

## Etude de complexes de gadolinium d'intérêt pour l'IRM : simulations *ab-initio* et propriétés magnétiques

Lors d'examen IRM des agents de contraste sont utilisés afin d'affiner les diagnostics. Ces agents sont constitués d'un ion paramagnétique, la plupart du temps le gadolinium, chélaté par un ligand linéaire ou macrocyclique afin d'éviter tout relargage et donc toute toxicité. Dans cette thèse, nous étudions les propriétés magnétiques de complexes de gadolinium. Ces propriétés magnétiques influencent la relaxation d'une molécule d'eau coordonnée à l'ion central, relaxation à l'origine des contrastes visibles sur les images IRM. Nous nous sommes intéressés à l'agent de contraste commercial ProHance ainsi qu'à des systèmes dérivés.

Après avoir réalisé des simulations de dynamique moléculaire *ab-initio* des espèces à étudier, et les avoir analysées, nous avons sur ces systèmes des calculs de structure électronique explicitant les interactions hyperfines en jeu au sein du système, ainsi que le Zero-Field Splitting.

Il a ainsi été possible de définir un tenseur hyperfin moyen pour chacun des systèmes étudiés. De plus, une décomposition du terme en fonction de variables collectives géométriques a permis d'explicitier l'origine des fluctuations rapides du tenseur hyperfin dans le cas du ProHance. Enfin, le ZFS a été décomposé en un terme dit transitoire et un terme dit statique. Ceci permettra par la suite de modéliser la relaxation électronique des systèmes étudiés et la relaxation du proton de la molécule d'eau coordonnée.

*Mots clés : Modélisation moléculaire, Relaxation, Agent de contraste, IRM, Dynamique moléculaire ab-initio, Interactions hyperfines, Zero-Field Splitting, ProHance*

Currently MRI exams use contrast agents to enhance contrast imaging and so diagnostics. A contrast agent is most of the time a gadolinium complex in which a chelate ligand is used to avoid Gd release, thus preventing toxic ion to spread in patient's body. In this thesis we studied magnetic properties of gadolinium complexes that affect the relaxation of a water molecule coordinated to Gd, which is the source of contrast imaging. We focused on the commercial contrast agent ProHance, and some derivatives.

The first step was to compute *ab-initio* molecular dynamics of the different systems and analyse them. Then we calculated using quantum chemistry hyperfine interaction and Zero-Field Splitting.

The analysis of hyperfine tensors was achieved for each system, and average terms were estimated. The origin of tensors' fast fluctuations in ProHance system was identified thanks to geometrical collectives variables decomposition. ZFS was decomposed into two contributions: static and transient. We can now set up from *ab-initio* all the necessary ingredients for modeling the electronic relaxation time and then the water coordinated molecule proton relaxation for each of the studied systems.

*Keywords: Molecular modelling, Relaxation, Contrast agent, MRI, Ab-initio molecular dynamics, Hyperfine interaction, Zero-Field Splitting, ProHance.*