

Une approche numérique discrète pour l'analyse de l'influence des propriétés topologiques de surfaces produites par SLM sur la motilité cellulaire.

Thomas Thenard ^{*a, b}, Rachele Allena ^a, Anita Catapano ^c, Michel Mesnard ^b

a. Arts et Métiers ParisTech, LBM/Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak,
151 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

b. Université de Bordeaux, I2M/ Institut de Mécanique et d'Ingénierie, UMR CNRS 5295,
351 Cours de la libération, 33405 Talence Cedex, France

c. Bordeaux INP, Université de Bordeaux, I2M/ Institut de Mécanique et d'Ingénierie, UMR CNRS 5295,
351 Cours de la libération, 33405 Talence Cedex, France

Résumé

La migration cellulaire joue un rôle important dans plusieurs phénomènes biologiques tels que l'ostéointégration et elle est influencée par son environnement, en particulier la rugosité et plus précisément la topologie de la surface sur laquelle elle se situe. Ainsi, les implants du marché se caractérisent généralement par une rugosité moyenne de 1 à 2 μm afin d'avoir la meilleure recolonisation osseuse. Le procédé de fabrication additive semble être prometteur pour la fabrication d'implants puisqu'il permet d'avoir un certain contrôle sur les propriétés de l'implant, mais avec des états de surfaces différents de ceux que l'on observe sur des implants classiques.

Le but de cette étude est ainsi d'analyser la motilité cellulaire sur des surfaces obtenues par SLM (Selective Laser Melting) via des simulations de migration. Les surfaces étudiées sont d'une part, des surfaces SLM brutes et d'autre part des surfaces modifiées ayant subi un traitement mécanique ou chimique. Des paramètres de surface locaux et globaux ont été définis, et leurs influences sur la motilité cellulaire ont été étudiées via un modèle numérique discret de type Cellular Potts et basé sur une minimisation de l'énergie. Les simulations ont été réalisées à l'aide du logiciel open source CompuCell3D.

Les résultats obtenus ont montré que, dans un contexte purement géométrique, la surface de contact entre implant et cellule avait un rôle important sur la migration cellulaire via l'augmentation ou l'inhibition de la vitesse de migration. Par ailleurs, la comparaison des surfaces traitées a mis en lumière l'importance d'appliquer un traitement qui génère une surface homogène à l'échelle microscopique et macroscopique afin d'avoir le même comportement cellulaire sur l'ensemble de la surface. Globalement, une surface SLM traitée chimiquement ou mécaniquement est rendue viable pour la migration cellulaire contrairement à une surface SLM brute dont la rugosité est tellement élevée qu'un effet d'emprisonnement et donc d'arrêt de la migration des cellules est observé.

Abstract

Cell migration plays a critical role during several biological phenomena. Such a process is highly influenced by the environment and more specifically by its mechanical and topological characteristics. For instance, when a prosthesis or a scaffold is implanted in the bone, the roughness of their surface may affect the overall osseointegration since both adhesion and proliferation are improved and the surface roughness recommended is between 1 and 2 μm . Additive manufacturing seems to be a

promising process for implant manufacturing, with however surface conditions far from the recommended values.

The study proposes a discrete numerical approach to investigate the influence of the surface topology on cell motility on surface obtained by additive manufacturing SLM and treated. More specifically, a Cellular Potts Model (CPM) is used, which is a lattice-based stochastic method where cell dynamics is obtained through an iterative and stochastic reduction of the overall energy. The simulations are made using the open-source GGH-based CompuCell3D. Besides, local and global roughness parameters were defined to characterize the surface.

The first numerical results point out that the cell/surface contact area plays a significant role and that the roughness increases this contact area. This increase in contact surface showed an improvement of the cell migration when compared to a plane surface, or an inhibition in the case of the SLM surface. Besides, the comparison between the surfaces highlights the importance of a good surface homogeneity to have the same migration properties in all the direction. Overall, treated surfaces exhibit a better cell migration compared to the SLM one.

Mots clefs: single cell migration, surface roughness, Cellular Potts Model (CPM), Selective Laser Melting (SLM), ostéointegration.

1 Introduction

Le procédé de fabrication additive SLM (Selective Laser Melting) semble particulièrement bien adapté aux problématiques liées à la fabrication d'implants. En effet, un implant doit être conçu pour s'adapter en priorité à la morphologie du patient et présenter les propriétés biomécaniques attendues. Cependant, l'état de surface obtenu par SLM est différent de ce que l'on observe classiquement dans la littérature. Or, il a été prouvé que l'état de surface avait une influence sur l'ostéointégration [1]. La qualité de l'ostéointégration est influencée par la capacité de la cellule à adhérer et proliférer sur la surface de l'implant et ceci est affecté par des propriétés mécaniques, chimiques et topologiques de la surface. L'étude bibliographique a montré que les propriétés mécaniques de la surface ont une influence sur l'adhésion et la motilité de la cellule via le phénomène de durotaxis [2], [3]. Un deuxième aspect qui joue un rôle dans la réponse cellulaire est la topologie de la surface. En effet, de nombreuses études ont souligné la relation entre des propriétés de surface, telles que la rugosité, et la réponse cellulaire [4]. De plus, il a été validé qu'une surface présentant une rugosité moyenne comprise entre 1 et 2 μm donne les meilleurs résultats d'ostéointégration. Par ailleurs, les effets de l'état de surface interviennent à différentes échelles. Certaines études ont révélé que la présence de nanostructures a une influence sur l'adhésion initiale [5] tandis que d'autres études montrent que des micro topologies spécifiques, telles que des rainures, peuvent affecter l'orientation et la motilité cellulaire [6], [7]. L'ensemble de ces travaux souligne l'importance de la bonne compréhension de l'influence des conditions de surface sur le comportement cellulaire, en particulier pour des surfaces obtenues par SLM. Des modèles numériques ont été proposés pour étudier l'influence de nanostructures sur l'adhésion [8], [9], ou pour étudier l'influence de micro géométries sur la forme de la cellule [10], [11]. Cependant, à notre connaissance, aucun modèle n'a proposé d'étudier l'influence de l'état de surface sur la migration d'une cellule. Dans cette étude, nous proposons donc d'analyser l'influence de la géométrie de surfaces obtenues par SLM et traitées mécaniquement et chimiquement, sur la motilité cellulaire. Cette étude sera faite via une approche numérique discrète basée sur le modèle « Cellular Potts », CP.

2 Matériels et Méthodes

2.1 Modèle numérique « Cellular Potts »

Dans cette étude, nous utilisons le modèle CP afin d'analyser le comportement de la cellule. Ce modèle se base sur une approche énergétique stochastique où l'environnement est modélisé par un lattice 3D régulier formé d'un réseau de sites identiques. Chaque site est défini par un centre $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$, et par un nombre entier $\sigma(\mathbf{x}) \in \mathbb{N}$, qui définit le statut du site. Les sites voisins de \mathbf{x} sont identifiés par \mathbf{x}' . A chaque Monte Carlo Step (MCS), le système calcule la différence nette d'énergie entre un site source (\mathbf{x}_{source}) et un site cible (\mathbf{x}_{target}). Par le calcul d'une probabilité de Boltzmann, on détermine alors la probabilité du changement de statut du site considéré :

$$P_{|\sigma(\mathbf{x}_{source}) \rightarrow \sigma(\mathbf{x}_{target})}(t) = \min \left\{ 1, e^{-\frac{\Delta H}{T}} \right\} \quad (1)$$

L'approche énergétique du modèle CP implémente les différents comportements cellulaires sous la forme de termes énergétiques Hamiltonien :

$$\Delta H = \Delta H_{adhesion} + \Delta H_{forme} + \Delta H_{Potentiel\ externe} \quad (2)$$

Avec le comportement d'adhésion de la cellule étant défini par un terme énergétique d'adhésion $J_{\sigma(\mathbf{x}),\sigma'(\mathbf{x}')}$, et prenant la forme suivante :

$$\Delta H_{adhesion} = \sum_{(\mathbf{x},\mathbf{x}')} J_{\sigma(\mathbf{x}),\sigma'(\mathbf{x}')} \cdot \left[1 - \delta_{\sigma(\mathbf{x}),\sigma'(\mathbf{x}')} \right], \quad (3)$$

Le comportement de la structure interne de la cellule est décomposé en un terme de volume et un terme de surface, et il prend la forme suivante :

$$\Delta H_{forme} = \lambda_{surface} \cdot (S - S_c)^2 + \lambda_{volume} \cdot (V - V_c)^2, \quad (4)$$

Dans l'Eq. (2), un terme énergétique de migration a été ajouté afin de mettre en mouvement la cellule sur la surface. Ce terme est représenté via un vecteur \mathbf{v} d'amplitude $\|\mathbf{v}\|$ qui prend la forme suivante

$$\Delta H_{Potentiel\ externe} = -\mathbf{v} \cdot (\mathbf{x}_{destination} - \mathbf{x}_{source}) \quad (5)$$

Ce modèle a déjà été validé dans le cadre d'une étude de la durotaxis au sein de la migration cellulaire [12]. Les paramètres du modèle sont définis dans le tableau 1.

Paramètre	Valeur	Unité
Pas	7500	MCS
Température	10	kg m ² /s ²
Domaine	350 x 250 x 60	pixel
Volume cible V_c	8500	Pixel
Surface cible S_c	4900	pixel
λ_{volume}	30	kg m ² /s ²
$\lambda_{surface}$	5	kg m ² /s ²
Dimension de la cellule	Blob de diamètre 20	Pixel
Adhésion cellule/medium	15	kg/s ²
Adhésion cellule/Surface étudié (rouge)	1	kg/s ²
Potentiel externe \mathbf{v}	Cas 1 : (30,0,0) Cas 2 : (0,30,0)	-

Tableau 1: Paramètres du modèle Cellular Potts

2.2 Caractérisation des surfaces

2.2.1. Description des surfaces étudiées

Les surfaces étudiées sont tirées d'éprouvettes ayant une forme de cube de côté 30 mm, fabriqués à partir de poudre de Ti6Al4V. Selon les données de fabrication, la poudre est caractérisée par des

particules dont le diamètre varie entre 30 et 60 μm . Le procédé SLM est réalisé sous une atmosphère contrôlée en utilisant l'argon, avec une puissance de laser de 275 W pour une vitesse de scan de 1100 mm/s. Un groupe d'échantillons a été poli selon différents abrasifs successifs (P100, P400, P800, P1200) afin d'obtenir une surface lisse sans topologie. Un autre groupe d'échantillons a subi un sablage avec de la poudre BF360 contenant des sphères de diamètre 20 μm . Trois autres groupes ont été soumis à un traitement chimique :

- (1) : 3% de HF et 20% de HNO₃ pour une durée d'immersion de 10 min [13] ;
- (2) : 10% de HF et 10% de HNO₃ pour une durée d'immersion de 10 min [14] ;
- (3) : 3% de HF et 10% de HNO₃ pour une durée d'immersion de 30 min [15] ;

L'ensemble est mis au sein d'un bain à ultrasons, suivi d'un nettoyage pour enlever les traces d'acides. Toutes les éprouvettes ont subi un lavage dans de l'éthanol pure, puis de l'eau distillée, ainsi qu'un passage à la cuve à ultrasons, afin de retirer des poudres éventuelles posées sur la surface. La surface latérale de chaque cube a été mesurée à l'aide du profilomètre optique 3D AltiSurf 1000. Une aire de 500 μm x 500 μm a été mesurée avec une résolution de 1 μm^2 dans le plan de mesure et une résolution de 10 nm en altitude. Les mesures 3D de surface ont été réalisées sur une surface représentative de chaque groupe.

2.2.2. Définition des paramètres caractérisant la surface

Les surfaces étudiées ont été caractérisées en utilisant le paramètre de rugosité moyenne arithmétique R_a et le paramètre d'amplitude R_z . Par ailleurs, afin de caractériser localement les surfaces simulées dans le modèle numérique, deux nouveaux paramètres ont été définis :

- (1) Le paramètre r_c , présent dans la littérature, qui est défini comme le rapport entre l'aire de la surface réelle et l'aire de la surface projetée dans le plan (surface apparente) ;
- (2) Le paramètre d'amplitude de rugosité R_z qui définit la différence d'élévation maximale de la surface mesurée.

Comme le montre la figure 1, ces paramètres sont calculés sur une surface circulaire C_0 de position (x_0, y_0) et de rayon 10 μm correspondant à la surface théorique occupée par la cellule, afin d'obtenir les valeurs au point (x_0, y_0) . Le procédé est répété sur l'ensemble des points de la surface. Ainsi, cela nous permet d'obtenir localement la valeur de ces paramètres, et donc d'établir une carte topographique de ces paramètres à l'échelle de la cellule sur l'ensemble de la surface.

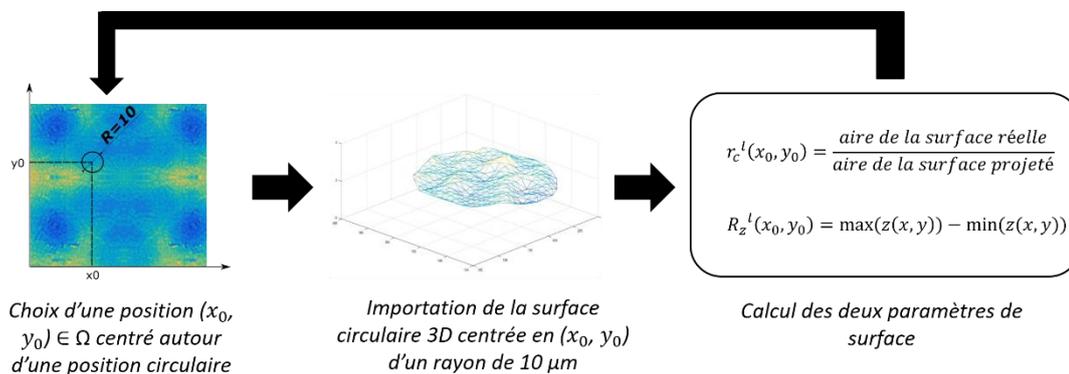


Figure 1: Description du calcul des paramètres r_c^l et R_z^l .

Ces paramètres locaux sont définis en un point de coordonnées (x_0, y_0) de la surface par les équations suivantes :

$$r_c^l(x_0, x_0) = \frac{\text{aire de la surface réelle}}{\text{aire de la surface apparente}}_{|V(x,y) \in C_0} \quad (6)$$

$$R_z^l(x_0, x_0) = \max(z(x, y)) - \min(z(x, y))_{|V(x,y) \in C_0} \quad (7)$$

Par ailleurs, la valeur globale de ces paramètres r_c^g et R_z^g est définie afin de caractériser la surface dans son ensemble, comme la valeur moyenne des paramètres locaux r_c^l et R_z^l sur l'ensemble de la surface.

3 Résultats et Discussion

3.1 Caractérisation des surfaces

3.1.1 Surfaces obtenues par SLM

La surface brute obtenue par SLM présente une rugosité moyenne R_a de $15.7 \mu\text{m}$ (± 1.18) et une amplitude de rugosité R_z de $95 \mu\text{m}$ (± 11.9). De plus, l'analyse montre la présence de particules de Ti6Al4V non fondues sur la surface de l'éprouvette. Ces particules présentent un diamètre entre $30 \mu\text{m}$ et $60 \mu\text{m}$ (Figure 2).

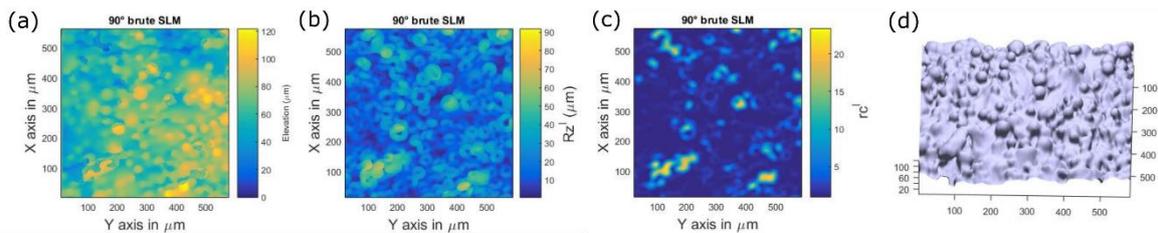


Figure 2: Caractérisation d'une surface fabriquée par SLM. (a) Carte des altitudes de la surface. (b) Carte du paramètre r_c^l . (c) Carte du paramètre R_z^l . (d) Représentation 3D de la surface [crédit image B. Vaysette].

A l'échelle de la cellule, l'état de surface présente localement des valeurs élevées de r_c^l (au-dessus de 20) et R_z^l (au-dessus de $80 \mu\text{m}$). Par ailleurs, de manière globale, r_c^g se situe à 2.7 (± 3.01) pour un $R_z^g = 23.45 \mu\text{m}$ (± 15.45) avec une grande variabilité des paramètres qui s'explique par la présence des particules de diamètre 30 à $60 \mu\text{m}$ en surface. Ainsi, les valeurs locales de r_c^l et R_z^l permettent de supposer que si la surface n'empêche pas a priori l'adhésion de la cellule, elle est néanmoins impropre à la migration cellulaire car la topologie peut emprisonner les cellules et limiter les déplacements.

3.1.2. Surfaces traitées

Les surfaces traitées par polissage présentent un R_a de $0.34 \mu\text{m}$ (± 0.09) pour un R_z de $0.83 \mu\text{m}$ (± 0.11). Sur la surface de référence du groupe, la surface a un r_c^g de 1.05 (± 0.01) pour un R_z^g de $1.26 \mu\text{m}$ (± 0.23). D'après la figure 3.a, on remarque que localement, la surface reste homogène ; les paramètres r_c^l et R_z^l se situent respectivement à 1.2 et $2.5 \mu\text{m}$. Ainsi, l'étude de la surface polie révèle une augmentation très faible de la surface de contact à l'échelle microscopique malgré le procédé de polissage. Les surfaces traitées chimiquement avec la solution à 3% HF et 10% HNO₃ ont un R_a de $1.54 \mu\text{m}$ (± 0.27) pour un R_z de $10.12 \mu\text{m}$ (± 1.7). Sur la surface de référence du groupe, la surface montre une augmentation de la surface de contact, avec un r_c^g de 1.12 (± 0.08) et un R_z^g de $2.98 \mu\text{m}$ (± 1.84). Localement, la surface est

homogène avec des pics ponctuels de r_c^1 (autour de 1.5) et R_z^1 (autour de 7 μm) (Figure 3.c). L'étude des surfaces traitées chimiquement avec la solution à 3% HF et 20% HNO₃ indique un R_a de 2.58 μm (± 0.31) pour un R_z de 14.52 μm (± 2.6). La surface de référence présente une augmentation de la surface de contact, avec un r_c^g de 1.28 (± 0.13) et un R_z^g de 6.79 μm (± 2.34). La figure 3.b montre que localement, r_c^1 atteint la valeur de 2 avec un R_z^1 de 20 μm alors qu'en d'autres points, r_c^1 et R_z^1 restent très faibles. Ce résultat montre l'importante hétérogénéité engendrée par l'attaque chimique et par la présence de particules non fondues. L'analyse des surfaces traitées chimiquement avec la solution à 10% HF et 10% HNO₃ montre que sur l'ensemble des surfaces mesurées, la surface présente un R_a de 0.49 μm (± 0.07) pour un R_z de 2.97 μm (± 0.52). Cette surface présente une augmentation de la surface de contact, avec un r_c^g de 1.06 (± 0.06) et un R_z^g de 1.79 μm (± 1.11). Localement, la surface reste homogène par rapport aux paramètres r_c^1 et R_z^1 , avec des valeurs respectivement inférieures à 1.1 et 3 μm (Figure 3.d). Pour le sablage au BF360, sur l'ensemble des surfaces mesurées, la surface présente un R_a de 3.36 μm (± 0.38) pour un R_z de 25.88 μm (± 3.2). La surface traitée par sablage BF360 génère une augmentation de la surface de contact, avec un r_c^g de 1.2 (± 0.16) et un R_z^g de 5.12 μm (± 3.26). Localement, r_c^1 et R_z^1 sont homogènes sauf à des endroits ponctuels où ces paramètres ont des pics d'intensité ($r_c^1 = 2.8$ et $R_z^1 > 20$ μm) (Figure 3.e). Ainsi, l'utilisation d'un sablage BF360 avec une taille de grains de 20 μm nous a permis de faire des modifications locales de surface à l'échelle de la cellule, mais le traitement n'a pas pu complètement effacer les pics présents sur la surface. Pour l'ensemble des traitements étudiés dans cette étude, nous avons éliminé les particules de TiAl6V non fondues à la surface tout en obtenant des valeurs d'états de surfaces proches des valeurs optimales pour obtenir des conditions d'ostéointégration satisfaisantes.

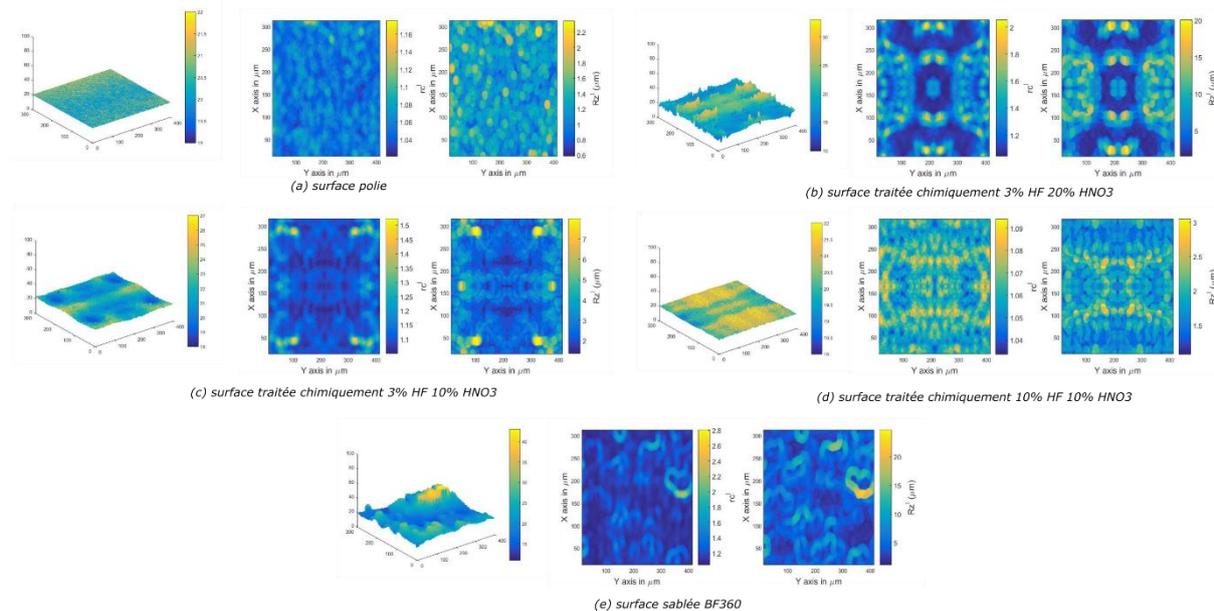


Figure 3: Représentation 3D des surfaces et cartes des paramètres r_c^1 et R_z^1 pour chaque surface.

3.2 Simulation numérique de la migration cellulaire

Des simulations de la migration cellulaire ont été réalisées sur les surfaces obtenues par SLM et décrites dans la section précédente. L'ensemble des simulations a été réalisé en utilisant le logiciel open-source CompuCell3D [16]. Le domaine du lattice est un réseau de sites de 400 pixels x 300 pixels x 100 pixels. Chaque site est équivalent à un cube de 1 μm x 1 μm x 1 μm . La cellule ne peut pas migrer au-delà des

frontières du domaine. La configuration initiale consiste en trois cellules identiques placées sur le bord gauche de la surface (cas 1) ou le bord inférieur (cas 2). La durée de simulation est de 7500 MCS et un pas MCS est équivalent à 10s. Ainsi la simulation couvre une durée d'environ 21h, permettant à la cellule de migrer sur une longue distance. Pour chaque surface, la simulation a été répétée 5 fois dans les directions des axes x et y (Figure 4) afin d'obtenir des données significatives. Des analyses statistiques ont été réalisées via des tests d'Anova avec un p-value à 0.05.

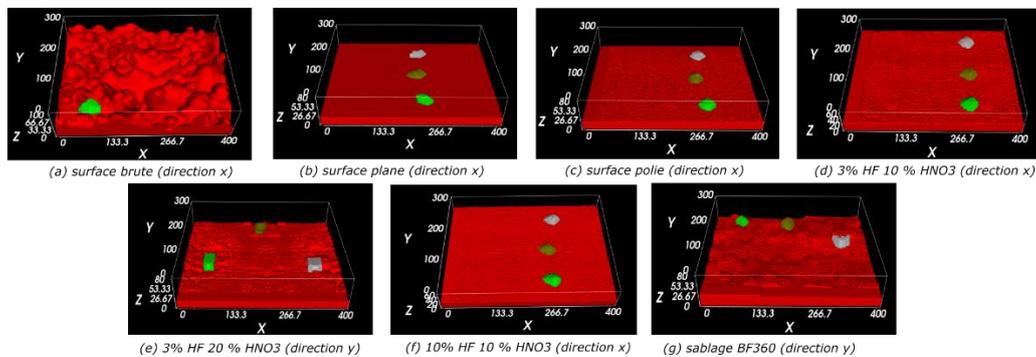


Figure 4: Simulation de la migration de cellules sur les surfaces à $t=6000$ MCS.

Afin de fonder l'étude sur une référence, nous avons modélisé une surface plane théorique (Figure 4.b), i.e. sans topologie. Cette surface se caractérise par un $R_a = R_z = R_z^g = 0$ et un $r_c^g = 1$. En termes de vitesse de migration, la figure 5(b) nous montre que les cellules se déplacent alors à une vitesse moyenne de $12.3 \mu\text{m/h}$ (± 0.28). Concernant la surface brute obtenue par SLM (Figure 4.a), la simulation de la migration de cellules a confirmé le phénomène d'emprisonnement supposé à la suite des analyses de surface. En fait, aucune cellule n'a migré pendant les simulations. Bien que des études aient montré la présence d'adhésion et de prolifération sur la surface brute [13], une telle surface inhibe la vitesse de recolonisation cellulaire de la surface car la motilité des cellules est fortement diminuée. L'analyse la surface polie (Figure 4.c et Figure 5.a) montre une augmentation de la vitesse de migration, à $15.3 \mu\text{m/h}$ (± 0.32) et une différence significative par comparaison avec la surface plane ($p < 0.05$). Ces résultats appuient l'hypothèse que l'augmentation de la surface de contact améliore la motilité cellulaire, car on se situe à des valeurs de r_c^1 autour de 1.1 et des valeurs de R_z^1 comprise entre 0 et $2.2 \mu\text{m}$. Par ailleurs, ce résultat valide l'observation selon laquelle une surface polie pour effacer la topologie gardera toujours un minimum de rugosité capable d'influencer la migration cellulaire. Pour ce cas d'étude il n'y a aucune différence significative entre la migration dans les directions des axes x et y. Sur la surface traitée à 3% HF et 10% HNO_3 (Figure 4.d et Figure 5.a), l'ensemble des cellules migrent avec une vitesse de migration de $15.7 \mu\text{m/h}$ (0.36). Il n'y a pas de différences significatives entre cette surface et la surface plane. Il y a une différence significative entre la surface polie et celle-ci ($p = 0.0356 < 0.05$), montrant que la migration est plus efficace sur cette surface, et ce dans les deux directions. La comparaison à l'état de surface nous montre qu'avec r_c^1 autour de 1.2 et homogène sur l'ensemble de la surface et R_z^1 inférieure à $10 \mu\text{m}$, cette surface semble être propice à une bonne ostéointégration (sur un aspect géométrique seulement). Concernant la surface traitée à 3% HF et 20% HNO_3 (Figure 4.e et Figure 5.a), si dans la direction des x, on a la vitesse de migration la plus grande, avec $16.8 \mu\text{m/min}$ (± 0.63), on a dans la direction des y une vitesse beaucoup moins importante avec une vitesse de migration de 11.2 (± 0.36), soit plus faible que sur la surface plane. De plus, on remarque de grandes disparités selon la direction de migration (Figure 5.b). Dans la direction des x (donc parallèle à l'empilement des couches), 100% des cellules migrent tandis que dans la direction des y, seulement 1 cellule sur 3 migrent. Comme on le voit dans la figure 3, les zones de blocage des cellules correspondent à des points de forte intensité de r_c^1 et R_z^1 avec $r_c^1 = 2$ et $R_z^1 = 20$. Ces zones étant plus fréquentes selon y que selon x, ceci explique pourquoi la migration est plus difficile selon y. La migration sur la surface traitée à 10% HF et 10%

HNO₃ (Figure 4.f et Figure 5.a) montre que cette surface est similaire à la surface polie. On obtient une vitesse de migration de 14.2 $\mu\text{m/h}$ (0.24) sans différence significative entre les deux directions de migration. Ces résultats sont appuyés par les faibles valeurs de r_c^1 (inférieur à 1.1) et de R_z^1 (comprise entre 1 et 3 μm). Il y a une différence significative entre la surface polie et celle-ci ($p=0.0016$) montrant que la vitesse de migration est plus importante sur la surface polie que sur la surface traitée à 10% HF et 10% HNO₃. L'analyse de la surface sablée au BF360 (Figure 4.g et Figure 5.a) montre que si la vitesse de migration est bonne sur cette surface (14.3 $\mu\text{m/h}$), une cellule sur trois se retrouve bloquer lors de la migration, et ceci est valable dans les deux directions de migration (Figure 5.b). Ceci s'explique localement par la présence d'un fort r_c^1 (entre 2.4 et 2.8) et d'un fort R_z^1 (supérieur à 20 μm), révélant la présence d'un obstacle à cet endroit. Par ailleurs, pour les cellules qui migrent jusqu'au bout, il n'y a pas de différence significative entre les deux directions. Cela montre que si localement, la surface est propice à la motilité cellulaire, le sablage BF360 ne parvient pas à faire complètement disparaître des obstacles à la migration cellulaire.

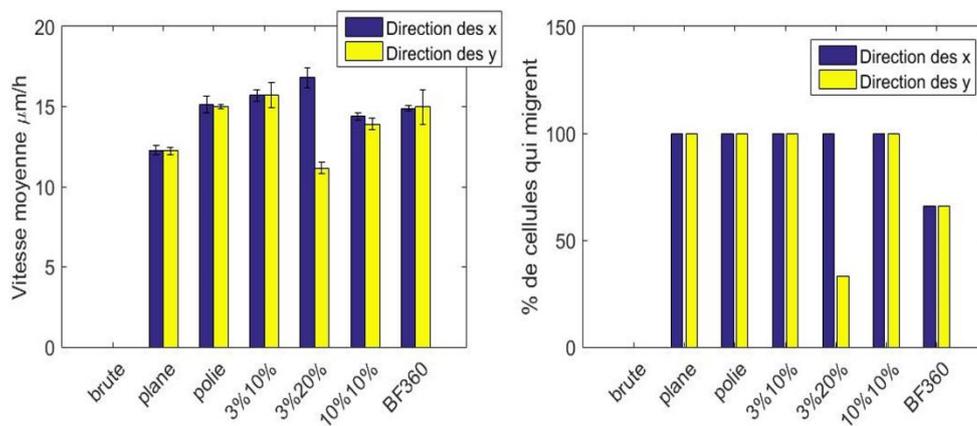


Figure 5: (a) Résultats de la vitesse moyenne de migration cellulaire pour chaque surface. (b) Proportions moyennes de cellules arrivant à migrer sur l'ensemble de la surface pour chaque surface.

Les résultats obtenus confirment que le meilleur comportement cellulaire se situe pour des rugosités appartenant à [1 μm – 2 μm], et se traduisent par des ratios de rugosité à l'échelle cellulaire comprises entre 1.05 et 1.2. Ainsi, l'attaque chimique semble être bien adapté à l'obtention de tel surface, en plus d'avoir une action homogène sur l'ensemble de la surface traitée. Dans cette étude, nous nous sommes limités à un aspect strictement géométrique et unicellulaire. Il serait intéressant de prendre en compte d'autres aspects comme le comportement multicellulaire ou la composition chimique de la surface, surtout dans notre cas où l'attaque chimique peut changer la composition chimique de la surface.

4 Conclusion

Le travail présenté dans ce papier se focalise sur l'étude numérique de surfaces fabriquées par SLM et modifiées par traitements mécaniques et chimiques. Les traitements de surface ont permis d'obtenir différentes topologies et ont montré que la surface de contact (via le paramètre de ratio de rugosité) et l'amplitude d'élévation de la surface à l'échelle de la cellule permettaient d'obtenir une analyse plus fine et jouaient un rôle important dans la motilité de la cellule en améliorant ou en inhibant sa migration. De plus, l'homogénéité de la géométrie de la surface joue aussi sur l'homogénéité de la migration ; ceci d'autant plus que le procédé SLM et les traitements appliqués influencent directement cette propriété.

Enfin, cette étude montre que si la surface brute obtenue en sortie du procédé SLM n'est pas viable pour la migration cellulaire, un traitement permet d'améliorer significativement l'état de surface tout en gardant la topologie due au procédé) et de rendre viable la surface pour la migration cellulaire.

Références

- [1] T. Albrektsson, P. I. Brånemark, H. A. Hansson, et J. Lindström, Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man, *Acta Orthop Scand*, vol. 52, no 2, p. 155-170, 1981.
- [2] D. E. Discher, P. Janmey, et Y.-L. Wang, Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate, *Science*, vol. 310, no 5751, p. 1139-1143, nov. 2005.
- [3] M. Raab, J. Swift, P. C. D. P. Dingal, P. Shah, J.-W. Shin, et D. E. Discher, Crawling from soft to stiff matrix polarizes the cytoskeleton and phosphoregulates myosin-II heavy chain, *J Cell Biol*, vol. 199, no 4, p. 669-683, nov. 2012.
- [4] A. B. Novaes, S. L. S. de Souza, R. R. M. de Barros, K. K. Y. Pereira, G. Iezzi, et A. Piattelli, Influence of implant surfaces on osseointegration, *Braz Dent J*, vol. 21, no 6, p. 471-481, 2010.
- [5] E. Lamers et al., The influence of nanoscale topographical cues on initial osteoblast morphology and migration, *Eur Cell Mater*, vol. 20, p. 329-343, nov. 2010.
- [6] J.-P. Kaiser, A. Reinmann, et A. Bruinink, The effect of topographic characteristics on cell migration velocity, *Biomaterials*, vol. 27, no 30, p. 5230-5241, oct. 2006.
- [7] G. Kirmizidis et M. A. Birch, Microfabricated grooved substrates influence cell-cell communication and osteoblast differentiation in vitro, *Tissue Eng Part A*, vol. 15, no 6, p. 1427-1436, juin 2009.
- [8] B. Chong, Z. Gong, et Y. Lin, Modeling the Adhesive Contact Between Cells and a Wavy Extracellular Matrix Mediated by Receptor–Ligand Interactions, *J. Appl. Mech*, vol. 84, no 1, p. 011010-011010-7, oct. 2016.
- [9] P. Decuzzi et M. Ferrari, Modulating cellular adhesion through nanotopography, *Biomaterials*, vol. 31, no 1, p. 173-179, janv. 2010.
- [10] M.-C. Kim, D. M. Neal, R. D. Kamm, et H. H. Asada, Dynamic Modeling of Cell Migration and Spreading Behaviors on Fibronectin Coated Planar Substrates and Micropatterned Geometries, *PLOS Computational Biology*, vol. 9, no 2, p. e1002926, févr. 2013.
- [11] P. J. Albert et U. S. Schwarz, Dynamics of Cell Shape and Forces on Micropatterned Substrates Predicted by a Cellular Potts Model, *Biophys J*, vol. 106, no 11, p. 2340-2352, juin 2014.
- [12] R. Allena, M. Scianna, et L. Preziosi, A Cellular Potts Model of single cell migration in presence of durotaxis, *Mathematical Biosciences*, vol. 275, no Supplement C, p. 57-70, mai 2016.
- [13] B. Wysocki et al., The Influence of Selective Laser Melting (SLM) Process Parameters on In-Vitro Cell Response, *Int J Mol Sci*, vol. 19, no 6, mai 2018.
- [14] A. V. Balyakin, A. N. Shvetcov, et E. I. Zhuchenko, Chemical polishing of samples obtained by selective laser melting from titanium alloy Ti6Al4V, *MATEC Web Conf.*, vol. 224, p. 01031, 2018.
- [15] P. Lhuissier, C. de Formanoir, G. Martin, R. Dendievel, et S. Godet, Geometrical control of lattice structures produced by EBM through chemical etching: Investigations at the scale of individual struts, *Materials & Design*, vol. 110, p. 485-493, 2016.
- [16] M. H. Swat, G. L. Thomas, J. M. Belmonte, A. Shirinifard, D. Hmeljak, et J. A. Glazier, « Chapter 13 - Multi-Scale Modeling of Tissues Using CompuCell3D », in *Methods in Cell Biology*, vol. 110, A. R. Asthagiri et A. P. Arkin, Éd. Academic Press, 2012, p. 325-366.