



**HAL**  
open science

## Simulation ab initio d'agents de contraste pour l'imagerie médicale

Rodolphe Pollet

► **To cite this version:**

Rodolphe Pollet. Simulation ab initio d'agents de contraste pour l'imagerie médicale. Journée Simulations Numériques 2014, Nov 2014, Orsay, France. cea-02362774

**HAL Id: cea-02362774**

**<https://cea.hal.science/cea-02362774v1>**

Submitted on 14 Nov 2019

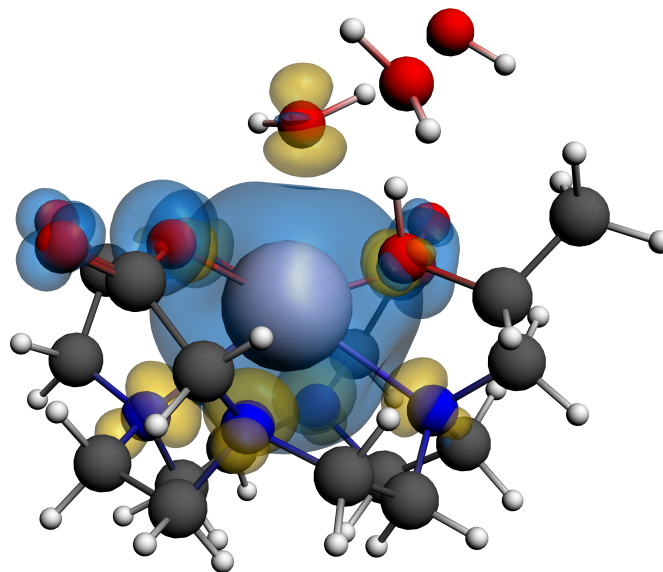
**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea

# Simulation ab initio d'agents de contraste pour l'imagerie médicale



Journées Simulations Numériques | Rodolphe Pollet

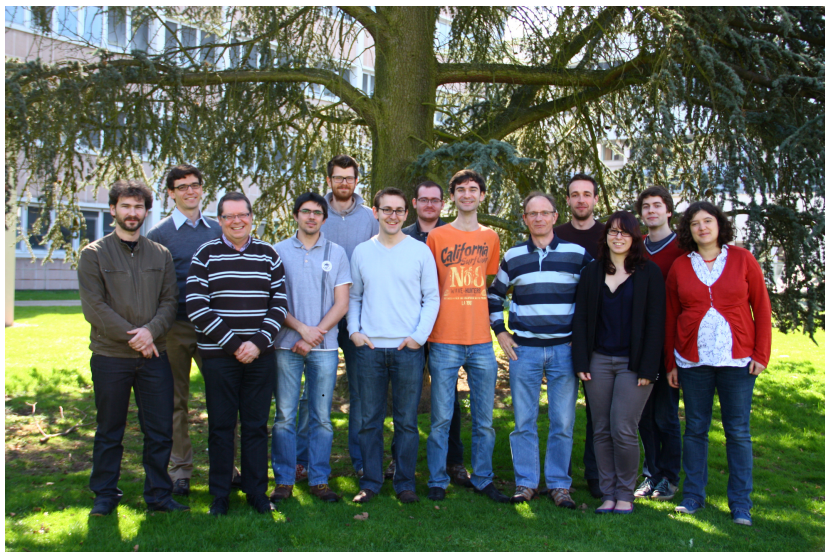
12 NOVEMBRE 2014

[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

# Laboratoire LCMCE



CEA Saclay



DSM

Direction des Sciences de la Matière

IRAMIS

Institut Rayonnement Matière de Saclay

NIMBE

Service Nanosciences et Innovation  
pour les Matériaux, la Biomédecine  
et l'Énergie

LCMCE

Laboratoire de Chimie Moléculaire et  
Catalyse pour l'Énergie (J.-P.  
Dognon)

## Quelques notions

### ■ Outil pour le diagnostic médical

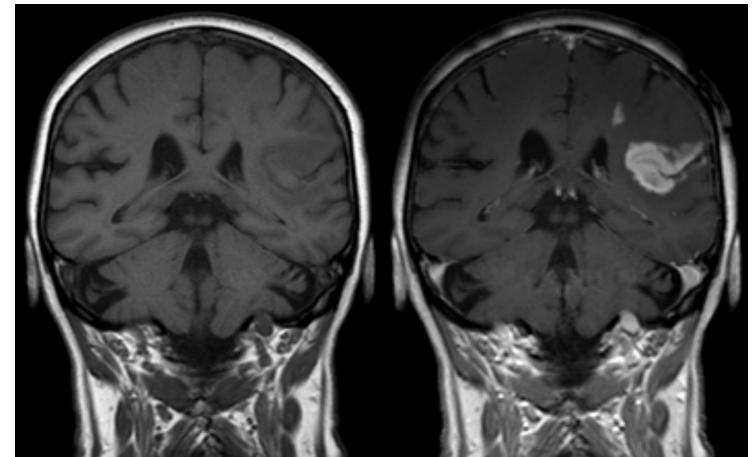
- Technique non invasive
- Haute résolution spatiale (mm)
- Sensibilité faible (i.e., dose élevée)

### ■ RMN de $^1\text{H}$ de $\text{H}_2\text{O}$ contenue dans les tissus

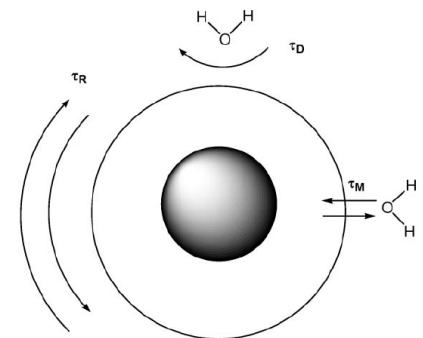
- Précession autour de  $B_0$  (de 1,5 à 11,7 T)
- Impulsion RF ( $B_1$ )
- Détection du signal de désexcitation

### ■ Phénomène de relaxation

- Accélération au moyen d'agents de contraste
- Composantes longitudinale (T1) et transversale (T2)
- Stimulation par certains mouvements moléculaires



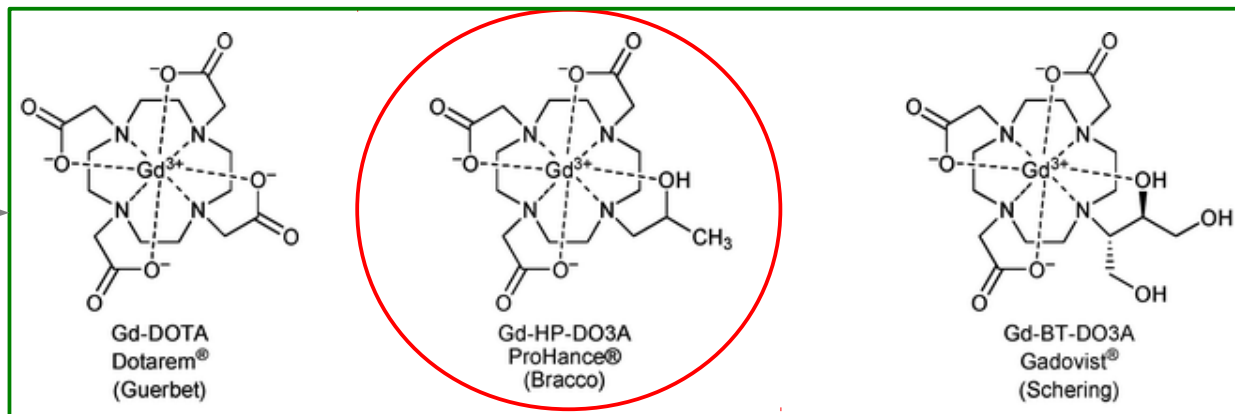
IRM sans et avec agent de contraste





# Agents de contraste à base de Gd (III)

- 40 % des IRM
- paramagnétiques
- 95 % = Gd(III)
- $Gd^{3+} : S=7/2$
- Gd(III) toxique



## Modélisation du système

### Description du chélate

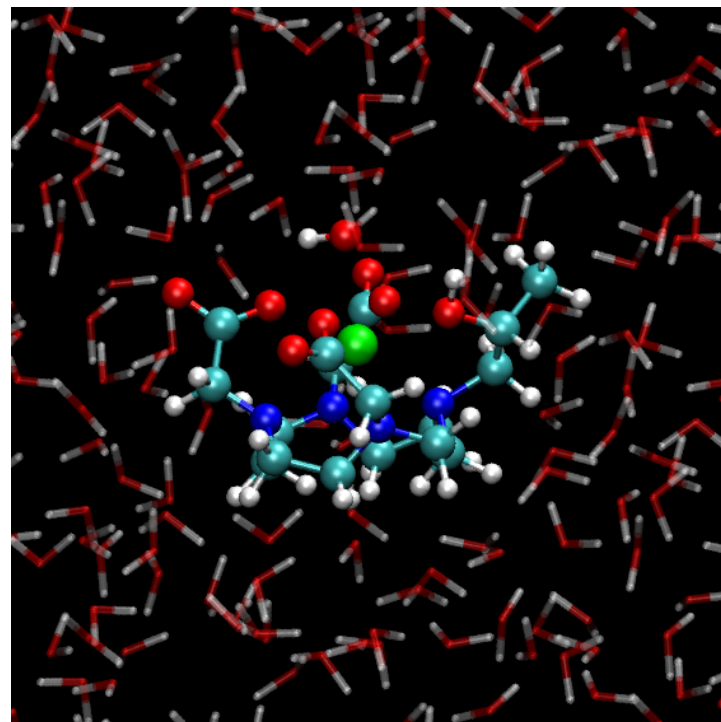
- Précision géométrique (distance Gd-<sup>1</sup>H)
- Coordination de H<sub>2</sub>O
- Flexibilité de la cage

### Description du solvant

- Polarisation et transfert de charge
- Effets entropiques (300 K)
- Liaisons hydrogène

### Approche hybride AIMD/QM

- Trajectoires CPMD
- Calcul des propriétés thermodynamiques (**ex. I**)
- Extraction de configurations et suppression des (H<sub>2</sub>O)<sub>OS</sub>
- Calcul des propriétés magnétiques (**ex. II**)

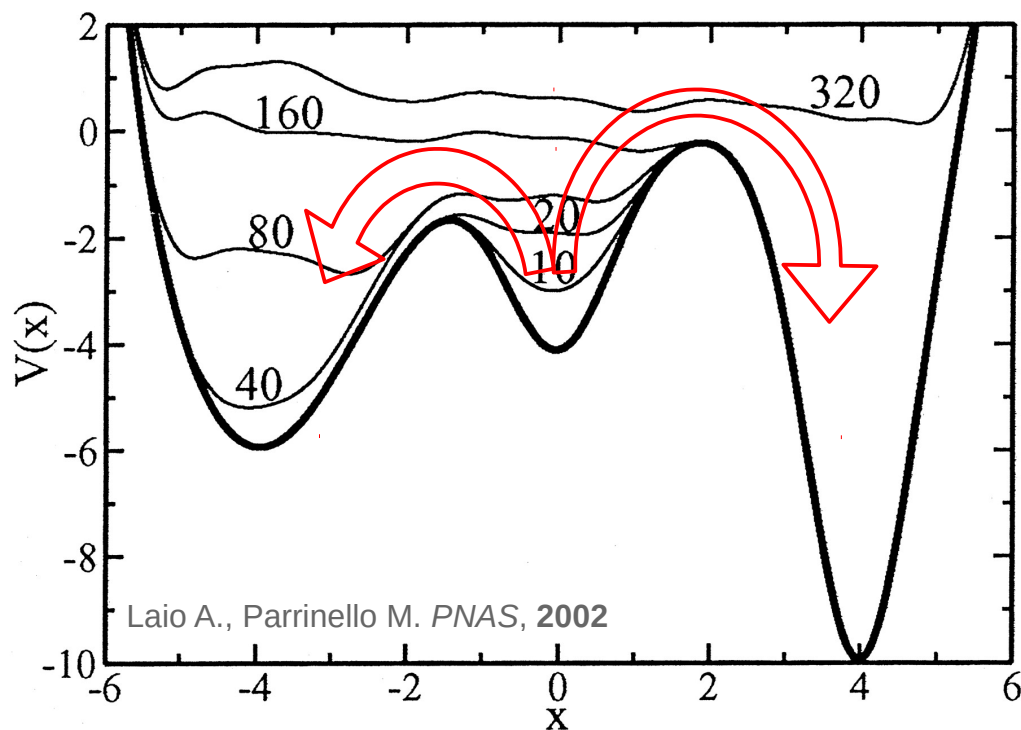


[Gd(HPDO3A)(H<sub>2</sub>O)] dans une boîte d'eau

R. Pollet and D. Marx, *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 181102

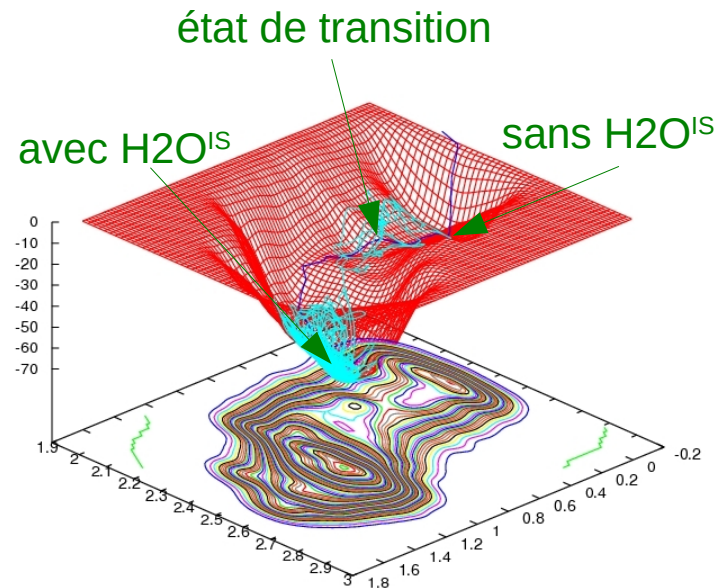
# **Paysages d'énergie libre**

## Métadynamique



$$V_{bias}(\mathbf{s}, t) = w \sum_{t_i = \tau_G, 2\tau_G, \dots < t} \exp\left(-\frac{[\mathbf{s} - \mathbf{s}(t_i)]^2}{2\delta s^2}\right)$$

## Réaction d'échange d'eau

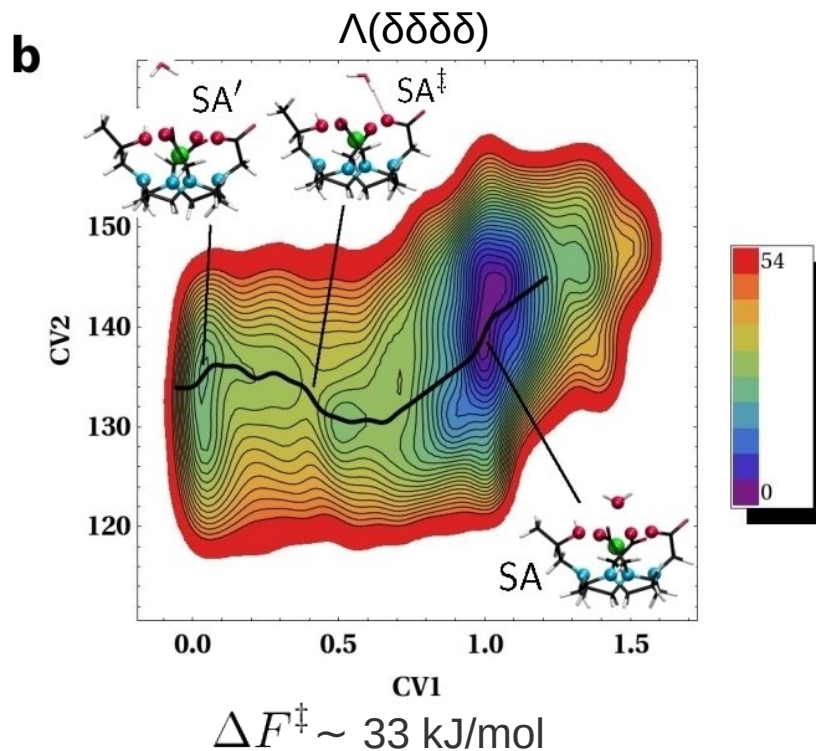
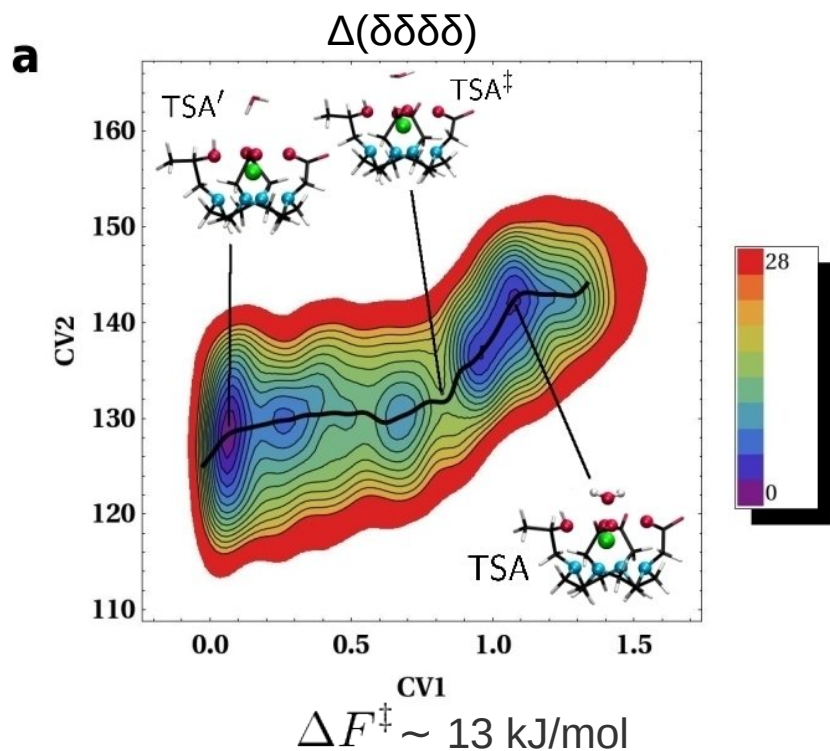


2 variables collectives :

- nombre de coordination de Gd vis-à-vis des O des H<sub>2</sub>O (variation entre 1 et 0) ;
- angle d'ouverture de la cage (O — Gd — O)

# Réaction d'échange d'eau (2/3)

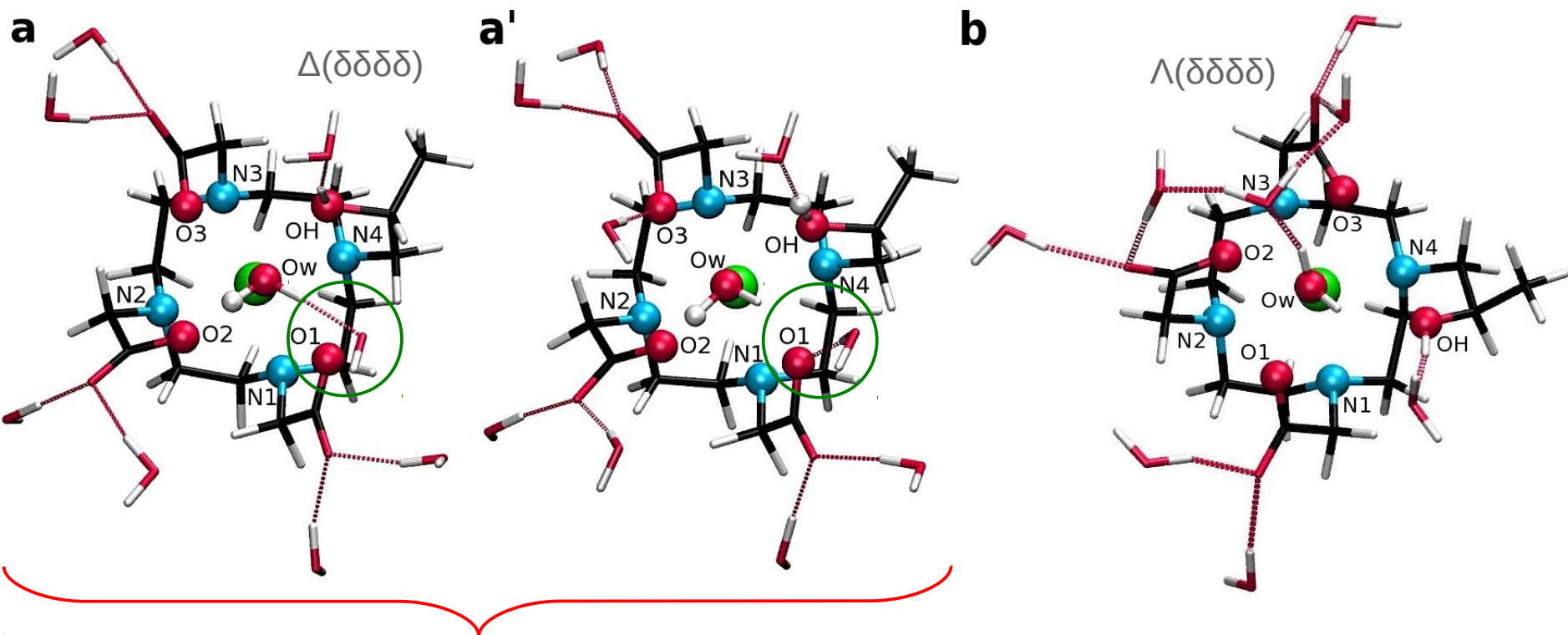
## Comparaison entre deux isomères du Prohance®



- confirmation par RMN (Delli Castelli, *Inorg. Chem.*, 2013) : barrières de 15 et 53 kJ/mol
- interprétation théorique portant sur les réseaux de liaisons H



## Liaisons hydrogène impliquant la SS



avec  $\text{H}_2\text{O}^{\text{IS}}$  : 42 % (H)  
avec  $\text{O}_{\text{carbox}}$  : 44% (O1) + 56% (O3)

O exposés au solvant  
compétition entre les deux réseaux

avec  $\text{H}_2\text{O}^{\text{IS}}$  : 65% (H), 32 % (O)  
avec  $\text{O}_{\text{carbox}}$  : 15% (O1)

O protégés du solvant  
polarisation de  $\text{O}^{\text{IS}}$

# Interactions hyperfines

## Hamiltonien de spin et tenseurs hyperfins

- Couplage (dépendant du temps) entre spins des électrons non appariés (Gd) et noyaux ( $^1\text{H}$ )

$$H^{hyp} = \sum_n a_n^{cont} \mathbf{S} \cdot \mathbf{I}(n) + \sum_n \sum_{\lambda, \mu} a_{n, \lambda \mu}^{dip} \mathbf{S}_\lambda \mathbf{I}_\mu(n)$$

- Calcul des tenseurs à partir de la densité de spin électronique intégrée (logiciel ADF, PBE0)

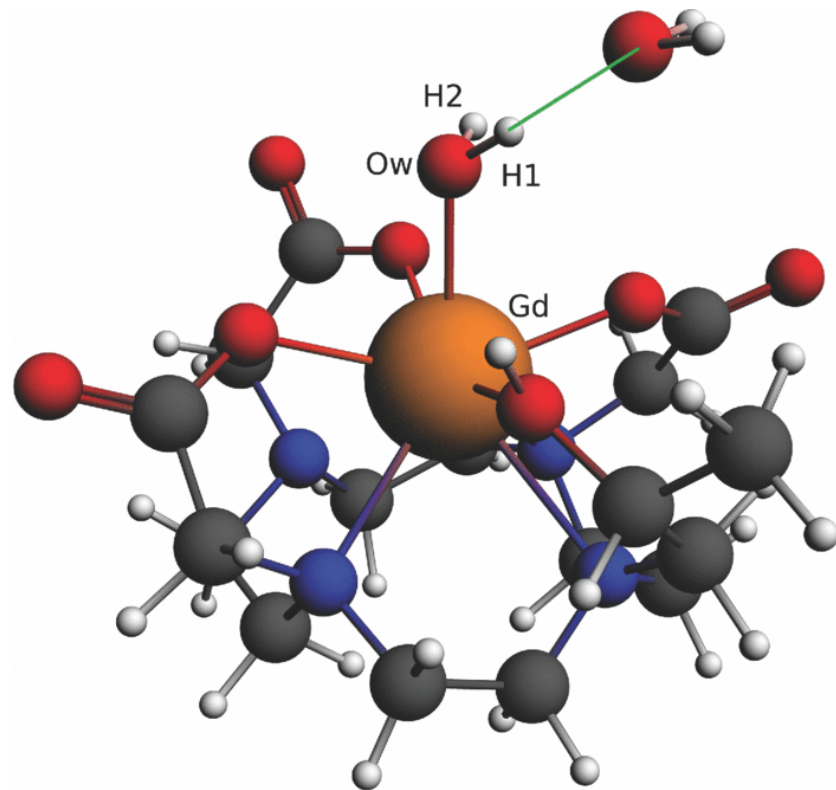
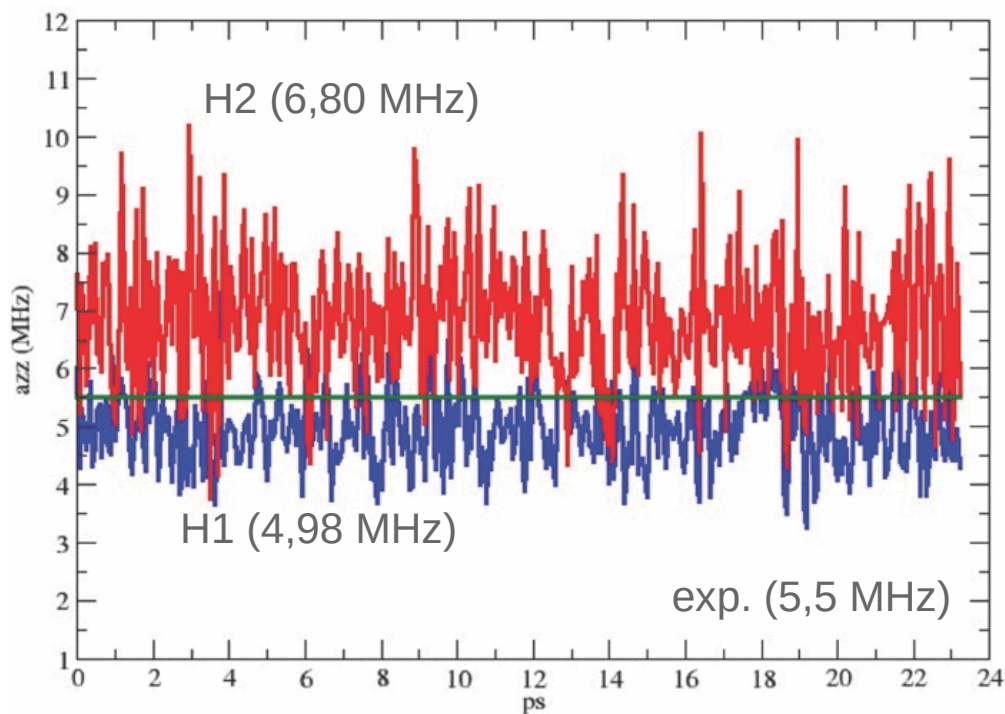
$$a_n^{cont} = \frac{8\pi}{3} g \beta g_n \beta_p D_S(\mathbf{R}_n)$$

$$a_{n, xx}^{dip} = 3g\beta g_n \beta_p \int \left( \frac{x_n^2 - \frac{1}{3}r_n^2}{r_n^5} \right) D_S(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

$$a_{n, xy}^{dip} = 3g\beta g_n \beta_p \int \left( \frac{x_n y_n}{r_n^5} \right) D_S(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

- Modulations dues aux vibrations, à l'échange d' $\text{H}_2\text{O}$ , à la rotation du complexe, etc.

## Fluctuations du terme dipolaire



- H1 (3,19 Å) et H2 (2,89 Å) ne sont pas symétriques (exp. = 3,1 Å)
- H1 forme une liaison H avec le solvant
- position et amplitude des fluctuations de  $a_{zz}$  sont affectées
- décomposition spectrale → mouvements moléculaires : position, orientation, et vibrations de H<sub>2</sub>O

## Prédiction par des méthodes théoriques

- Comparaison de diverses propriétés pour différents isomères
- Influence de la fonctionnalisation
- Interprétation des résultats en termes de réseaux de liaisons H ou de la structure électronique

... mais avec quelques limitations :

- longueur de la simulation ab initio (< 100 ps)
- taille de la boîte (i.e., nombre de sphères de solvatation)
- erreurs dues à l'approximation en DFT



## Remerciements

Aurélie Lasoroski



Rodolphe Vuilleumier



Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives  
Centre de Saclay | 91191 Gif-sur-Yvette Cedex  
T. +33 (0)1 XX XX XX XX | F. +33 (0)1 XX XX XX XX  
Etablissement public à caractère industriel et commercial | RCS Paris B 775 685 019

DSM  
IRAMIS  
SIS2M