

Nouvelles applications des techniques de microscopie pour le suivi des pathologies cardiovasculaires à l'échelle subcellulaire

Claudie Petit

INSERM, U 1059 SAINBIOSE,

Mines Saint-Etienne,

Saint-Etienne, France

Institut National de Physique des Matériaux

Magurele, Romania

ORCID: 0000-0003-3817-8456

Stéphane Avril

INSERM, U 1059 SAINBIOSE

Mines Saint-Etienne

Saint-Etienne, France

ORCID: 0000-0002-8604-7736

Victor Diclescu

Institut National de Physique des Matériaux

Str. Atomistilor, Nr 405A, Magurele,

Romania

ORCID: 0000-0003-0719-8016

Résumé— Les pathologies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde, et les fibroblastes cardiaques, tout comme les cellules musculaires lisses aortiques, jouent un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie des tissus vasculaires et myocardiques. En conditions pathologiques, ces deux types cellulaires subissent un changement phénotypique similaire vers un état pro-fibrotique, visant la réparation des tissus endommagés. Cette transformation se manifeste à diverses échelles : au niveau tissulaire, la rigidité des structures augmente, ce qui accroît le risque de rupture ou d'altération de la fonction du tissu. Au niveau cellulaire, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses subissent un changement phénotypique marqué en réponse aux stimuli extérieurs en cas de pathologie. A l'échelle moléculaire, les communications intercellulaires et les échanges avec l'environnement extracellulaire, en particulier en ce qui concerne l'activité ionique, se trouvent profondément modifiés. Bien que les techniques biologiques traditionnelles aient permis des avancées cruciales, de nouvelles méthodes issues de la physique appliquée et de l'ingénierie peuvent également renforcer notre compréhension du fonctionnement des cellules cardiaques ou vasculaires en conditions saines et pathologiques. Ces avancées peuvent également nous permettre de progresser vers une détection précoce des maladies cardiovasculaires—avant que ces altérations ne deviennent irréversibles à l'échelle tissulaire. Parmi ces méthodes, nous nous proposons de présenter nos récentes applications à base de microscopie à force atomique (AFM) et de Traction Force Microscopy (TFM), appliquées à des cellules musculaires lisses humaines saines et anévrismales, et nous développerons nos perspectives de travaux pour la caractérisation de la communication ionique des fibroblastes cardiaques.

Mots-clés—Physique appliquée, Cellules cardiaques, Plasticité phénotypique, Remodelage tissulaire, Homéostasie, Pathologies cardiovasculaires.

I. INTRODUCTION

Les pathologies cardiovasculaires demeurent la principale cause de décès dans le monde, avec plus de 30% des décès mondiaux chaque année [1]. Les pathologies cardiovasculaires continuent d'affecter un demi-milliard de personnes chaque année et génèrent un coût substantiel pour les systèmes de santé [1]. À la base de ces pathologies se trouvent des processus biologiques complexes impliquant divers types cellulaires, en particulier les fibroblastes cardiaques (FC) [2], [3] et les cellules musculaires lisses (VSMC) aortiques [4], [5]. Ces cellules jouent un rôle essentiel dans le maintien de la structure et de la fonction des tissus cardiaques et vasculaires, et leur dysfonctionnement peut entraîner de graves conséquences sur la santé cardiovasculaire [3], [6].

Les FC sont les principaux responsables de la régulation de la matrice extracellulaire (ECM) du myocarde, assurant ainsi la stabilité structurelle et fonctionnelle du cœur [3]. Sous des conditions physiologiques normales, ces cellules contribuent à la réparation tissulaire et à l'adaptation du cœur face aux agressions, comme le stress mécanique ou une pression artérielle élevée [7].

Cependant, en situation pathologique, ces cellules subissent un changement phénotypique vers un état pro-fibrotique, qui les conduit à produire de grandes quantités de collagène et d'autres composants de l'ECM [3], [8]. Ce processus adaptatif, qui vise à renforcer le tissu endommagé, peut néanmoins avoir des effets néfastes, augmentant la rigidité myocardique et le risque de dysfonctionnement cardiaque [9]. De même, les VSMC aortiques jouent un rôle crucial dans le maintien de la stabilité et de l'élasticité de la paroi aortique, adaptant leur structure en réponse aux changements de tension artérielle [5]. Sous des conditions pathologiques, ces cellules subissent également une transformation phénotypique, entraînant une prolifération accrue et une production de composés pro-fibrotiques similaires à ceux des FC [10], [11]. Cette similitude dans les réponses phénotypiques des FC et des VSMC, bien qu'elle ait pour objectif de stabiliser les tissus, peut également contribuer à l'aggravation des pathologies cardiovasculaires en favorisant la rigidité et la vulnérabilité des tissus vasculaires et cardiaques [10].

Cet article vise à explorer en profondeur ces transformations phénotypiques chez les FC et les VSMC aortiques, en mettant en avant leurs similitudes et leurs implications pour le développement des pathologies cardiovasculaires. Enfin, nous présenterons des techniques avancées pour étudier ces changements à l'échelle subcellulaire et soulignerons leur potentiel pour un suivi précoce et efficace de ces pathologies.

II. PHENOMENE DE TRANSITION PHENOTYPIQUE : SIMILITUDES ET IMPLICATIONS POUR LA REPARATION TISSULAIRE

A. La transition phénotypique des fibroblastes cardiaques

Les FC jouent un rôle fondamental dans la réparation et le remodelage des tissus du myocarde en réponse à des dommages. En conditions pathologiques, ces cellules subissent une transition phénotypique, adoptant un profil pro-fibrotique qui vise initialement à renforcer le tissu affaibli [8], [12], [13]. Ce changement les transforme en myofibroblastes, une version activée des FC qui sécrètent des quantités élevées de collagène et d'autres protéines de l'ECM. Cette réponse contribue à la cicatrisation, mais, en excès, elle rigidifie le tissu cardiaque, entravant son élasticité naturelle [12], [14]. En conséquence, cette accumulation excessive de matrice peut altérer la capacité de contraction du myocarde, aboutissant à un dysfonctionnement diastolique ou à une insuffisance cardiaque [9].

B. La transition phénotypique des cellules musculaires lisses aortiques

Similairement aux FC, les VSMC aortiques (VSMC) subissent également une transition phénotypique sous des contraintes mécaniques élevées [15], [16] ou en réponse à des signaux biochimiques pathologiques, notamment dans les cas d'hypertension et d'inflammation [5], [17]. Ces cellules passent

d'un phénotype contractile à un phénotype dit « synthétique », produisant davantage d'ECM et de cytokines inflammatoires [3], [17]. Ce changement, qui augmente l'épaisseur et la rigidité de la paroi aortique, vise à renforcer la structure du vaisseau sanguin mais peut provoquer des complications graves, telles que l'artériosclérose ou l'anévrisme, en cas de dysfonctionnement chronique [11], [18], [19].

C. Interactions avec d'autres types cellulaires et implications dans la pathologie

Les transitions phénotypiques des FC et des VSMC n'impacte pas seulement leur propre réponse cellulaire. En effet, les FC et VSMC activés par des stimuli pathologiques ont un double effet, à savoir : la modification des propriétés physicochimiques de l'ECM, et de leur communication directe avec les cellules voisines. Par conséquent, les autres types cellulaires présents dans le même tissu interprètent eux aussi ces changements comme des signaux d'alarme, et modifient à leur tour leur réponse. En cascade, c'est donc le tissu dans son intégralité qui s'éloigne progressivement de son état homéostatique par dérégulation de la réponse cellulaire [20]. Ainsi, au sein du myocarde, les FC impactent la capacité contractile des cardiomyocytes, et altèrent indirectement la fonction cardiaque [21]. Dans les vaisseaux sanguins, la prolifération des VSMC fibrotiques et l'accumulation d'ECM impactent la contractilité des VSMC, mais également leur synchronisation, menant ainsi à une modification du tonus et donc de la pression artérielle [10], [22].

D. Implications cliniques et limites des processus de réparation¹

Bien que les changements phénotypiques et le remodelage tissulaire soient des réponses adaptatives visant la stabilisation du tissu endommagé, ils peuvent paradoxalement contribuer à la progression des maladies cardiovasculaires [17]. En augmentant la rigidité et en perturbant la signalisation intercellulaire, ces cellules deviennent elles-mêmes des sources potentielles de dysfonctionnement à long terme. Mieux comprendre ces transformations reste donc un enjeu crucial afin de développer des thérapies visant à freiner la fibrose sans compromettre les capacités réparatrices naturelles du cœur et des vaisseaux [2], [9], [23].

III. MODIFICATIONS A L'ECHELLE MOLECULAIRE SOUS CONDITIONS PATHOLOGIQUES

A. Les modifications ioniques dans les fibroblastes cardiaques

Les FC en conditions pathologiques modifient leur activité ionique pour adapter leur fonction et leur structure [24]. En particulier, la signalisation calcique, essentielle pour de nombreuses fonctions cellulaires, est perturbée dans les FC activés [25]. Ces modifications influencent non seulement la prolifération et la production de collagène mais altèrent également les interactions avec les cardiomyocytes [21]. Le calcium intracellulaire augmente en réponse au stress, influençant la rigidité de la cellule et modifiant la communication avec l'ECM, ce qui peut finalement compromettre l'homéostasie myocardique [3].

B. Les altérations ioniques dans les cellules musculaires lisses aortiques

Les VSMC présentent également des changements significatifs dans leur activité ionique lorsqu'elles passent à un phénotype synthétique [5]. Cette transition s'accompagne d'une augmentation de l'activité calcique intracellulaire, qui participe au durcissement de la paroi vasculaire [26]. Les échanges ioniques,

notamment ceux du calcium, sont cruciaux pour maintenir la tension artérielle, mais les déséquilibres induits par le stress mécanique peuvent entraîner une contractilité excessive et une rigidité artérielle, facteurs de risque de maladies cardiovasculaires graves comme les anévrismes ou l'artériosclérose [27].

C. Avancées dans la recherche cardiovasculaire à l'échelle subcellulaire et limites

Les techniques traditionnelles, comme les colorations histologiques, restent très utilisées pour observer la fibrose et les altérations structurales dans les tissus [28]. Cependant, elles n'offrent qu'une image statique des processus cellulaires et ne permettent pas d'étudier les changements dynamiques. Les approches plus récentes, telles que la microscopie à fluorescence par résonance énergétique (FRET), fournissent des informations précieuses sur les échanges ioniques et les signaux moléculaires dans les cellules vivantes [29], [30]. Néanmoins, la FRET présente plusieurs limites, notamment la sensibilité à la distance, ce qui restreint les interactions détectables, ainsi que des problèmes d'interférence spectrale et de photoblanchiment, rendant l'interprétation des résultats complexe et limitant la durée des observations.

IV. TECHNIQUES AVANCEES POUR LE SUIVI DES TRANSFORMATIONS PHENOTYPIQUES ET DE L'ACTIVITE IONIQUE DES CELLULES CARDIAQUES

A. La Traction Force Microscopy (TFM) et la caractérisation du comportement contractile des SMC

Lors de nos précédents travaux, nous avons développé une méthode de Traction Force Microscopie (TFM), permettant de mesurer le tonus basal des VSMC vivantes, adhérant à un substrat contenant des microbilles fluorescentes [31], [32]. Chaque cellule observée a été filmée lors de son détachement du substrat par trypsinisation, et le calcul de la force appliquée par la cellule sur le substrat repose sur l'application d'un modèle mécanique (Fig. 1).

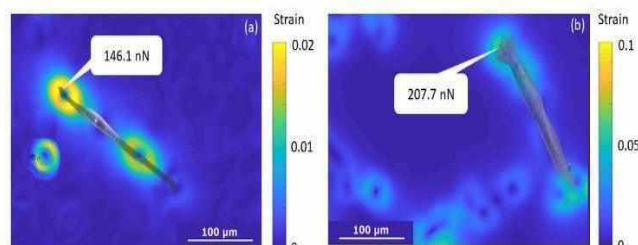


Fig. 1. Morphologie d'une cellule saine (a) et d'une cellule anévrismale (b), obtenue par contraste de phase, et superposée sur la cartographie de contraintes mécaniques mesurées par TFM. Le double motif jaune-bleu correspond à la force de traction locale exercée par la cellule sur l'hydrogel. La force calculée pour chaque cellule est affichée sur chaque image.

Cette technique nous a permis de mesurer le tonus basal de VSMC saines et anévrismales issues de culture primaire humaine, et ce sur différentes rigidités de substrat (4 à 25 kPa). Les résultats montrent que les forces de traction sont significativement plus importantes sur les substrats les plus rigides, et chez les VSMC anévrismales par rapport aux VSMC saines. Nous en avons conclu que ces résultats allaient dans le sens d'un changement phénotypique des VSMC vers des cellules plus résistantes face à l'augmentation de rigidité de la paroi artérielle, en vue de la protéger contre les fortes sollicitations mécaniques en conditions pathologiques.

¹ European Research Council - ERC-2014-CoG BIOLOCHANICS European Research Agency (REA) – HORIZON-WIDERA-2023

B. La microscopie à force atomique (AFM) : un nanoindenteur pour la caractérisation localisée des propriétés biomécaniques des SMC

La microscopie à force atomique (AFM) est une technique puissante permettant d'analyser les propriétés mécaniques des cellules à une échelle nanométrique. Cette méthode a déjà fait ses preuves pour révéler des irrégularités locales au niveau du cytosquelette de cellules cardiaques déficientes [33]. Nous l'avons nous-même précédemment utilisée pour caractériser la rigidité locale des VSMC selon deux paramètres, à savoir la présence ou non de la pathologie anévrismale, et la rigidité de leur substrat de culture (gels de 12 kPa et 25 kPa), mimant leur ECM naturelle [34] (Fig. 2).

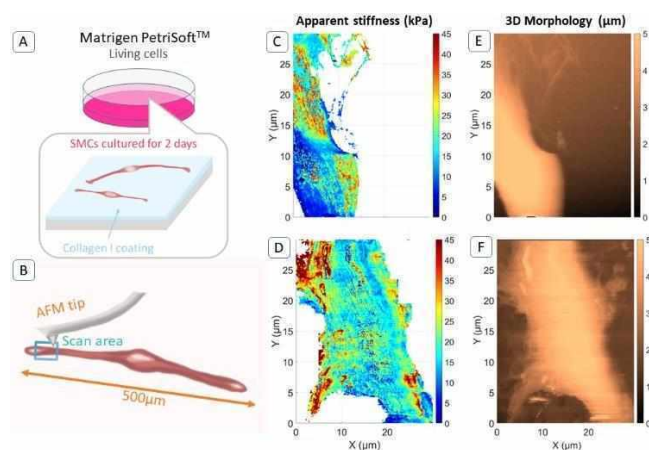


Fig. 2. Culture des VSMC humaines sur un substrat d'hydrogel avec couche superficielle de collagène pour faciliter l'adhérence cellulaire (Matrigen PetriSoft) (a). Images AFM : mesure de la rigidité apparente locale en kPa (c et d), topographie correspondante en µm (e et f). Pour une cellule saine – AoSMC (c et e), et une cellule anévrismale – AnevSMC (d et f), cultivées sur un gel de 12 kPa.

Les principaux résultats de cette étude nous ont permis de montrer que la pathologie anévrismale, et l'augmentation de rigidité de l'ECM avaient tendance à augmenter la rigidité locale moyenne des VSMC (Fig. 3).

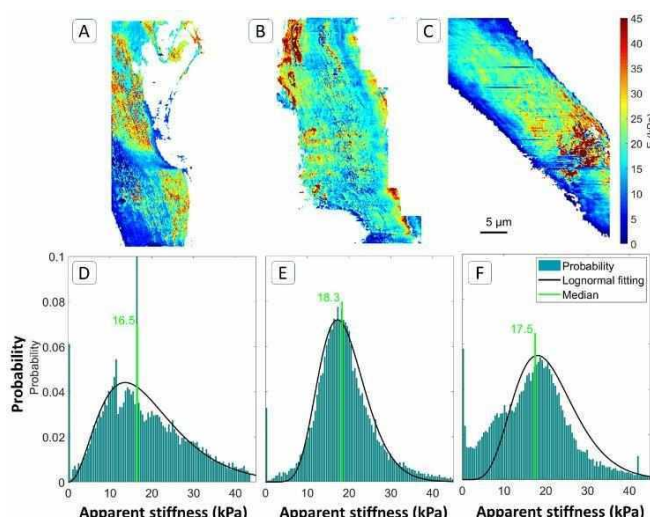


Fig. 3. Cartographie de rigidité apparente et histogrammes correspondants en kPa, pour une cellule saine – AoSMC (a et d), et une cellule anévrismale – AnevSMC (b et e), sur un gel de 12 kPa, et pour une AoSMC sur un gel de 25 kPa (c et f). La rigidité médiane est affichée par la ligne verticale verte. La courbe noire représente un modèle de régression log normal. Ce type de mesure a été répété n fois selon les groupes : AoSMC/12kPa (n=11), AnevSMC/12kPa (n=10), et AoSMC/25kPa (n=15).

Ces résultats sont complétés par notre étude précédente montrant une augmentation de tonus chez les VSMC anévrismales [32]. Ces résultats ouvrent la voie vers une utilisation plus large de l'AFM pour la détection des modifications subcellulaires chez la VSMC en cas de pathologies cardiaques.

C. La microscopie électrochimique à balayage (SECM) et l'étude des échanges ioniques de fibroblastes cardiaques avec son microenvironnement

La microscopie électrochimique à balayage (SECM) est une technique capable de cartographier les activités électrochimiques à la surface des cellules en temps réel. Elle est particulièrement adaptée pour l'étude des échanges ioniques des FC et des VSMC, en permettant d'observer les variations dans les flux ioniques, tels que ceux du calcium, essentiels pour l'homéostasie cellulaire [26]. La SECM a montré son efficacité dans la détection des variations ioniques subtiles, aidant ainsi à mieux comprendre comment les modifications de l'activité ionique influencent la rigidité et la prolifération des cellules. C'est pourquoi nous avons pour perspective d'approfondir l'application de la SECM et de l'AFM au cours de nos futurs travaux visant la caractérisation de l'activité ionique des fibroblastes cardiaques.

CONCLUSIONS

En conclusion, les FC et les VSMC jouent un rôle central dans le développement et la progression des pathologies cardiovasculaires en raison de leur transition phénotypique sous conditions pathologiques. Ce changement, bien qu'essentiellement adaptatif et destiné à renforcer le tissu endommagé, contribue également à l'augmentation de la rigidité tissulaire, ce qui peut entraîner une perte de fonction et un risque accru de complications sévères. La compréhension des mécanismes sous-jacents, en particulier les modifications des échanges ioniques et moléculaires, est cruciale pour anticiper et mieux cibler les interventions thérapeutiques. Les avancées technologiques, notamment la microscopie à force atomique (AFM) et la microscopie électrochimique à balayage (SECM), ouvrent de nouvelles perspectives pour une meilleure caractérisation à l'échelle subcellulaire. Ces techniques multidisciplinaires permettent de caractériser précisément les altérations mécaniques et électrochimiques des cellules isolées, offrant ainsi une voie prometteuse pour le suivi précoce et la détection des pathologies cardiovasculaires, de façon plus personnalisée en fonction des patients, et avant que les dommages ne deviennent irréversibles.

REMERCIEMENTS

Stéphane Avril et Claudie Petit remercient l'European Research Council pour la bourse ERC-2014-CoG BIOLOCHANICS, N°647067. Cette bourse a financé les travaux de thèse de Claudie Petit, intitulée « Propriétés mécaniques des VSMC isolées issues d'aortes humaines saines et anévrismales », soutenue le 26 avril 2021.

Victor Diclescu et Claudie Petit expriment leur gratitude envers la European Research Agency (REA), pour le financement obtenu pendant l'appel HORIZON-WIDERA- 2023-TALENTS-02-01, pour le projet PriOBIONCell, N°: 101180627. Ce projet a débuté le 2 septembre 2024 au laboratoire Fonctionnel Nanostructures, NIMP, Magurele, Romania, et s'inscrit dans la continuité de la thématique de recherche de Claudie Petit.

REFERENCES

- [1] M. D. Cesare *et al.*, « The Heart of the World », *Glob. Heart*, vol. 19, n° 1, p. 11, janv. 2024,
- [2] N. G. Frangogiannis, « Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities », *Mol. Aspects Med.*, vol. 65, p. 70-99, févr. 2019,
- [3] K. E. Porter et N. A. Turner, « Cardiac fibroblasts: At the heart of myocardial remodeling », *Pharmacol. Ther.*, vol. 123, n° 2, p. 255-278, août 2009,
- [4] A. Frismantene, M. Philippova, P. Erme, et T. J. Resink, « Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity », *Cell. Signal.*, vol. 52, p. 48-64, déc. 2018,
- [5] G. K. Owens, M. S. Kumar, et B. R. Wamhoff, « Molecular Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation in Development and Disease », *Physiol. Rev.*, vol. 84, n° 3, Art. n° 3, juill. 2004,
- [6] K. Hayashi, A. Kamiya, et K. Ono, *Biomechanics: Functional Adaption and Remodeling*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [7] N. Cadosch, C. Gil-Cruz, C. Perez-Shibayama, et B. Ludewig, « Cardiac Fibroblastic Niches in Homeostasis and Inflammation », *Circ. Res.*, vol. 134, n° 12, p. 1703-1717, juin 2024,
- [8] J. G. Travers, F. A. Kamal, J. Robbins, K. E. Yutzey, et B. C. Blaxall, « Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens », *Circ. Res.*, vol. 118, n° 6, p. 1021-1040, mars 2016,
- [9] R. D. Brown, S. K. Ambler, M. D. Mitchell, et C. S. Long, « The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure », *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 45, p. 657-687, 2005,
- [10] C. Petit, S. J. Mousavi, et S. Avril, « Review of the essential roles of SMCs in ATAA biomechanics », in *Advances in Biomechanics and Tissue Regeneration*, Academic Press., Mohamed Hamdy Doweidar, 2019, p. 95-114. Consulté le : 3 juin 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/books/advances-in-biomechanics-and-tissue-regeneration/hamdy-doweidar/978-0-12-816390-0>
- [11] K. Riches *et al.*, « Progressive Development of Aberrant Smooth Muscle Cell Phenotype in Abdominal Aortic Aneurysm Disease », *J. Vasc. Res.*, vol. 55, n° 1, Art. n° 1, 2018,
- [12] M. D. Tallquist et J. D. Molkentin, « Redefining the identity of cardiac fibroblasts », *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 14, n° 8, p. 484-491, août 2017,
- [13] F. A. van Nieuwenhoven et N. A. Turner, « The role of cardiac fibroblasts in the transition from inflammation to fibrosis following myocardial infarction », *Vascul. Pharmacol.*, vol. 58, n° 3, p. 182-188, mars 2013,
- [14] M. B. Furtado, H. T. Nim, S. E. Boyd, et N. A. Rosenthal, « View from the heart: cardiac fibroblasts in development, scarring and regeneration », *Development*, vol. 143, n° 3, p. 387-397, févr. 2016,
- [15] K. G. Birukov *et al.*, « Stretch affects phenotype and proliferation of vascular smooth muscle cells », *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 144, n° 2, Art. n° 2, mars 1995,
- [16] S. B. H. Timraz, R. Rezgui, S. M. Boularaoui, et J. C. M. Teo, « Stiffness of Extracellular Matrix Components Modulates the Phenotype of Human Smooth Muscle Cells in Vitro and Allows for the Control of Properties of Engineered Tissues », *Procedia Eng.*, vol. 110, p. 29-36, janv. 2015,
- [17] K. Hayashi et T. Naiki, « Adaptation and remodeling of vascular wall; biomechanical response to hypertension », *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 2, n° 1, Art. n° 1, janv. 2009,
- [18] N. Mao, T. Gu, E. Shi, G. Zhang, L. Yu, et C. Wang, « Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in animal model of rat thoracic aortic aneurysm », *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 21, n° 1, Art. n° 1, juill. 2015,
- [19] D. M. Milewicz *et al.*, « Altered Smooth Muscle Cell Force Generation as a Driver of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, p. ATVBAHA.116.303229, janv. 2016,
- [20] C. Petit, « Propriétés mécaniques des Cellules Musculaires Lisses isolées issues d'aortes humaines saines et anévrismales », 2021.
- [21] C. Hall, K. Gehrmlich, C. Denning, et D. Pavlovic, « Complex Relationship Between Cardiac Fibroblasts and Cardiomyocytes in Health and Disease », *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 10, n° 5, p. e019338, mars 2021,
- [22] F. V. Brozovich, C. J. Nicholson, C. V. Degen, Y. Z. Gao, M. Aggarwal, et K. G. Morgan, « Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders », *Pharmacol. Rev.*, vol. 68, n° 2, Art. n° 2, avr. 2016,
- [23] A. Yamawaki-Ogata, M. Mutsuga, et Y. Narita, « A review of current status of cell-based therapies for aortic aneurysms », *Inflamm. Regen.*, vol. 43, p. 40, août 2023,
- [24] G. R. Ross et A. Jahangir, « Functional Alterations of Ion Channels From Cardiac Fibroblasts in Heart Diseases », *J. Patient-Centered Res. Rev.*, vol. 3, n° 4, Art. n° 4, nov. 2016,
- [25] J. Feng, M. K. Armillei, A. S. Yu, B. T. Liang, L. W. Runnels, et L. Yue, « Ca2+ Signaling in Cardiac Fibroblasts and Fibrosis-Associated Heart Diseases », *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, vol. 6, n° 4, p. 34, sept. 2019,
- [26] M. J. Berridge, M. D. Bootman, et H. L. Roderick, « Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 4, n° 7, p. 517-529, juill. 2003,
- [27] S. Gouloupoulou et R. C. Webb, « The symphony of vascular contraction : How smooth muscle cells lose harmony to signal increased vascular resistance in hypertension », *Hypertension*, vol. 63, n° 3, p. e33, janv. 2014,
- [28] W. Bloch et Y. Korkmaz, « Classical Histological Staining Procedures in Cardiovascular Research », *Pract. Methods Cardiovasc. Res.*, janv. 2005,
- [29] D. R. Stroik *et al.*, « Targeting protein-protein interactions for therapeutic discovery via FRET-based high-throughput screening in living cells », *Sci. Rep.*, vol. 8, n° 1, p. 12560, août 2018,
- [30] L. Liu, F. He, Y. Yu, et Y. Wang, « Application of FRET Biosensors in Mechanobiology and Mechanopharmacological Screening », *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 8, nov. 2020, Consulté le : 5 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2020.595497/full>
- [31] A. S. Petit Claudie Guignandon Alain, « Traction Force Measurements of Human Aortic Smooth Muscle Cells Reveal a Motor-Clutch Behavior », *Mol. Cell. Biomech.*, vol. 16, n° 2, Art. n° 2, 2019,
- [32] C. Petit, A.-A. Karkhaney Yousefi, O. Ben Moussa, J.-B. Michel, Alain Guignandon, et S. Avril, « Regulation of SMC traction forces in human aortic thoracic aneurysms », *Biomech. Model. Mechanobiol.*, 2021,
- [33] B. Peña, M. Abdel-Hafiz, M. Cavašin, L. Mestroni, et O. Sbaizero, « Atomic Force Microscopy (AFM) Applications in Arrhythmogenic Cardiomyopathy », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, n° 7, Art. n° 7, janv. 2022,
- [34] C. Petit, A.-A. Karkhaney Yousefi, M. Guilbot, V. Barnier, et S. Avril, « Atomic Force Microscopy Stiffness Mapping in Human Aortic Smooth Muscle Cells », *J. Biomech. Eng.*, vol. 144, n° 081001, févr. 2022, Consulté le : 5 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1115/1.4053657>