proposons une heuristique d'optimisation fondée sur un algorithme itératif. Cet algorithme peut être décomposé en 4 étapes décrites succinctement ci-dessous et qui seront illustrées à l'aide des résultats obtenus sur l'exemple des Fig. 1.a et 2.

Étape (1) : Nous supposons tout d'abord $\Omega_2 = \emptyset$ (absence de fluorophores localisés autour d'une surface). La longueur de description Δ est donc indépendante de S_θ et σ_S . Nous mettons alors en œuvre un approche itérative d'estimation alternée des coefficients du polynôme B_a et de la classification entre Ω_0 et Ω_1 , toujours au sens de la minimisation de Δ . Afin de s'affranchir de l'influence du paramètre σ_B , σ_B est remplacé par sa valeur $\hat{\sigma}_B$ minimisant Δ , tous les autres paramètres étant fixés. Cette procédure est répétée pour différents degrés d_{xy} et d_z du polynôme B_a (voir Fig. 1.b). A l'issue de cette étape, nous obtenons une estimation des degrés d_{xy}, d_z et des coefficients du polynôme B_a ainsi que de l'écart-type σ_B et de la classification de voxels non fluorescents Ω_0 .

Étape (2) : Nous fixons maintenant l'ensemble Ω_0 , ainsi que les paramètres \mathbf{a} et σ_B à leurs valeurs estimées lors de l'étape (1). Nous pouvons alors estimer par une approche itérative et de manière alternée les coefficients du polynôme S_θ et la classification entre Ω_1 et Ω_2 en ayant comme précédemment remplacé la valeur de σ_S par sa valeur optimale $\hat{\sigma}_S$ au sens de la minimisation de Δ , tous les autres paramètres étant fixés. Cette étape est alors répétée pour différents degrés d_S du polynôme et la valeur de d_S minimisant Δ est sélectionnée (voir Fig. 3.a). A l'issue de cette étape, le degré d_S du polynôme modélisant la surface ainsi que ses paramètres et l'écart-type σ_S ont ainsi été estimés (voir Fig. 3.b).

Étape (3) : Les 2 polynômes B_a et S_θ ayant été estimés, ainsi que les paramètres σ_B et σ_S , il est possible de ré-évaluer la classification $\Omega_0, \Omega_1, \Omega_2$. Cette nouvelle classification est obtenue en déterminant la classification minimisant Δ , sous hypothèse que tous les autres paramètres estimés lors des étapes (1) et (2) sont fixés.

Étape (4) : Une nouvelle étape consistant à ré-estimer l'ensemble des paramètres du modèle pour une classification $\Omega_0, \Omega_1, \Omega_2$ fixée peut maintenant être réalisée.

Il est alors possible de reboucler sur les étapes (3) et (4) de façon à alterner l'estimation de la classification et des paramètres associés à cette classification. Notons que sur les différents exemples testés, il est généralement inutile lors de l'étape (4) de ré-estimer le degré des polynômes B_a et S_θ .

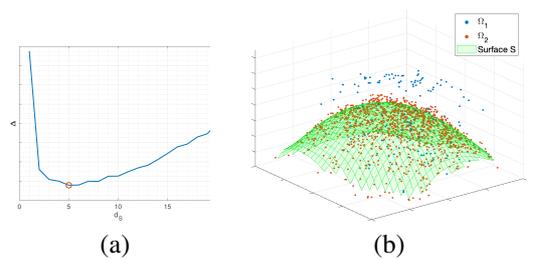


FIGURE 3 – (a) Evolution du critère Δ lors de l'étape (2) de l'algorithme en fonction du degré d_S du polynôme modélisant la surface (minimum en $d_S = 5$). (b) Surface S_θ et classification Ω_1, Ω_2 estimées à l'issue de l'étape (2) de l'algorithme.

Comme illustré sur l'exemple de la Fig. 1.a, cette approche permet ainsi une estimation non-supervisée de la surface où sont localisés les fluorophores, à partir des seuls voxels acquis lors du pré-scan (soit ici 0.1% des voxels). Afin d'imager les cellules appartenant à la monocouche cellulaire, il suffit alors d'acquérir uniquement les voxels situés sur cette surface (surface-scan), i.e. l'ensemble des voxels $(x, y, S_\theta(x, y))$ lorsque les x, y parcourent le plan. Précisons que la mono-

couche cellulaire n'est généralement pas présente sur tous les x, y , en particulier au bord de l'image. Nous proposons donc dans cet article de restreindre l'étape de surface-scan à l'ensemble des x, y appartenant à l'enveloppe convexe des (x_i, y_i) , $i \in \Omega_2$, puisqu'aucun voxel fluorescent appartenant au voisinage de la surface n'a été détecté au delà.

Nous présentons sur la Fig. 4.a l'image de l'intensité des voxels sélectionnés par cette étape de surface-scan. Pour comparaison, nous affichons sur la Fig. 4.b l'image obtenue lorsque l'ensemble des voxels du volume ont été acquis. Bien que le nombre total de voxels sélectionnés à l'issue de l'étape de surface-scan représente seulement 1% du volume, ces deux images sont de qualité similaire, ce qui valide que la surface estimée est bien localisée sur la monocouche cellulaire.

Même si l'approche a été testée sur d'autres images réelles ou simulées, faute de place nous ne nous étendrons pas sur ce point, mais discuterons de l'influence des voxels choisis durant le pré-scan. Sur l'exemple considéré dans ce papier, si l'on ré-estime la surface à partir d'autres réalisations de ces N voxels, il est possible de déterminer en chaque (x, y) l'écart-type des polynômes $S_\theta(x, y)$ estimés. Cet écart-type est ici de 0.35 voxels selon z , en moyenne sur les (x, y) appartenant à l'enveloppe convexe préalablement décrite. Ce chiffre est à comparer à l'épaisseur de la monocouche cellulaire, liée dans notre modélisation à la quantité σ_S et estimée à 2.6 voxels par notre algorithme (soit 1.04 microns, correspondant aux épaisseurs typiques précédemment choisies [1]). Ainsi, sur cet exemple, les fluctuations sur la localisation en z de la surface dues au choix aléatoires de l'étape de pré-scan, sont notablement inférieures à l'épaisseur de la monocouche.

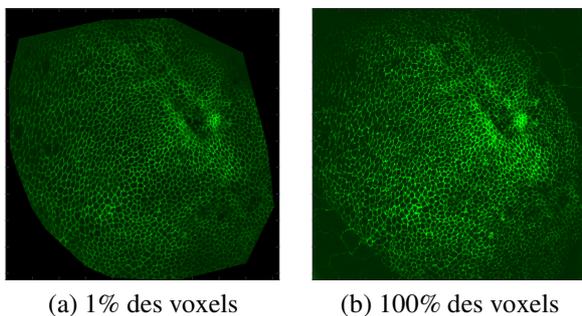


FIGURE 4 – Comparaison des images 2D obtenues : (a) Lorsque uniquement les voxels situés sur la surface sont affichés (surface-scan). (b) Lorsque l'ensemble des voxels du volume ont été acquis (Maximum Intensity Projection : en chaque (x, y) est affiché le maximum des intensités selon z). Pour améliorer le rendu visuel, nous avons soustrait les inhomogénéités $B_\alpha(x, y, z)$ estimées aux intensités.

4 Conclusion

Afin d'aboutir à une stratégie d'acquisition adaptative pour l'imagerie de monocouches cellulaires réparties sur des surfaces incurvées en 3D, nous avons montré que ce problème d'estimation de surface à partir d'un très faible nombre d'acquisitions pouvait être abordé de manière globale et non supervisée dans un cadre théorique rigoureux fondé sur le principe du MDL. L'approche obtenue permet également d'estimer les inhomogénéités d'intensité et de détecter automati-

quement les voxels fluorescents, ainsi que de déterminer le degré des polynômes 3D et 2D utilisés pour modéliser respectivement les inhomogénéités et la surface d'intérêt. Il est alors possible de limiter les acquisitions suivantes aux seuls voxels appartenant à cette surface, permettant sur l'exemple présenté ici d'imager les cellules appartenant à la monocouche d'intérêt en ayant acquis seulement 1% des voxels du volume.

De nombreuses perspectives existent à ces travaux, en particulier lorsque plusieurs monocouches cellulaires sont présentes simultanément. L'implémentation et la validation de cette approche sur un microscope confocal tel que proposé dans [1] s'avère également très motivante.

Financements et remerciements

Ces travaux ont été financés par l'Agence Nationale de la Recherche (Temporal-SmartScan ANR-22-CE42-0010, Metamorphogenesis ANR-24-CE13-2163, IDEC Plan d'investissement France 2030 ANR-21-ESRE-0002).

Les auteurs remercient également Ph. Réfrégier ainsi que les membres des équipes PhyTI et Mosaic.

Références

- [1] Faris ABOUAKIL, Huicheng MENG, Marie-Anne BURCKLEN, Hervé RIGNEAULT, Frédéric GALLAND et Loïc LEGOFF : An adaptive microscope for the imaging of biological surfaces. *Light : Science & Applications*, 10(1):210, 2021.
- [2] Pierre Barbier de REUILLE, Anne-Lise ROUTIER-KIERZKOWSKA, Daniel KIERZKOWSKI, George W BASSEL, Thierry SCHÜPBACH, Gerardo TAURIELLO, Namrata BAJPAI, Sören STRAUSS, Alain WEBER, Annamaria KISS *et al.* : Morphographx : A platform for quantifying morphogenesis in 4d. *elife*, 4:e05864, 2015.
- [3] Marie-Anne BURCKLEN, Frédéric GALLAND et Loïc LE GOFF : Optimizing sampling for surface localization in 3d-scanning microscopy. *JOSA A*, 39(8):1479–1488, 2022.
- [4] Davide HELLER, Andreas HOPPE, Simon RESTREPO, Lorenzo GATTI, Alexander L TOURNIER, Nicolas TAPON, Konrad BASLER et Yanlan MAO : Epitools : an open-source image analysis toolkit for quantifying epithelial growth dynamics. *Developmental cell*, 36(1):103–116, 2016.
- [5] Huicheng MENG, Dmitry NUZHIDIN, Miguel SISON, Frédéric GALLAND et Loïc LEGOFF : Adaptive scans allow 3d-targeted laser dissection to probe the mechanics of cell sheets. *The European Physical Journal Plus*, 138(8):733, 2023.
- [6] G. NARDI, L. TORCQ, A. A. SCHMIDT et J.-C. OLIVOMARIN : Topology-based segmentation of 3d confocal images of emerging hematopoietic stem cells in the zebrafish embryo. *Biological Imaging*, 4:e11, 2024.
- [7] J. RISSANEN : *Stochastic Complexity in Statistical Inquiry*, volume 15 de *Series in Computer Science*. World Scientific, Singapore, 1989.