

Cartographie des altérations des profils cérébraux dans l'insuffisance rénale chronique

Analyse connectomique par imagerie moléculaire multimodale

Novembre 2025

Léa Payre

Master 2 Médicaments et Produits de Santé

Parcours Digital Solutions for Pharmaceutical Sciences

Faculté de Pharmacie de l'université d'Aix-Marseille

À travers une approche combinant deux techniques d'imagerie moléculaire (SPECT/CT et TEP/CT), cette étude cartographie les altérations des réseaux de covariation cérébraux dans un modèle murin d'insuffisance rénale chronique. Les résultats révèlent une dissociation entre la fragmentation des patterns de perméabilité endothéliale (DTPA) et l'hyper-intégration des corrélations métaboliques (FDG), phénomène susceptible de contribuer aux altérations neurocognitives associées à l'IRC.

I.	Contexte du projet	3
II.	État de l'art	3
III.	Matériels et méthodes	4
1.	Modèle expérimental et acquisitions d'imagerie	4
2.	Outils d'analyse et traitements statistiques	4
IV.	Résultats	5
1.	CARACTÉRISATION DES DONNÉES DE CAPTATION	5
2.	ANALYSES INTER-SUJETS PAR RÉGION CÉRÉBRALE	6
3.	ÉVALUATION DE LA NORMALITÉ DES DISTRIBUTIONS	7
4.	VISUALISATIONS EXPLORATOIRES	8
5.	ANALYSE STATISTIQUE INTERGROUPE (TEST DE MANN-WHITNEY)	9
6.	STANDARDISATION PAR Z-SCORES ROBUSTES	10
7.	COMPARAISON DES MATRICES DE CORRÉLATION	11
8.	TOPOLOGIE DES RÉSEAUX DE CORRÉLATION PAR GROUPE	11
9.	IDENTIFICATION DES CONNEXIONS DIFFÉRENTIELLES PAR TRANSFORMATION DE z- FISHER	14
V.	Discussion	16
VI.	Conclusion	19

I. CONTEXTE DU PROJET

Ce travail s'inscrit dans la continuité des recherches menées dans le cadre de mon mémoire de Master de Recherches en Neurosciences (parcours cellulaire, moléculaire et intégrée), réalisé au sein du Centre de recherche en CardioVasculaire et Nutrition (C2VN) en collaboration avec la plateforme du Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED). Ce mémoire, consacré à l'étude de l'impact de l'hypertension sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et les troubles cognitifs dans le contexte de l'insuffisance rénale chronique, visait à caractériser, chez la souris, les altérations rénales, cérébrales et comportementales induites par un régime enrichi en adénine à 0,2 %. Ces travaux ont conduit à l'établissement d'un modèle chez la souris d'insuffisance rénale chronique à l'adénine, validé par des analyses anatomopathologiques du tissu rénal, ainsi qu'à la mise au point d'un protocole de mesure de la pression artérielle par la méthode du tail-cuff. Ce modèle a contribué à la mise en évidence de liens entre atteinte rénale, hypertension artérielle et altération de la barrière hémato-encéphalique, participant aux bases expérimentales de la présente étude.

II. ÉTAT DE L'ART

L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à une altération progressive et irréversible de la fonction rénale, résultant d'une destruction graduelle du parenchyme rénal. Elle se traduit par une réduction durable du débit de filtration glomérulaire et par l'accumulation de métabolites azotés tels que l'urée, la créatinine et l'acide urique. Sa prévalence est estimée entre 10 et 13 % dans le monde (INSERM, 2017), et environ 82 000 personnes en France présentent une forme terminale nécessitant dialyse ou transplantation.

Au-delà de l'atteinte rénale, l'IRC s'accompagne de complications systémiques, notamment neurologiques. Les patients présentent une incidence accrue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et une prévalence élevée de troubles cognitifs, estimée entre 10 et 40 % selon les études. À ce jour, aucune approche thérapeutique n'a permis de prévenir ou de ralentir la progression de ces altérations (Bobot *et al.*, 2020). L'identification des mécanismes physiopathologiques sous-jacents demeure donc essentielle au développement de stratégies thérapeutiques ciblées.

Des travaux récents menés par l'équipe du CERIMED, en collaboration avec le C2VN, ont mis en évidence, dans une étude clinique contrôlée, une association entre les troubles cognitifs observés chez les patients IRC et une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Bobot *et al.*, en révision). Ces observations prolongent des résultats précliniques obtenus dans trois modèles murins d'IRC, montrant une corrélation entre la baisse des performances cognitives et l'augmentation de la captation cérébrale de ^{99m}Tc -DTPA mesurée par imagerie SPECT/CT (Bobot *et al.*, 2020).

Le ^{18}F -FDG, traceur du métabolisme cérébral du glucose, est largement utilisé pour l'étude des pathologies neurodégénératives et l'évaluation fonctionnelle du cerveau. Sa captation régionale reflète directement l'activité neuronale (Verel *et al.*, 2005).

La scintigraphie cérébrale au ^{99m}Tc -DTPA constitue la méthode de référence pour l'évaluation non invasive de la perméabilité de la BHE. En conditions physiologiques, ce chélate hydrophilic reste confiné au compartiment vasculaire et est rapidement éliminé par voie rénale. En cas d'altération de la BHE, le DTPA diffuse dans le parenchyme cérébral, permettant de quantifier l'intensité de la perturbation vasculaire (Inoue *et al.*, 1993 ; Barth *et al.*, 1996). Les corrélations interrégionales de captation du ^{99m}Tc -DTPA ne reflètent pas une connectivité fonctionnelle au

sens neurophysiologique, mais permettent de construire des réseaux statistiques décrivant l’organisation spatiale des altérations de perméabilité de la BHE entre différentes régions du cerveau. L’altération de la BHE est impliquée dans de nombreuses pathologies neurologiques chroniques, notamment le diabète (Geng *et al.*, 2018) et la maladie d’Alzheimer, où elle constitue un facteur prédictif du déclin cognitif (Snyder *et al.*, 2015 ; Montagne *et al.*, 2020). Ces observations soutiennent l’hypothèse selon laquelle la rupture de la BHE pourrait contribuer aux troubles cognitifs fréquemment observés dans l’IRC (Bowman *et al.*, 2018 ; Bobot *et al.*, 2020).

Les interactions entre altérations de la perméabilité vasculaire endothéliales, métaboliques et cognitives constituent un aspect central de la vulnérabilité cérébrale associée à l’IRC. Elles justifient une approche combinée sur l’étude parallèle des patterns de perméabilité (DTPA) et métaboliques (FDG). Dans cette perspective, la présente étude vise à caractériser les patterns de covariation régionale induites par l’IRC, en combinant l’imagerie SPECT/CT au ^{99m}Tc-DTPA et la TEP/CT au ¹⁸F-FDG. Des analyses connectomique ont été réalisées à partir des corrélations interrégionales entre seize régions d’intérêt (ROI) dans les conditions contrôle et adénine-rich diet (ARD), afin d’évaluer les modifications de corrélation associées aux altérations de perméabilité vasculaire et d’activité métabolique.

III. MATERIELS ET METHODES

1. Modèle expérimental et acquisitions d’imagerie

Cette étude repose sur des données d’imagerie préclinique issues d’un modèle murin d’insuffisance rénale chronique (IRC) induite par un régime enrichi en adénine à 0,5 % (adénine-rich diet, ARD) chez des rats mâles Sprague-Dawley. Ce modèle reproduit les altérations métaboliques et vasculaires caractéristiques de la maladie rénale chronique (Bobot *et al.*, 2020 ; Valdivielso *et al.*, 2019). Les animaux témoins (CTRL) recevaient une alimentation standard.

Deux modalités d’imagerie isotopique ont été utilisées :

- La tomographie par émission monophotonique (SPECT/CT) au ^{99m}Tc-DTPA, destinée à évaluer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) ;
- La tomographie par émission de positons (PET/CT) au ¹⁸F-FDG, utilisée pour mesurer le métabolisme cérébral du glucose.

Les acquisitions ont été réalisées à J28 et J29 après induction du régime, sous anesthésie à l’isoflurane (4 % pour l’induction, 1,5–2 % pour le maintien). Les images ont été reconstruites et quantifiées avec VivoQuant (InVicro®). Pour chaque animal, l’activité moyenne dans seize régions d’intérêt (ROI) a été extraite, puis normalisée par la concentration injectée du traceur (C_injected) afin d’obtenir une expression en ID/g (Injected Dose per gram of tissue).

2. Outils d’analyse et traitements statistiques

Les analyses ont été effectuées sous Python 3.13.5 (distribution Anaconda, Inc.) dans l’environnement JupyterLab. Les traitements comprenaient les statistiques descriptives, les visualisations exploratoires (boxplots, heatmaps), les tests de normalité de Shapiro-Wilk et de Mann-Whitney, la standardisation par z-scores robustes, et le calcul des matrices de corrélation de Spearman. L’analyse différentielle des connectomes a été réalisée via la transformation de Fisher-z.

Les données ont été prétraitées et normalisées sous Microsoft Excel avant importation dans Python. Les cohortes étaient indépendantes pour chaque combinaison groupe \times traceur. L'ensemble des scripts utilisés est disponible sur un dépôt GitHub afin de garantir la traçabilité et la reproductibilité des analyses.

IV. RESULTATS

1. CARACTÉRISATION DES DONNÉES DE CAPTATION

1.1. Justification et méthode

Avant toute analyse comparative ou corrélationnelle, une caractérisation descriptive des distributions de captation des traceurs a été réalisée afin d'évaluer les tendances centrales, la dispersion et la cohérence intra-groupe des mesures. Pour chaque animal, la captation moyenne des traceurs ^{99m}Tc -DTPA et ^{18}F -FDG a été calculée sur l'ensemble des seize régions d'intérêt (ROI) cérébrales. Les statistiques descriptives (moyenne, médiane, écart-type, minimum, maximum et intervalle interquartile) ont été obtenues et agrégées par cohorte (*groupe \times traceur*), les résultats étant exprimés en ID/g (*Injected Dose per gram of tissue*).

1.2. Résultats

Traceur ^{99m}Tc -DTPA :

Dans le groupe **contrôle** ($n = 44$), la captation moyenne du DTPA est de $4,90 \times 10^{-7}$ ID/g (médiane : $4,16 \times 10^{-7}$; écart-type : $2,38 \times 10^{-7}$), avec des valeurs comprises entre $2,28 \times 10^{-7}$ et $1,03 \times 10^{-7}$ (IQR : $3,11 \times 10^{-7}$).

Dans le groupe **ARD** ($n = 36$), la captation moyenne atteint $1,47 \times 10^{-6}$ ID/g (médiane : $1,31 \times 10^{-6}$; écart-type : $7,29 \times 10^{-7}$), avec des valeurs comprises entre $6,73 \times 10^{-7}$ et $3,11 \times 10^{-6}$ (IQR : $1,09 \times 10^{-6}$).

Traceur ^{18}F -FDG :

Dans le groupe **contrôle** ($n = 42$), la captation moyenne du FDG est de $5,67 \times 10^{-6}$ ID/g (médiane : $5,86 \times 10^{-6}$; écart-type : $1,07 \times 10^{-6}$), avec des valeurs comprises entre $2,45 \times 10^{-6}$ et $7,08 \times 10^{-6}$ (IQR : $8,20 \times 10^{-7}$).

Dans le groupe **ARD** ($n = 36$), la captation moyenne s'élève à $8,24 \times 10^{-6}$ ID/g (médiane : $8,60 \times 10^{-6}$; écart-type : $1,74 \times 10^{-6}$), avec des valeurs allant de $3,34 \times 10^{-6}$ à $1,07 \times 10^{-6}$ (IQR : $1,43 \times 10^{-6}$).

Pour les deux traceurs, les valeurs moyennes et médianes de captation sont plus élevées dans le groupe ARD que dans le groupe contrôle. L'écart-type et l'intervalle interquartile sont également plus importants dans le groupe ARD, indiquant une dispersion interindividuelle accrue (*Figure 1*).

Traceur	Groupe	n	Moyenne	Médiane	Ecart_type	Min	Max	IQR
^{99m}Tc -DTPA	Control	44	4,90E-07	4,16E-07	2,38E-07	2,28E-07	1,03E-06	3,11E-07
	ARD	36	1,47E-06	1,31E-06	7,29E-07	6,73E-07	3,11E-06	1,09E-06
^{18}F -FDG	Control	42	5,67E-06	5,86E-06	1,07E-06	2,45E-06	7,08E-06	8,20E-07
	ARD	36	8,24E-06	8,60E-06	1,74E-06	3,34E-06	1,07E-05	1,43E-06

Figure 1 : Statistiques descriptives des valeurs de captation (ID/g) pour les traceurs ^{99m}Tc -DTPA et ^{18}F -FDG dans les groupes contrôle et ARD, calculés sur l'ensemble des régions d'intérêt (ROI).

2. ANALYSES INTER-SUJETS PAR RÉGION CÉRÉbraLE

2.1. Justification et méthode

Pour chaque ROI, les statistiques descriptives ont été établies à partir des valeurs individuelles de captation des traceurs ^{99m}Tc -DTPA et ^{18}F -FDG dans les deux groupes (contrôle, ARD). Les paramètres calculés incluaient la médiane, l'écart-type, les valeurs extrêmes, l'intervalle interquartile (IQR) et le coefficient de variation (CV%). Une mise en forme colorimétrique a ensuite été appliquée pour visualiser les gradients de captation régionale (teintes vertes : faibles valeurs ; orangées/rouges : fortes valeurs), facilitant l'identification visuelle des régions les plus variables.

2.2. Résultats

Traceur ^{99m}Tc -DTPA

Chez les **contrôle**, la distribution régionale apparaît homogène (*cf. Figure 1*), avec des coefficients de variation modérés pour la plupart des ROI. Chez les animaux **ARD**, la captation moyenne est plus élevée dans toutes les régions (*cf. Figure 1 et 2*).

Statistiques descriptives des régions cérébrales d'intérêt (ROI) pour le groupe contrôle (en ID/g)													
Groupe	ROI	n	Moyenne	Médiane	Écart type	Min	Max						
CTRL	Ctx_Frontal	44	9,2E-07	7,8E-07	6,2E-07	3,2E-07	3,8E-06						
	Ctx_Parietal	44	6,8E-07	5,8E-07	5,0E-07	2,3E-07	2,7E-06						
	Ctx_Temporal	44	4,7E-07	3,5E-07	3,6E-07	1,5E-07	2,3E-07						
	Ctx_Occipital	44	7,6E-07	6,3E-07	5,8E-07	2,3E-07	3,3E-06						
	Ctx_Cingulate	44	6,8E-07	5,1E-07	4,1E-07	1,9E-07	2,1E-06						
	Amygdala	44	3,9E-07	2,8E-07	3,2E-07	9,2E-08	1,7E-06						
	Hippocampus	44	3,1E-07	2,5E-07	2,0E-07	8,4E-08	1,9E-07						
	Caudate_Putamen	44	2,8E-07	2,1E-07	2,1E-07	7,4E-08	1,0E-06						
	Thalamus_Hypothalam	44	2,6E-07	2,1E-07	1,8E-07	6,7E-08	8,9E-07						
	Olfactory_Bulb	44	5,5E-07	4,2E-07	4,1E-07	1,1E-07	2,0E-06						
MOYENNES													
4,73E-07 3,85E-07 3,33E-07 1,42E-07 1,76E-06 2,50E-07 69,51													
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Règle de mise en forme</td> <td>Maximum : Valeur supérieure</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Millieu : Centile 50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Minimum : Valeur inférieure</td> </tr> </table>								Règle de mise en forme	Maximum : Valeur supérieure		Millieu : Centile 50		Minimum : Valeur inférieure
Règle de mise en forme	Maximum : Valeur supérieure												
	Millieu : Centile 50												
	Minimum : Valeur inférieure												

Statistiques descriptives des régions cérébrales d'intérêt (ROI) pour le groupe ARD (en ID/g)													
Groupe	ROI	n	Moyenne	Médiane	Écart type	Min	Max						
ARD	Ctx_Frontal	36	2,8E-06	3,0E-06	8,9E-07	2,5E-07	3,8E-06						
	Ctx_Parietal	36	2,1E-06	2,1E-06	6,4E-07	2,1E-07	5,0E-07						
	Ctx_Temporal	36	1,4E-06	1,5E-06	4,3E-07	1,3E-07	2,0E-06						
	Ctx_Occipital	36	2,2E-06	2,3E-06	7,3E-07	1,7E-07	3,2E-06						
	Ctx_Cingulate	36	2,0E-06	2,0E-06	7,7E-07	2,7E-07	3,2E-06						
	Amygdala	36	1,0E-06	1,1E-06	3,6E-07	9,7E-08	1,7E-06						
	Hippocampus	36	8,7E-07	9,2E-07	2,7E-07	9,5E-08	1,3E-06						
	Caudate_Putamen	36	7,8E-07	8,3E-07	2,5E-07	7,3E-08	1,3E-06						
	Thalamus_Hypothalam	36	7,4E-07	7,3E-07	2,6E-07	7,3E-08	1,3E-06						
	Olfactory_Bulb	36	1,8E-06	1,9E-06	5,7E-07	1,6E-07	2,7E-06						
MOYENNES													
1,40E-06 1,46E-06 4,81E-07 1,44E-07 2,09E-06 4,33E-07 32,94													
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Règle de mise en forme</td> <td>Maximum : Valeur supérieure</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Millieu : Centile 50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Minimum : Valeur inférieure</td> </tr> </table>								Règle de mise en forme	Maximum : Valeur supérieure		Millieu : Centile 50		Minimum : Valeur inférieure
Règle de mise en forme	Maximum : Valeur supérieure												
	Millieu : Centile 50												
	Minimum : Valeur inférieure												

Figure 2 : Statistiques descriptives régionales du traceur ^{99m}Tc -DTPA (ID/g) pour les groupes Contrôle et ARD. Les valeurs indiquent la moyenne, la médiane, l'écart-type, les bornes extrêmes et l'intervalle interquartile (IQR) calculés pour chaque région cérébrale. Le code couleur représente la valeur moyenne régionale : vert = faible captation, orange/rouge = captation élevée.

Traceur ^{18}F -FDG

Dans le groupe **contrôle**, la captation du FDG présente un profil régional homogène, avec des variations interrégionales modérées. Chez les animaux **ARD**, la captation moyenne est supérieure, avec une augmentation de la dispersion (IQR, CV%) (Figure 3).

Statistiques descriptives des régions cérébrales d'intérêt (ROI) pour le groupe contrôle (en ID/g)													
Groupe	ROI	n	Moyenne	Médiane	Écart type	Min	Max						
CTRL	Ctx_Frontal	42	6,4E-06	6,8E-06	1,8E-06	7,9E-09	8,8E-06						
	Ctx_Parietal	42	6,2E-06	6,6E-06	1,8E-06	9,8E-09	8,6E-06						
	Ctx_Temporal	42	6,0E-06	6,5E-06	1,7E-06	1,2E-08	8,1E-06						
	Ctx_Occipital	42	5,7E-06	5,9E-06	1,7E-06	7,1E-09	8,1E-06						
	Ctx_Cingulate	42	6,7E-06	7,2E-06	2,0E-06	1,2E-08	9,3E-06						
	Amygdala	42	4,8E-06	4,9E-06	1,7E-06	5,7E-09	6,5E-06						
	Hippocampus	42	5,9E-06	6,2E-06	1,7E-06	9,6E-09	8,0E-06						
	Caudate_Putamen	42	6,8E-06	7,1E-06	1,9E-06	8,7E-09	9,0E-06						
	Thalamus_Hypothalam	42	5,6E-06	5,9E-06	1,8E-06	6,6E-09	7,8E-06						
	Olfactory_Bulb	42	6,1E-06	6,4E-06	1,7E-06	1,2E-08	8,3E-06						
STRUCTURES CÉRÉBELLÉUSES													
Cerebellum WM_Cerebellum													
TRONC CÉRÉBRAL													
Brain_Stem													
SUBSTANCE BLANCHE ET CAVITÉS													
WM_Ctx Ventricle_Lateral Ventricle_III_IV													
MOYENNES													
5,85E-06 6,20E-06 1,67E-06 1,01E-06 8,07E-06 1,38E-06 28,57													
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Règle de mise en forme</td> <td>Maximum : Valeur supérieure</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Millieu : Centile 50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Minimum : Valeur inférieure</td> </tr> </table>								Règle de mise en forme	Maximum : Valeur supérieure		Millieu : Centile 50		Minimum : Valeur inférieure
Règle de mise en forme	Maximum : Valeur supérieure												
	Millieu : Centile 50												
	Minimum : Valeur inférieure												

Statistiques descriptives des régions cérébrales d'intérêt (ROI) pour le groupe ARD (en ID/g)													
Groupe	ROI	n	Moyenne	Médiane	Écart type	Min	Max						
ARD	Ctx_Frontal	36	9,4E-06	9,4E-06	2,0E-06	1,5E-05	8,3E-06						
	Ctx_Parietal	36	8,5E-06	9,2E-06	4,2E-06	1,7E-06	1,6E-05						
	Ctx_Temporal	36	9,8E-06	9,1E-06	4,5E-06	1,9E-06	7,8E-06						
	Ctx_Occipital	36	7,9E-06	8,2E-06	3,5E-06	2,1E-06	1,5E-05						
	Ctx_Cingulate	36	9,9E-06	1,0E-05	5,4E-06	1,2E-06	9,3E-06						
	Amygdala	36	7,1E-06	7,4E-06	3,8E-06	1,7E-06	6,5E-06						
	Hippocampus	36	8,9E-06	8,7E-06	5,0E-06	1,1E-06	9,1E-06						
	Caudate_Putamen	36	9,4E-06	9,8E-06	5,8E-06	7,0E-07	2,1E-05						
	Thalamus_Hypothalam	36	8,2E-06	8,7E-06	4,8E-06	8,4E-07	1,8E-05						
	Olfactory_Bulb	36	8,8E-06	9,3E-06	4,7E-06	1,4E-06	1,0E-05						
STRUCTURES CÉRÉBELLÉUSES													
Cerebellum WM_Cerebellum													
TRONC CÉRÉBRAL													
Brain_Stem													
SUBSTANCE BLANCHE ET CAVITÉS													
WM_Ctx Ventricle_Lateral Ventricle_III_IV													
MOYENNES													
8,50E-06 8,94E-06 4,86E-06 1,37E-06 1,79E-06 7,98E-06 54,62													
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Règle de mise en forme</td> <td>Maximum : Valeur supérieure</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Millieu : Centile 50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Minimum : Valeur inférieure</td> </tr> </table>								Règle de mise en forme	Maximum : Valeur supérieure		Millieu : Centile 50		Minimum : Valeur inférieure
Règle de mise en forme	Maximum : Valeur supérieure												
	Millieu : Centile 50												
	Minimum : Valeur inférieure												

Figure 3 : Statistiques descriptives régionales du traceur ^{18}F -FDG (ID/g) pour les groupes Contrôle et ARD.

3. ÉVALUATION DE LA NORMALITÉ DES DISTRIBUTIONS

3.1. Justification et méthode

L'évaluation de la normalité des distributions constitue une étape préalable à la sélection des tests statistiques. Le test de Shapiro-Wilk a été appliqué aux valeurs de captation des traceurs $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ et $^{18}\text{F-FDG}$ pour chacune des 16 régions d'intérêt (ROI) et pour les deux groupes expérimentaux. L'hypothèse de normalité était rejetée lorsque $p < 0,05$. Les coefficients d'asymétrie (skewness) et d'aplatissement (kurtosis) ont également été calculés pour préciser la forme des distributions, des valeurs absolues de $|\text{skewness}| > 1$ et $|\text{kurtosis}| > 2$ indiquant une déviation marquée. L'ensemble des analyses a été réalisé sous Python (module `scipy.stats`), et les résultats ont été synthétisés sous forme tabulaire pour chaque traceur et groupe.

3.2. Résultats

Traceur $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

Chez les **contrôles**, toutes les ROI présentent des **p-values < 0,05**, entraînant le rejet systématique de l'hypothèse nulle. Les coefficients d'asymétrie sont majoritairement positifs et les valeurs de kurtosis supérieures à zéro, indiquant des distributions asymétriques et légèrement étirées vers les valeurs élevées. Chez les animaux **ARD**, seules le cortex cingulaire et l'amygdale présentent une distribution compatible avec la normalité. Les coefficients de skewness, majoritairement négatifs, traduisent une asymétrie vers les faibles valeurs, tandis que les valeurs de kurtosis, comprises entre -1 et +2, suggèrent des distributions sans aplatissement marqué (*Figure 4*).

TABLEAU DÉTAILLÉ DES RÉSULTATS DU GROUPE CONTRÔLE, MARQUEUR $^{99m}\text{Tc-DTPA}$					
ROI	n	W_statistic	p_value	Skewness	Kurtosis
Olfactory_Bulb	44	0.767105	6.038252e-07	1.956395	3.553100
WM_Cerebellum	44	0.738381	1.693515e-07	2.437650	7.129137
Ventricle_III_IV	44	0.793213	2.084921e-06	1.835027	3.289834
Ventricle_Lateral	44	0.787202	1.555297e-06	2.033114	4.594425
Brain_Stem	44	0.737676	1.643231e-07	2.215307	5.056688
WM_Ctx	44	0.797782	2.613760e-06	1.990107	4.553988
Ctx_Parietal	44	0.666697	9.938282e-09	2.812182	8.464417
Ctx_Occipital	44	0.674739	1.338248e-08	2.876483	9.117285
tx_Temporal_L	44	0.718477	7.372141e-08	2.367894	5.844091
Ctx_Frontal	44	0.687345	2.154268e-08	2.811052	8.802954
Ctx_Cingulate	44	0.811027	5.119493e-06	1.949669	4.532974
Cerebellum	44	0.688149	2.221559e-08	2.813320	8.872277
Amygdala	44	0.744908	2.243347e-07	2.171026	4.944889
Hippocampus	44	0.752238	3.092471e-07	2.290909	6.005841
Thalamus_Hypothalamus	44	0.788520	1.129167e-06	1.891629	3.343670
Caudate_Putamen	44	0.771140	7.272342e-07	2.024671	4.288905

TABLEAU DÉTAILLÉ DES RÉSULTATS DU GROUPE ARD, MARQUEUR $^{99m}\text{Tc-DTPA}$					
ROI	n	W_statistic	p_value	Skewness	Kurtosis
Olfactory_Bulb	36	0.810112	0.000026	-1.525108	2.577878
WM_Cerebellum	36	0.911136	0.006977	-0.779907	-0.236122
Ventricle_III_IV	36	0.910582	0.006729	-0.795816	1.061818
Ventricle_Lateral	36	0.895283	0.002542	-1.007706	1.726104
Brain_Stem	36	0.866314	0.000463	-0.703183	1.657046
WM_Ctx	36	0.889830	0.001820	-1.286960	1.571959
Ctx_Parietal	36	0.878226	0.000913	-1.274325	1.648251
Ctx_Occipital	36	0.881175	0.001085	-1.204741	1.001589
tx_Temporal	36	0.822270	0.000047	-1.598932	2.117747
Ctx_Frontal	36	0.867400	0.000492	-1.344432	1.463323
Ctx_Cingulate	36	0.960312	0.219786	-0.546366	-0.326514
Cerebellum	36	0.904895	0.004656	-1.120393	1.004418
Amygdala	36	0.947280	0.085864	-0.721737	0.823328
Hippocampus	36	0.888869	0.001717	-1.283985	1.469731
Thalamus_Hypothalamus	36	0.926708	0.019912	-0.675321	1.296172
Caudate_Putamen	36	0.919021	0.011783	-0.922347	1.431690

Figure 4 : Résultats du test de Shapiro-Wilk appliqués aux valeurs de captation du $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ dans les groupes Contrôle et ARD. Pour chaque ROI sont indiquées la statistique W, la p-value, les coefficients d'asymétrie (skewness) et d'aplatissement (kurtosis).

Traceur $^{18}\text{F-FDG}$

Dans le groupe **contrôle**, toutes les régions présentent des **p-values < 0,05**. L'asymétrie est majoritairement négative (skewness < 0) et les coefficients de kurtosis traduisent des distributions resserrées autour de la médiane et étirées vers les faibles valeurs. Chez les **ARD**, cinq régions sont compatibles avec la normalité, bien que ce profil reste minoritaire. Globalement, les distributions apparaissent plus variables, avec une réduction de l'asymétrie et du kurtosis par rapport au groupe contrôle (*Figure 5*).

TABLEAU DÉTAILLÉ DES RÉSULTATS DU GROUPE CONTRÔLE, MARQUEUR ^{18}F -FDG						
ROI	n	W_statistic	p_value	Skewness	Kurtosis	Normalite
Olfactory_Bulb	42	0.807660	6.476307e-06	-1.982639	4.910663	Non-normale
WM_Cerebellum	42	0.806098	5.989340e-06	-1.981263	5.165216	Non-normale
Ventricle_III_IV	42	0.779180	1.640894e-06	-2.156027	5.653832	Non-normale
Ventricle_Lateral	42	0.777722	1.533847e-06	-2.143187	5.275561	Non-normale
Brain_Stem	42	0.779332	1.652530e-06	-2.155024	5.539466	Non-normale
WM_Ctx	42	0.789932	2.720924e-06	-2.078032	5.025054	Non-normale
Ctx_Parietal	42	0.798165	4.048429e-06	-2.005269	5.152287	Non-normale
Ctx_Occipital	42	0.860620	1.160857e-04	-1.595181	3.554781	Non-normale
tx_Temporal_L	42	0.752766	5.020751e-07	-2.263305	5.733095	Non-normale
Ctx_Frontal	42	0.793094	3.166053e-06	-2.054509	5.142586	Non-normale
Ctx_Cingulate	42	0.819503	1.185354e-05	-1.862712	4.123733	Non-normale
Cerebellum	42	0.818355	1.168432e-05	-1.852341	4.701749	Non-normale
Amygdala	42	0.833752	2.525973e-05	-1.814178	4.116563	Non-normale
Hippocampus	42	0.801932	4.870513e-06	-1.997052	4.694997	Non-normale
Thalamus_Hypothalamus	42	0.807932	6.565377e-06	-1.966878	4.714814	Non-normale
Caudate_Putamen	42	0.797024	3.829415e-06	-1.982148	4.463821	Non-normale

TABLEAU DÉTAILLÉ DES RÉSULTATS DU GROUPE ARD, MARQUEUR ^{18}F -FDG						
ROI	n	W_statistic	p_value	Skewness	Kurtosis	Normalite
Olfactory_Bulb	36	0.950355	0.107302	0.108241	-0.622763	Normale
WM_Cerebellum	36	0.914334	0.008614	-0.320865	-1.003918	Non-normale
Ventricle_III_IV	36	0.928609	0.022717	-0.072185	-0.711844	Non-normale
Ventricle_Lateral	36	0.936695	0.040124	0.006483	-0.682510	Non-normale
Brain_Stem	36	0.929852	0.024772	0.199258	-0.418299	Non-normale
WM_Ctx	36	0.937762	0.043291	-0.022372	-0.751632	Non-normale
Ctx_Parietal	36	0.928376	0.022351	-0.247294	-1.079500	Non-normale
Ctx_Occipital	36	0.958256	0.189828	-0.088142	-0.838294	Normale
tx_Temporal	36	0.951792	0.119083	0.118575	-0.738671	Normale
Ctx_Frontal	36	0.910363	0.006633	-0.300543	-1.184490	Non-normale
Ctx_Cingulate	36	0.936635	0.039952	-0.058628	-0.798780	Non-normale
Cerebellum	36	0.934643	0.034689	-0.020832	-1.023513	Non-normale
Amygdala	36	0.946744	0.082598	0.214421	-0.706161	Normale
Hippocampus	36	0.938133	0.044449	0.081086	-0.597428	Non-normale
Thalamus_Hypothalamus	36	0.937062	0.041184	-0.060614	-0.682492	Non-normale
Caudate_Putamen	36	0.945726	0.076729	0.011978	-0.802371	Normale

Figure 5 : Résultats du test de Shapiro-Wilk appliqué aux valeurs de captation du ^{18}F -FDG dans les groupes Contrôle et ARD.

4. VISUALISATIONS EXPLORATOIRES

4.1. Justification et méthode

Cette approche visuelle visait à identifier les tendances globales des données et à orienter les analyses statistiques, notamment pour la normalisation et la détection de valeurs extrêmes. Des **boxplots** régionaux ont été générés pour chaque traceur et pour les deux groupes expérimentaux, représentant la médiane, l'intervalle interquartile et les valeurs extrêmes. Ces graphiques permettent d'apprécier la dispersion intra-groupe et les différences interrégionales. Des cartes thermiques (**heatmaps**) ont également été construites à partir des moyennes de captation dans les seize régions d'intérêt (ROI), offrant une visualisation synthétique des profils de captation et facilitant la comparaison spatiale entre groupes pour chaque traceur.

4.2. Résultats

Traceur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

Les boxplots mettent en évidence des différences de captation entre les groupes contrôle et ARD dans l'ensemble des régions cérébrales. Les animaux ARD présente des médianes systématiquement plus élevées et une dispersion interquartile plus large. Chez les témoins, les distributions régionales sont plus homogènes et centrées sur des valeurs faibles. Les heatmaps confirment ces tendances, avec un gradient globalement plus chaud (teintes orangées à rouges) chez les ARD, traduisant une élévation généralisée de la captation dans la majorité des régions cérébrales (Figures 6 et 7).

Traceur ^{18}F -FDG

Les boxplots montrent une captation plus élevée chez les ARD dans la majorité des régions, bien que les différences soient moins marquées que pour le DTPA. Les médianes sont globalement supérieures et les amplitudes plus larges dans le groupe pathologique, traduisant une variabilité interindividuelle accrue. Les heatmaps confirment ce profil avec un gradient plus chaud chez les ARD et une distribution relativement homogène entre régions, indiquant le maintien des gradients métaboliques régionaux malgré l'élévation globale des valeurs (Figures 8 et 9).

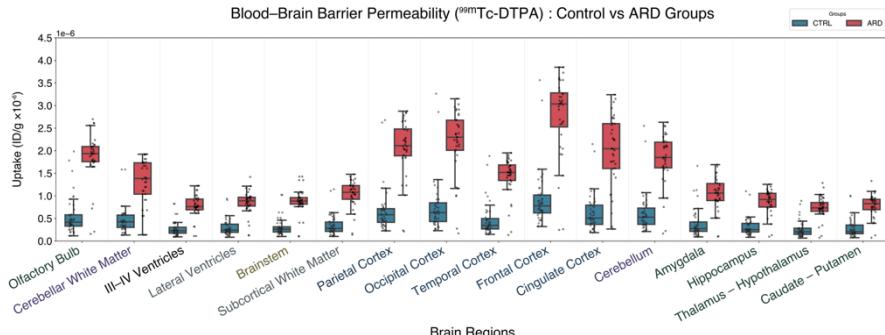


Figure 6 : Boxplots des valeurs individuelles de captation du traceur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA exprimées en ID/g pour les 16 régions cérébrales, comparant les groupes Contrôle (bleu) et ARD (rouge). Chaque boîte représente la médiane, l'intervalle interquartile et les valeurs

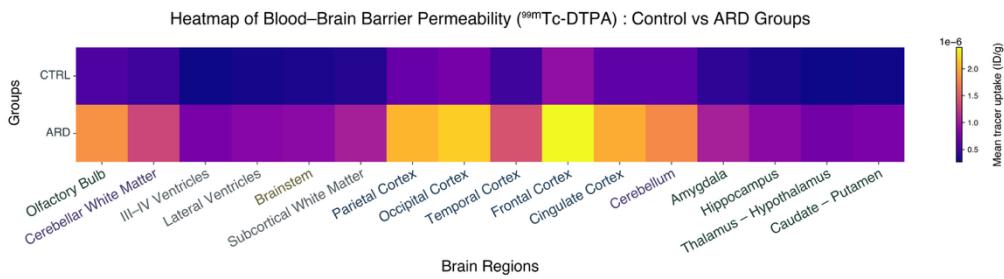


Figure 7 : Heatmap représentant la moyenne de captation régionale du ^{99m}Tc -DTPA dans les groupes Contrôle et ARD. L'échelle de couleur (du violet au jaune) traduit l'intensité moyenne de captation (ID/g)

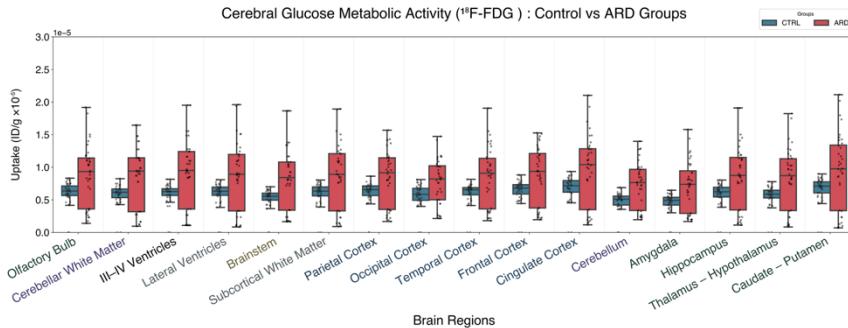


Figure 8 : Boxplots des valeurs individuelles de captation du traceur ^{18}F -FDG exprimées en ID/g pour les 16 régions cérébrales, comparant les groupes Contrôle (bleu) et ARD (rouge).

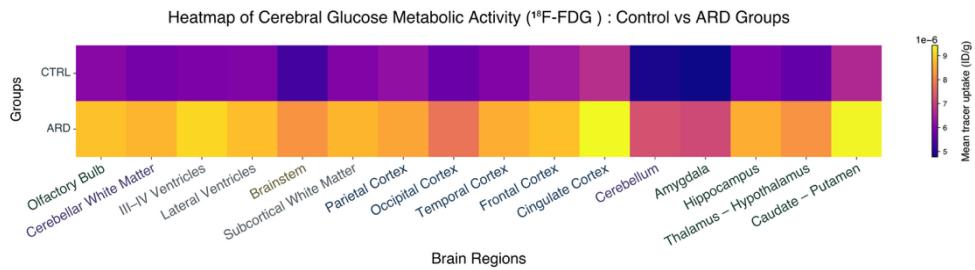


Figure 9 : Heatmap des moyennes de captation régionale du ^{18}F -FDG dans les groupes Contrôle et ARD, illustrant la distribution spatiale des intensités relatives de captation.

5. ANALYSE STATISTIQUE INTERGROUPE (TEST DE MANN-WHITNEY)

5.1. Justification et méthode

Les distributions régionales présentant majoritairement une non-normalité, un test non paramétrique a été retenu pour la comparaison intergroupe. Le test de Mann-Whitney a été appliqué aux valeurs de captation pour chacune des seize régions cérébrales, afin d'évaluer les différences de rangs entre groupes indépendants (Contrôle vs ARD). Une correction du risque α global a été réalisée selon la méthode de Benjamini-Hochberg (False Discovery Rate, FDR), les p-values corrigées (p_{adj}) étant considérées significatives pour $p < 0,05$.

5.2. Résultats

Traceur ^{99m}Tc -DTPA

Les seize régions cérébrales présentent des différences significatives entre les groupes contrôle et ARD après correction FDR. Les valeurs de captation sont systématiquement plus élevées chez les ARD, avec des coefficients de corrélation de rang compris entre $r = 0,660$ et $r = 0,723$, indiquant un effet de grande amplitude. Ces résultats confirment une augmentation généralisée de la captation du ^{99m}Tc -DTPA dans l'ensemble des structures cérébrales du groupe pathologique (Figure 10).

Figure 10 : Mann-Whitney pour le traceur ^{99m}Tc -DTPA entre les groupes Contrôle et ARD.

ROIs significatives:	
Olfactory_Bulb	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.723$
WM_Cerebellum	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.696$
Ventricle_III_IV	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.709$
Ventricle_Lateral	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.710$
Brain_Stem	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.696$
WM_Ctx	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.722$
Ctx_Parietal	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.697$
Ctx_Occipital	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.678$
Ctx_Temporal	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.690$
Ctx_Frontal	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.700$
Ctx_Cingulate	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.714$
Cerebellum	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.683$
Amygdala	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.660$
Hippocampus	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.693$
Thalamus_Hypothalamus	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.700$
Caudate_Putamen	*** ($p = 0.0000$) [ARD > CTRL] $r = 0.681$

Test de normalité (Shapiro-Wilk):	
ROIs non-normaux dans CTRL:	16/16
ROIs non-normaux dans ARD:	14/16
→ Utilisation du test de Mann-Whitney justifiée	

ROIs significatives:		
Olfactory_Bulb	**	(p = 0.0016) [ARD > CTRL] r = 0.365
WM_Cerebellum	**	(p = 0.0011) [ARD > CTRL] r = 0.399
Ventricle_III_IV	**	(p = 0.0011) [ARD > CTRL] r = 0.404
Ventricle_Lateral	**	(p = 0.0011) [ARD > CTRL] r = 0.398
Brain_Stem	**	(p = 0.0011) [ARD > CTRL] r = 0.404
WM_Ctx	**	(p = 0.0011) [ARD > CTRL] r = 0.395
Ctx_Parietal	**	(p = 0.0016) [ARD > CTRL] r = 0.370
Ctx_Occipital	**	(p = 0.0023) [ARD > CTRL] r = 0.348
Ctx_Temporal	**	(p = 0.0031) [ARD > CTRL] r = 0.336
Ctx_Frontal	**	(p = 0.0016) [ARD > CTRL] r = 0.378
Ctx_Cingulate	**	(p = 0.0016) [ARD > CTRL] r = 0.365
Cerebellum	**	(p = 0.0016) [ARD > CTRL] r = 0.362
Amygdala	**	(p = 0.0016) [ARD > CTRL] r = 0.371
Hippocampus	**	(p = 0.0011) [ARD > CTRL] r = 0.395
Thalamus_Hypothalamus	**	(p = 0.0011) [ARD > CTRL] r = 0.396
Caudate_Putamen	**	(p = 0.0016) [ARD > CTRL] r = 0.365

Test de normalité (Shapiro-Wilk):

ROIs non-normaux dans CTRL: 16/16

ROIs non-normaux dans ARD: 11/16

- Utilisation du test de Mann-Whitney justifiée

Figure 11 : Mann-Whitney pour le traceur ¹⁸F-FDG entre les groupes Contrôle et ARD

6. STANDARDISATION PAR Z-SCORES ROBUSTES

6.1. Justification et méthode

Certains animaux présentaient des niveaux moyens de captation plus élevés, traduisant des variations interindividuelles de perméabilité ou de métabolisme systémique, sans modification du profil régional relatif. La transformation par z-scores robustes, fondée sur la médiane et le *Median Absolute Deviation* (MAD), permet de centrer et réduire chaque profil régional, isolant les variations relatives de captation indépendamment de l'intensité moyenne. Cette approche, moins sensible aux valeurs extrêmes que l'écart-type classique, est adaptée aux distributions non normales observées dans les données en ID/g. La standardisation a été appliquée individuellement à chaque sujet pour les quatre ensembles de données.

6.2. Résultats

Traceur ^{99m}Tc-DTPA

La médiane des z-scores est proche de zéro dans les deux groupes (0,00 pour les contrôles et les ARD), avec un MAD d'environ 1,0. La moyenne globale reste positive (**0,49** chez les contrôles ; **0,37** chez les ARD), indiquant une distribution centrée mais asymétrique. L'écart-type est de **1,78** et **1,19** respectivement. La proportion de valeurs extrêmes ($|z| > 2$) atteint **12,8 %** chez les contrôles et **11,6 %** chez les ARD, traduisant une dispersion interindividuelle modérée mais non négligeable, cohérente avec les déviations de normalité observées dans les distributions brutes (Section 3)(Figure 12).

Traceur ¹⁸F-FDG

Les indicateurs de normalisation sont conformes aux attentes. La médiane des z-scores est proche de zéro dans les deux groupes, avec des MAD unitaires et des moyennes légèrement négatives (-**0,25** pour les contrôles ; -**0,09** pour les ARD). L'écart-type est de **1,38** et **1,04** respectivement. La proportion de valeurs extrêmes ($|z| > 2$) atteint **7,0 %** chez les contrôles et **3,3 %** chez les ARD, traduisant une variabilité modérée et un bon centrage des distributions, cohérent avec les profils de normalité observés dans les distributions brutes (Section 3). (Figure 13).

VÉRIFICATION DE LA STANDARDISATION	
Médiane des z-scores :	0.000000 (attendu ≈ 0)
MAD des z-scores :	1.000000 (attendu ≈ 1)
Moyenne des z-scores :	0.490215
Écart-type z-scores :	1.775083
Min z-score :	-1.279
Max z-score :	13.931
% z > 2 :	12.8% (attendu ≈ 5%)

VÉRIFICATION DE LA STANDARDISATION	
Médiane des z-scores :	-0.000000 (attendu ≈ 0)
MAD des z-scores :	1.000000 (attendu ≈ 1)
Moyenne des z-scores :	0.374946
Écart-type z-scores :	1.185047
Min z-score :	-1.618
Max z-score :	4.072
% z > 2 :	11.6% (attendu ≈ 5%)

Z-scores robustes sauvegardés dans : CTRL_DTPA.xlsx
Dimensions : 44 sujets × 16 ROI

Z-scores robustes sauvegardés dans : ARD_DTPA.xlsx
Dimensions : 36 sujets × 16 ROI

Figure 12 : Standardisation des z-scores robustes pour le traceur ^{99m}Tc-DTPA dans les groupes Contrôle et ARD.

VÉRIFICATION DE LA STANDARDISATION	
Médiane des z-scores : 0.000000 (attendu ≈ 0)	Médiane des z-scores : -0.000000 (attendu ≈ 0)
MAD des z-scores : 1.000000 (attendu ≈ 1)	MAD des z-scores : 1.000000 (attendu ≈ 1)
Moyenne des z-scores : -0.254381	Moyenne des z-scores : -0.090270
Écart-type z-scores : 1.379166	Écart-type z-scores : 1.040078
Min z-score : -4.873	Min z-score : -1.824
Max z-score : 2.507	Max z-score : 2.718
% z > 2 : 7.0% (attendu ≈ 5%)	% z > 2 : 3.3% (attendu ≈ 5%)

Z-scores robustes sauvegardés dans : CTRL_FDG.xlsx	Z-scores robustes sauvegardés dans : ARD_FDG.xlsx
Dimensions : 42 sujets × 16 ROI	Dimensions : 36 sujets × 16 ROI

Figure 13 : Standardisation des z-scores robustes pour le traceur ¹⁸F-FDG dans les groupes Contrôle et ARD.

7. COMPARAISON DES MATRICES DE CORRÉLATION

7.1. Justification et méthode

Les matrices de corrélation interrégionales ont été établies pour quantifier les covariations de captation entre les 16 régions cérébrales dans chacun des groupes expérimentaux. La comparaison intergroupe permet d'identifier les modifications de ces patterns induites par l'insuffisance rénale chronique, en repérant les régions dont les profils de co-variation diffèrent entre les groupes Contrôle et ARD.

Les coefficients de corrélation ont été calculés selon la méthode de Spearman (ρ), robuste aux distributions non normales et aux relations non linéaires, à partir des z-scores robustes individuels. Les matrices ont été générées séparément pour les traceurs ^{99m}Tc-DTPA et ¹⁸F-FDG. La similarité globale entre matrices Contrôle et ARD a ensuite été évaluée par corrélation intermatricielle, fournissant un indicateur synthétique de la conservation des patterns de covariation régionale entre conditions.

7.2. Résultats

Traceur ^{99m}Tc-DTPA

La corrélation intermatricielle de Spearman entre les matrices contrôle et ARD atteint $\rho = 0,711$ ($p < 0,001$), indiquant que les deux groupes partagent un profil global de covariation régionale similaire, mais non identique. Ce degré de similarité traduit une préservation majoritaire des relations interrégionales, tout en révélant des modifications ciblées dans certaines paires de régions, compatibles avec des effets spécifiques de l'insuffisance rénale chronique (Figure 14).

Matrices différentielles DTPA (Spearman) exportées

DTPA CTRL vs ARD → Similarité Spearman entre matrices : $\rho = 0.711$, $p = 0.000000$

Figure 14 : Corrélation entre les matrices de Spearman (^{99m}Tc-DTPA) des groupes contrôle et ARD.

Traceur ¹⁸F-FDG

La corrélation intermatricielle est légèrement plus élevée ($\rho = 0,735$, $p < 0,001$), traduisant une conservation supérieure à celle observée avec le DTPA. Ce niveau de corrélation indique que les patterns de covariation métabolique demeurent globalement mieux préservés entre les groupes (Figure 15).

Matrices différentielles FDG (Spearman) exportées

FDG CTRL vs ARD → Similarité Spearman entre matrices : $\rho = 0.735$, $p = 0.000000$

Figure 15 : Corrélation entre les matrices de Spearman (¹⁸F-FDG) des groupes contrôle et ARD.

8. TOPOLOGIE DES RÉSEAUX DE CORRÉLATION PAR GROUPE

8.1. Justification et méthode

La topologie des réseaux de corrélation a été analysée pour chaque condition expérimentale et pour chacun des deux traceurs. Cette étape visait à décrire la structure interne des connectomes,

en évaluant la densité globale des connexions, la distribution des corrélations fortes et la présence éventuelle de régions à corrélation élevée (hubs). Les connectogrammes ont été générés à partir des matrices de corrélation de Spearman (16×16) calculées sur les z-scores robustes. Les arcs relient les régions présentant une corrélation absolue supérieure ou égale à $|\rho| \geq 0,70$, seuil retenu pour visualiser les connexions les plus robustes.

L'application d'un seuil de corrélation (thresholding) est indispensable pour distinguer les liens significatifs des associations faibles ou bruitées. Comme le soulignent Theis *et al.* (2023) et Váša *et al.* (2018), le seuil fixe ($|\rho| \geq x$) assure la comparabilité intergroupe et permet d'extraire la structure topologique sous-jacente des connectomes.

Le seuil de $|\rho| \geq 0,70$ a été choisi comme compromis entre robustesse et lisibilité. Il conserve les connexions significatives, garantit une densité modérée et comparable entre groupes et évite la fragmentation des graphes observée à partir de $|\rho| \geq 0,80$.

Deux indices topologiques ont été calculés pour chaque réseau, la force moyenne (moyenne des valeurs absolues des corrélations au-dessus du seuil), indicateur de robustesse globale et le degré moyen (nombre moyen de connexions par région), reflétant la densité topologique du réseau.

Ces paramètres permettent de caractériser la cohésion interne et la hiérarchie nodale de chaque connectome.

8.2. Résultats

Traceur $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ - Groupe contrôle

Le connectome contrôle présente une organisation hautement intégrée, avec **118** connexions sur 120 possibles (densité = **0,983**). La force moyenne des corrélations atteint $|\rho| = 0,85$ (étendue : **0,71 - 0,96**), et le degré moyen s'élève à **$14,8 \pm 0,6$** connexions par région. L'analyse nodale identifie plusieurs **hubs majeurs** (le *bulbe olfactif*, la *substance blanche cérébelleuse*, les *ventricules latéraux*, le *tronc cérébral*, et la *substance blanche sous-corticale*), formant le noyau d'un réseau de co-variation statistique dense et symétrique, reflétant une forte similarité des profils régionaux. Les régions les moins connectées conservent néanmoins une intégration élevée, avec **13** à **14** connexions sur 15 (le *cortex cingulaire* : 13 connexions, soit 86,7 % ; les *ventricules III-IV* et l'*amygdale* avec 93,3 %)(Figure 16).

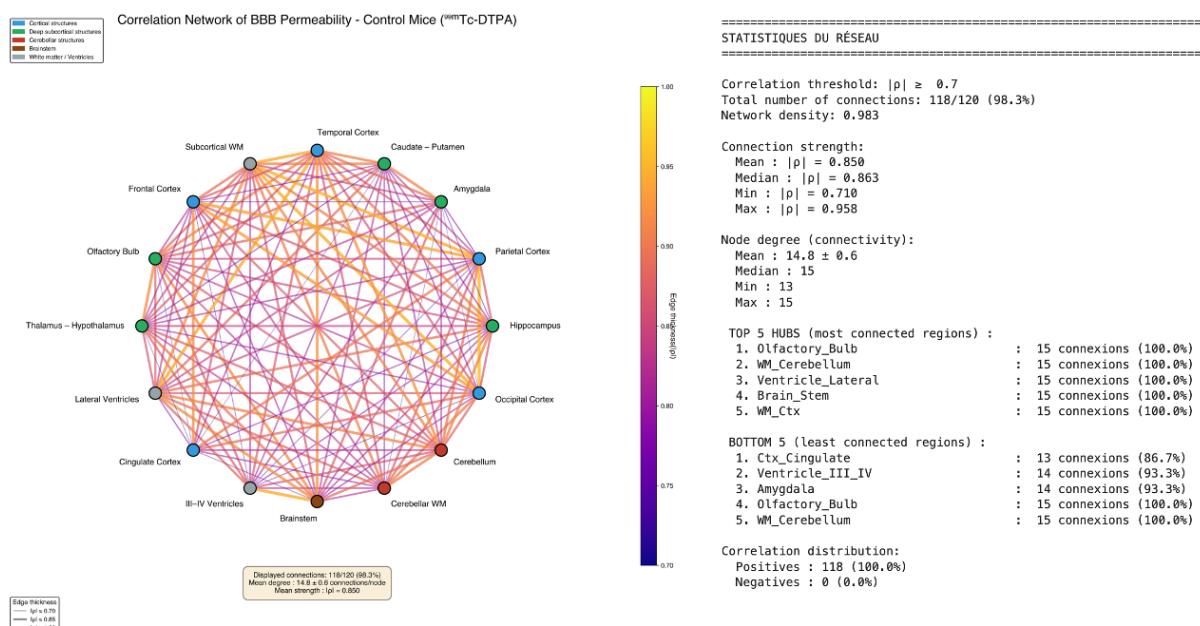


Figure 16 : Connectome du groupe contrôle pour le traceur $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (seuil $|\rho| \geq 0,70$).

Traceur ^{99m}Tc -DTPA - Groupe ARD

Chez les animaux ARD, le réseau de corrélation présente une désorganisation majeure par rapport aux contrôles. La densité chute à **0,358** (43 connexions sur 120 possibles), tandis que la force moyenne reste élevée ($|\rho| = 0,80 ; 0,70 - 0,94$). Le degré moyen tombe à $5,4 \pm 2,7$ connexions par région, traduisant une fragmentation et une perte de cohérence dans les patterns de co-variation régionale. L'analyse nodale révèle les régions les plus corrélées comme **hubs résiduels** (La *substance blanche sous-corticale* : 10 connexions, 66,7 % ; le *cortex pariétal* avec 8 connexions, 53,3 % ; et le *cortex temporal*, 8 connexions soit 53,3 %). À l'inverse, plusieurs régions deviennent quasi **isolées** (*l'amygdale* ne présente **aucune** connexion au-dessus du seuil ; le *bulbe olfactif* et le *tronc cérébral* ne conservent que **2** connexions résiduelles chacun) (Figure 17).

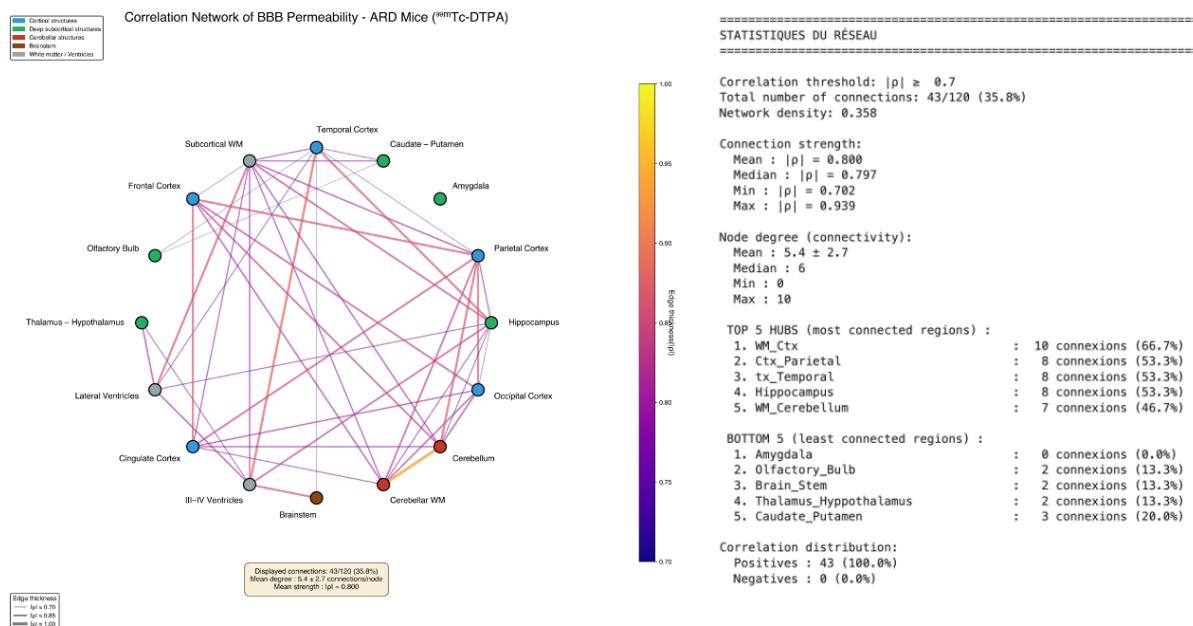


Figure 17 : Connectome du groupe ARD pour le traceur ^{99m}Tc -DTPA (seuil $|\rho| \geq 0,70$).

Traceur ^{18}F -FDG - Groupe contrôle

Le connectome métabolique du groupe contrôle présente une organisation dense et homogène, typique d'un fonctionnement cérébral intégré. La densité du réseau atteint **0,875** (105 connexions sur 120), avec une force moyenne élevée ($|\rho| = 0,86 ; 0,70 - 0,98$) et un degré moyen de $13,1 \pm 2,0$ connexions par région. L'analyse nodale révèle la présence de **hubs majeurs**, chacun relié à l'ensemble des autres régions avec 15 connexions, soit 100 % du réseau (la *substance blanche cérébelleuse*, les *ventricules III-IV*, le *tronc cérébral*, le *cortex cingulaire*, et le *complexe thalamo-hypothalamique*). Les régions les moins connectées, tout en demeurant fortement intégrées, présentent entre 8 et 13 connexions (le *cortex frontal* avec 8 connexions, 53,3 % ; le *cortex pariétal*, 9 connexions, 60,0 % ; et le *bulbe olfactif*, 12 connexions soit 80,0 %) (Figure 18).

Traceur ^{18}F -FDG - Groupe ARD

Chez les animaux ARD, le réseau métabolique présente une organisation homogène et saturée, traduisant une hyper-synchronisation entre les régions cérébrales. La densité atteint sa valeur maximale (**1,00** ; **120/120** connexions), avec un degré moyen constant de **15** connexions par région. La force moyenne des corrélations est très élevée ($|\rho| = 0,96 ; 0,88 - 0,99$).

Toutes les régions agissent comme des hubs équivalents, sans hiérarchie nodale ni différenciation topologique. Ce schéma d'hyperconnectivité métabolique contraste avec l'organisation plus structurée observée chez les animaux témoins (*Figure 19*).

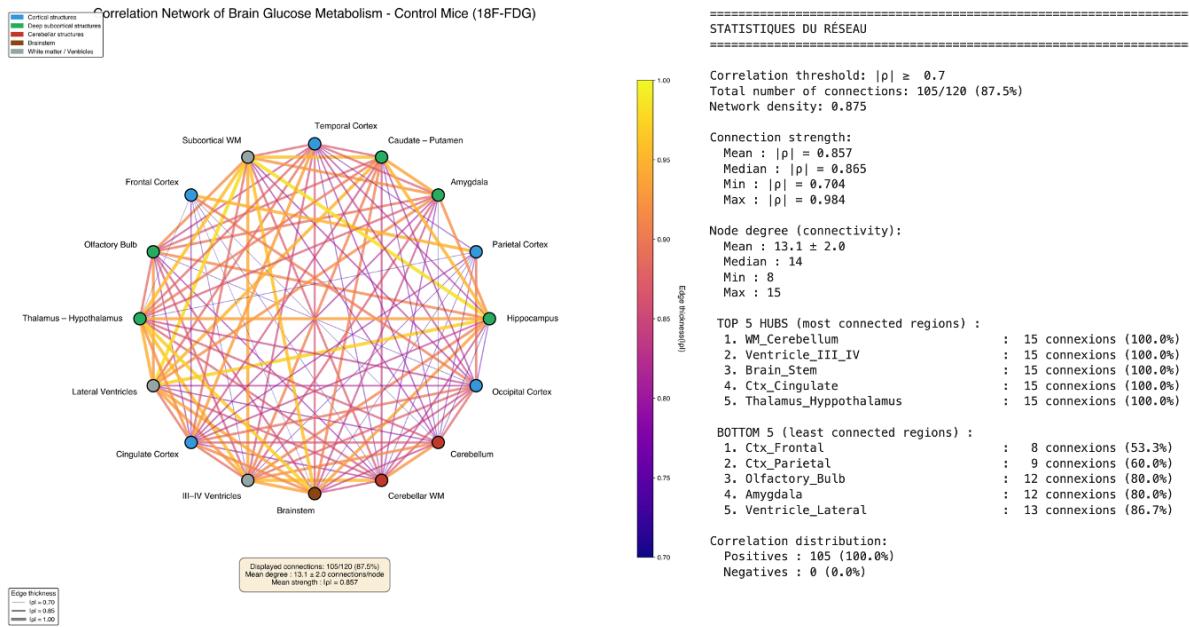


Figure 19 : Connectome du groupe Contrôle pour le traceur $^{18}\text{F-FDG}$ (seuil $|\rho| \geq 0,70$).

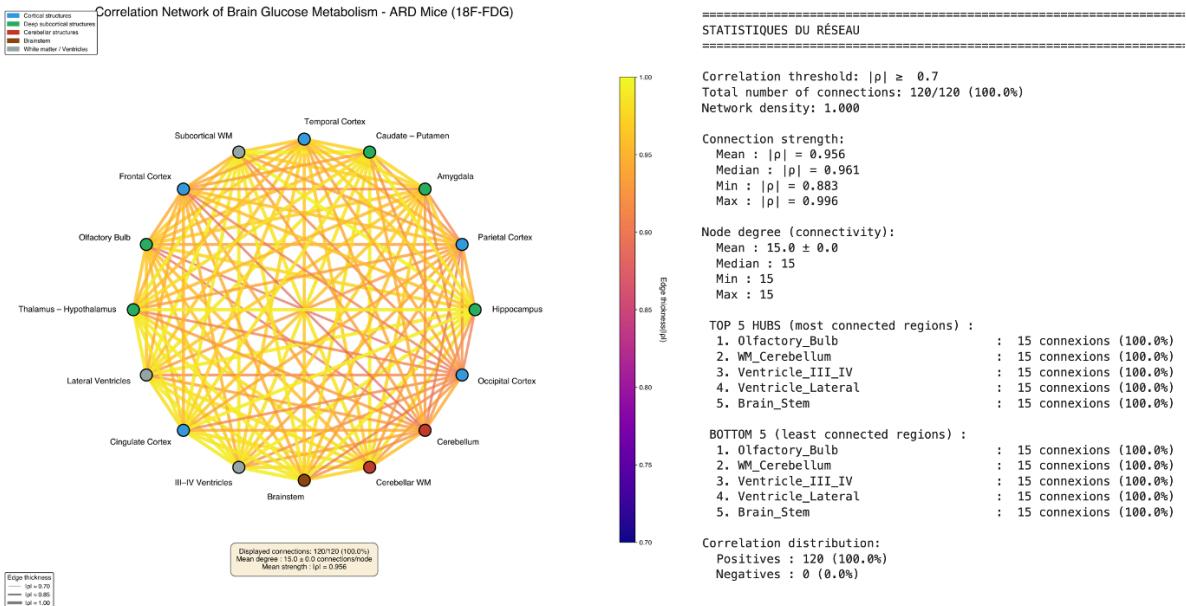


Figure 18 : Connectome du groupe ARD pour le traceur $^{18}\text{F-FDG}$ (seuil $|\rho| \geq 0,70$).

9. IDENTIFICATION DES CONNEXIONS DIFFÉRENTIELLES PAR TRANSFORMATION DE z-FISHER

9.1. Justification et méthode

La comparaison globale des matrices de corrélation renseigne sur la similarité d'ensemble entre groupes, sans préciser quelles covariations régionales contribuent aux différences

observées. La transformation de Fisher z a été appliquée, connexion par connexion, afin de tester si les coefficients de corrélation de Spearman différaient significativement entre les groupes contrôle et ARD. Cette approche permet d'identifier les paires de régions présentant des réorganisations spécifiques des patterns de covariation de perméabilité (DTPA) ou métabolique (FDG) associées à l'insuffisance rénale chronique.

Transformation de Fisher : Pour chaque paire de régions (i, j), les coefficients de corrélation (ρ_1, ρ_2) ont été transformés en z-scores ($z = 0,5 \times \ln[(1 + \rho) / (1 - \rho)]$), la statistique de test ($Z = (z_1 - z_2) / \sqrt{[1/(n_1-3) + 1/(n_2-3)]}$) suit une loi normale centrée sous l'hypothèse nulle ($\rho_1 = \rho_2$). Bien que paramétrique, cette approche demeure applicable aux corrélations de Spearman, compte tenu de leur robustesse face aux déviations de normalité.

Correction pour comparaisons multiples : Pour chaque traceur, les 120 connexions possibles ($16 \times 15/2$) ont été testées. Une correction FDR (Benjamini–Hochberg, $\alpha = 0,05$) a été appliquée. Seules les connexions vérifiant $p_{\text{FDR}} < 0,05$ et $|\Delta\rho| \geq 0,15$ ont été retenues pour assurer que seules les différences d'amplitude substantielle soient considérées comme biologiquement pertinentes, au-delà de la simple significativité statistique.

Visualisation des réseaux différentiels : Les connexions significatives ont été représentées sous forme de connectogrammes circulaires. Les arcs bleus indiquent une augmentation de corrélation (ARD > Contrôle) et les arcs rouges une diminution (ARD < Contrôle). Leur épaisseur est proportionnelle à $|\Delta\rho|$, offrant une lecture directe de l'amplitude et de la direction des altérations de connectivité.

9.2. Résultats

Traceur ^{99m}Tc -DTPA

L'analyse différentielle des corrélations interrégionales (transformation z de Fisher) révèle de profondes altérations entre les groupes contrôle et ARD ($p_{\text{FDR}} < 0,05$). Sur les 120 connexions possibles, **58 (48,3 %)** diffèrent significativement après correction FDR. Toutes présentent une **diminution** des corrélations dans le groupe ARD, avec un $\Delta\rho$ moyen de **-0,333 ± 0,154** et un $\Delta\rho$ maximal de **-0,527**, traduisant une perte marquée de cohésion interrégionale. Le connectogramme montre une désorganisation globale du réseau de covariation, dominée par une réduction marquée des corrélations au sein des structures sous-corticales profondes et des régions cérébelleuses (Figure 20).

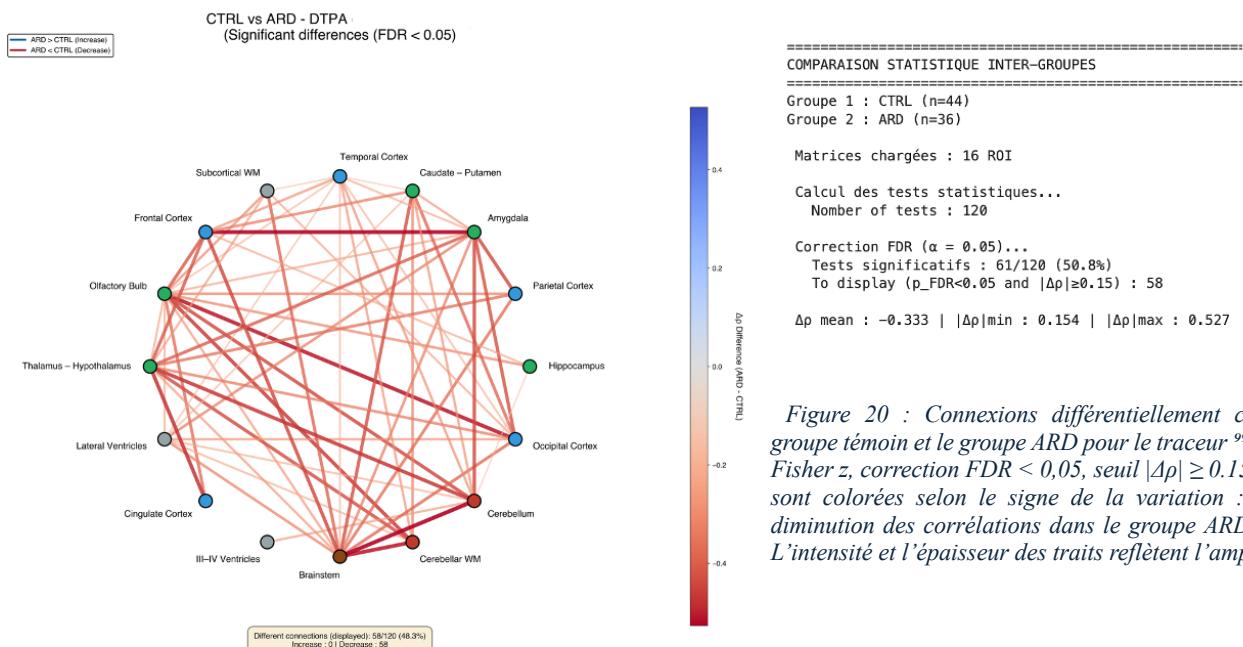
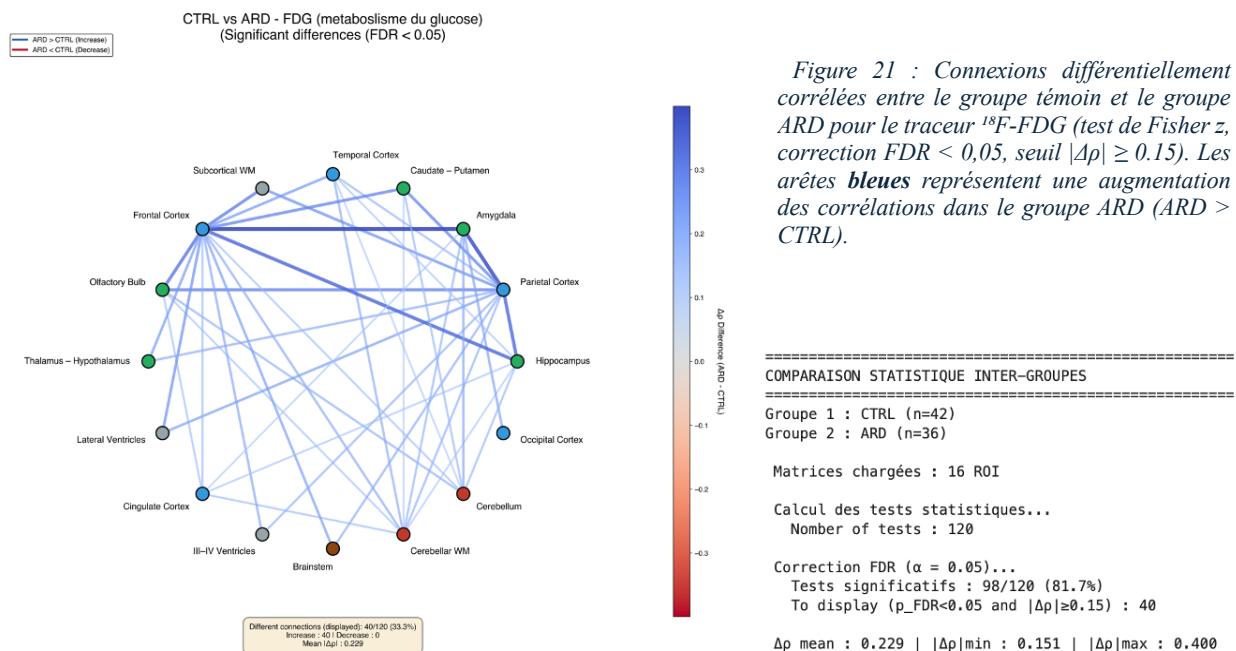


Figure 20 : Connexions différemment corrélées entre le groupe témoin et le groupe ARD pour le traceur ^{99m}Tc -DTPA (test de Fisher z, correction FDR < 0,05, seuil $|\Delta\rho| \geq 0,15$). Les connexions sont colorées selon le signe de la variation : rouge pour une diminution des corrélations dans le groupe ARD (ARD < CTRL). L'intensité et l'épaisseur des traits reflètent l'amplitude de $|\Delta\rho|$.

Traceur ¹⁸F-FDG

L'analyse différentielle met en évidence une augmentation marquée des covariations interrégionales liées au métabolisme du glucose dans le groupe ARD. Sur les 120 connexions testées, **40 (33,3 %)** diffèrent significativement après correction FDR ($p_{\text{FDR}} < 0,05$; $|\Delta\rho| \geq 0,15$). Toutes montrent une **augmentation** des corrélations dans le groupe pathologique, avec un $\Delta\rho$ moyen de $+0,229 \pm 0,151$ et un $\Delta\rho$ maximal de **+0,4**. Le connectogramme révèle une densification métabolique diffuse, particulièrement prononcée au sein des régions corticales et de leurs connexions avec les structures sous-corticales et cérébelleuses (*Figure 21*).



V. DISCUSSION

Synthèse des principaux résultats

Les analyses combinées des traceurs ^{99m}Tc-DTPA et ¹⁸F-FDG montrent, chez les rats atteints d'insuffisance rénale chronique (ARD), une augmentation significative de la captation cérébrale moyenne et médiane dans l'ensemble des régions étudiées. Ces résultats traduisent une altération du fonctionnement cérébral impliquant à la fois la composante vasculaire endothéliale (perméabilité de la BHE) et la composante métabolique (activité glucidique neuronale/gliale). La distribution régionale des captations reste globalement conservée entre groupes (Figures 6 à 9), sans remaniement topographique majeur, mais la variabilité interindividuelle apparaît plus marquée chez les animaux ARD, suggérant une perturbation diffuse.

Sur le plan des patterns de covariation, les analyses de corrélation interrégionale mettent en évidence deux dynamiques opposées : une fragmentation des corrélations de perméabilité endothéliale (DTPA) et une hyperconnectivité du réseau métabolique (FDG). Ces modifications traduisent une réorganisation des relations interrégionales statistiques. L'analyse différentielle par transformation de Fisher z confirme ces tendances : une diminution significative des covariations est observée dans les structures sous-corticales, cérébelleuses et le tronc cérébral

pour le DTPA, tandis qu'une augmentation des corrélations métabolique est notée dans les régions corticales et sous-corticales pour le FDG.

Ces éléments suggèrent une modification possible des relations entre composantes vasculo-endothéliales et métaboliques dans le modèle ARD, sans qu'il soit toutefois possible d'inférer une altération du couplage neurovasculaire à partir des données disponibles. Des approches multimodales intégrant des mesures directes du flux sanguin cérébral, de la perfusion et de l'oxygénéation seraient nécessaires pour confirmer et préciser cette interprétation.

Altération de la connectivité fonctionnelle vasculaire (99m Tc-DTPA)

Les analyses de corrélation réalisées à partir du 99m Tc-DTPA révèlent une désorganisation marquée du réseau vasculaire endothéliale liés à la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans le modèle d'insuffisance rénale chronique.

Chez les témoins, l'approche connectomique présente une architecture dense et intégrée, caractérisée par une forte cohérence interrégionale et la présence de hubs centraux (tronc cérébral, bulbe olfactif, substance blanche, ventricules latéraux). Ce profil reflète un état physiologique stable, dans lequel les variations locales de perméabilité endothéliale demeurent faibles et relativement homogènes. Les différences régionales de captation observées chez les animaux contrôles peuvent s'expliquer par la proximité de structures richement vascularisées (plexus choroïdes, sinus veineux) ou par une diffusion résiduelle du traceur dans les espaces périvasculaires, où le DTPA peut rester partiellement accessible malgré l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

Chez les animaux ARD, le réseau est profondément fragmenté (Figure 17) : plusieurs régions deviennent isolées, notamment l'amygdale, le tronc cérébral et le bulbe olfactif. L'analyse différentielle confirme cette désorganisation (Figure 20), qui affecte principalement les structures sous-corticales profondes et cérébelleuses.

Ces résultats sont cohérents avec les travaux de Bobot *et al.* (2020) et Bowman *et al.* (2018), qui ont montré que l'insuffisance rénale chronique favorise la rupture de la BHE via des mécanismes endothéliaux, inflammatoires et oxydatifs. L'accumulation de toxines urémiques et l'activation de voies de stress vasculaire peuvent altérer la continuité endothéliale, entraînant une diffusion accrue du DTPA dans le parenchyme cérébral. Ce profil rejoue ceux décrits dans d'autres pathologies caractérisées par une altération de la BHE, telles que la maladie d'Alzheimer ou certaines encéphalopathies métaboliques (Montagne *et al.*, 2020).

Ainsi, la fragmentation du connectome DTPA observée dans le modèle ARD témoigne d'une désorganisation marquée des patterns de perméabilité endothéliale. Elle reflète une perte d'organisation spatiale de la réponse endothéliale, susceptible de perturber la micro-régulation locale, mais ne permet pas de conclure à une altération directe du couplage neurovasculaire.

Hyperconnectivité métabolique cérébrale (18 F-FDG)

L'analyse du réseau métabolique établi à partir du 18 F-FDG révèle un profil inverse de celui observé avec le 99m Tc-DTPA. Chez les animaux contrôles, la covariation métabolique est dense mais hiérarchisée : certaines régions, notamment la substance blanche cérébelleuse, le tronc cérébral, le cortex cingulaire et le complexe thalamo-hypothalamique, agissent comme des hubs métaboliques. Cette organisation équilibrée traduit un fonctionnement physiologique où les variations régionales du métabolisme du glucose demeurent coordonnées, tout en conservant une différenciation fonctionnelle entre régions.

Chez les rats ARD, cette hiérarchie disparaît (Figure 18). Toutes les régions présentent un niveau de corrélation maximal et homogène. L'analyse différentielle confirme une

augmentation significative des covariations métabolique dans environ un tiers des connexions testées (Figure 21).

Cette homogénéisation du réseau suggère une coordination accrue des activités métabolique régionales. Une telle surintégration pourrait correspondre à un état d'hypermétabolisme cérébral, déjà décrit dans d'autres modèles d'insuffisance rénale chronique (Bowman *et al.*, 2018). Elle pourrait également témoigner d'une réduction de la différenciation régionale, autrement dit, d'une perte de spécialisation fonctionnelle, phénomène observé dans divers contextes pathologiques tels que le vieillissement, les encéphalopathies métaboliques ou certaines maladies neurodégénératives (Montagne *et al.*, 2020).

Interprétation intégrée : dissociation des profils endothérial et métabolique

L'opposition observée entre la fragmentation des covariations de perméabilité (DTPA) et l'augmentation des corrélations du métabolisme glucidique (FDG) suggère une dissociation entre les composantes endothéliales et métaboliques du fonctionnement cérébral dans le modèle ARD.

Dans le modèle ARD, la cohérence observée chez les animaux témoins est altérée. La désorganisation des connectomes DTPA indique une hétérogénéité marquée de la perméabilité endothéliale entre régions, compatible avec les mécanismes pathologiques décrits dans l'IRC : inflammation systémique, stress oxydatif, dysfonction endothéliale et ouverture des jonctions serrées (Bobot *et al.*, 2020 ; Montagne *et al.*, 2020). Ces processus sont susceptibles de générer des altérations régionales irrégulières de la BHE, aboutissant à des profils de perméabilité moins uniformes. En parallèle, l'augmentation des covariations métaboliques (FDG) suggère une redistribution des relations interrégionales du métabolisme induite par des facteurs systémiques propres à l'IRC.

Ainsi, la dissociation entre les deux modalités reflète une perturbation des relations entre l'état endothérial et une surintégration métabolique. Des approches multimodales et longitudinales intégrant les mesures directes du flux sanguin, de l'oxygénéation et de l'activité neuronale seront nécessaires pour préciser la portée fonctionnelle de cette dissociation.

Limites et perspectives

Plusieurs limites doivent être soulignées. La taille d'échantillon et l'hétérogénéité interindividuelle observée dans le groupe ARD (écart-types 2 à 3 fois supérieurs aux contrôles) peuvent refléter des stades variables de sévérité de l'IRC entre animaux, en l'absence de stratification par marqueurs de fonction rénale (créatininémie, urée). Cette variabilité pourrait contribuer à la fragmentation observée du connectome DTPA et limite l'interprétation de la désorganisation vasculaire endothéliale comme phénomène uniforme. Des analyses complémentaires stratifiant les animaux ARD par degré d'atteinte rénale permettrait de dissocier les effets liés à la sévérité de l'IRC de ceux reflétant une réorganisation pathologique intrinsèque.

Si la standardisation par z-scores robustes a permis d'atténuer ces effets et de préserver la cohérence relative des profils régionaux, des analyses complémentaires sur des cohortes plus importantes seraient nécessaires pour confirmer la stabilité topologique des réseaux observés.

Par ailleurs, l'utilisation d'un seuil fixe de corrélation ($|\rho| \geq 0,70$) assure la comparabilité intergroupe, mais peut limiter la détection de connexions plus subtiles dans les réseaux fragmentés. L'exploration de seuils proportionnels ou adaptatifs pourrait améliorer la sensibilité et la spécificité du modèle.

L'intégration future de traceurs plus spécifiques, permettrait de dissocier les contributions structurelles et fonctionnelles de la BHE, telle que les ceux s'accumulant proportionnellement au débit sanguin. De même, l'interprétation de l'hyperconnectivité métabolique observée avec le ¹⁸F-FDG doit rester prudente : une corrélation accrue ne traduit pas nécessairement une interaction fonctionnelle positive, mais peut également refléter une synchronisation pathologique ou une perte de variabilité régionale.

VI. CONCLUSION

L'approche bimodale combinant le ^{99m}Tc-DTPA et le ¹⁸F-FDG a permis de mettre en évidence, dans le modèle d'insuffisance rénale chronique, une dissociation marquée entre les réseaux de perméabilité endothéliales et les patterns métaboliques cérébraux. Le DTPA met en évidence une désorganisation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, caractérisée par une forte hétérogénéité interrégionale et une fragmentation du réseau statistique associé, tandis que le FDG révèle au contraire une augmentation des covariations métaboliques, témoignant d'une redistribution ou d'une surintégration des relations métaboliques interrégionales.

Cette opposition suggère une perturbation des relations habituellement observées entre l'état endothérial et le métabolisme cérébral, qui nécessiterait des mesures dynamiques spécifiques. Les mécanismes inflammatoires, oxydatifs et endothéliaux propres à l'insuffisance rénale chronique pourraient contribuer à cette dissociation en induisant une atteinte régionale irrégulière de la barrière hémato-encéphalique et une réorganisation du métabolisme de repos.

Ainsi, ce travail propose une lecture intégrée des effets cérébraux de l'insuffisance rénale chronique, où la fragmentation des patterns de perméabilité et la surintégration métaboliques apparaissent comme deux aspects complémentaires d'une modification globale des relations entre endothélium et métabolisme. Leurs explorations seraient susceptibles de contribuer à la compréhension et au suivi des altérations neurocognitives associées à la pathologie rénale chronique.

Références

- Aka, J. A., Guei, C. M., Konan, S. D., Diopoh, P. S., Sanogo, S., & Yao, H. K. (2021). Hypertension artérielle maligne en milieu néphrologique à Abidjan : À propos de 168 cas colligés au service de Néphrologie-Médecine Interne du CHU de Treichville. *The Pan African Medical Journal*, 38, 305.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.305.21303>
- Bobot, M., Hache, G., Moyon, A., Fernandez, S., Balasse, L., Daniel, L., Garrigue, P., Brige, P., Chopinet, S., Dignat-George, F., Brunet, P., Burtey, S., & Guillet, B. (2020). Renal SPECT/CT with ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid is a non-invasive predictive marker for the development of interstitial fibrosis in a rat model of renal insufficiency. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(5), 804-810.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa374>
- Bobot, M., Thomas, L., Moyon, A., Fernandez, S., McKay, N., Balasse, L., Garrigue, P., Brige, P., Chopinet, S., Poitevin, S., Cérini, C., Brunet, P., Dignat-George, F., Burtey, S., Guillet, B., & Hache, G. (2020). Uremic toxic blood-brain barrier disruption mediated by AhR activation leads to cognitive impairment during experimental renal dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(7), 1509-1521.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2019070728>
- Bowman, G. L., Dayon, L., Kirkland, R., Wojcik, J., Peyratout, G., Severin, I. C., Henry, H., Oikonomidi, A., Migliavacca, E., Bacher, M., & Popp, J. (2018). Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 14(12), 1640-1650.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2857>
- Bugnicourt, J., Godefroy, O., Chillon, J., Choukroun, G., & Massy, Z. A. (2013). Cognitive disorders and dementia in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3), 353-363.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2012050536>
- Cabrol, S., Houang, M., & Le Bouc, Y. (1998). Physiopathologie de l'axe somatotrope dans l'insuffisance rénale chronique. *Archives de Pédiatrie*, 5(Suppl. 3), S348-S353. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(99\)80189-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(99)80189-4)
- De Frutos, S., Luengo, A., García-Jérez, A., Hatem-Vaquero, M., Griera, M., O'Valle, F., Rodríguez-Puyol, M., Rodríguez-Puyol, D., & Calleros, L. (2019). Chronic kidney disease induced by an adenine-rich diet up-regulates integrin-linked kinase (ILK) and its depletion prevents the disease progression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1865(6), 1284-1297.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2019.01.024>
- Garrigue, P., Giacomino, L., Bucci, C., Muzio, V., Filannino, M. A., Sabatier, F., Dignat-George, F., Pisano, P., & Guillet, B. (2015). Single photon emission computed tomography imaging of cerebral blood flow, blood-brain barrier disruption, and apoptosis time course after focal cerebral ischemia in rats. *International Journal of Stroke*, 11(1), 117-126. <https://doi.org/10.1177/1747493015607516>
- Lee, Y., Uchida, H., Smith, H., Ito, A., & Sanchez, T. (2019). The isolation and molecular characterization of cerebral microvessels. *Nature Protocols*, 14(11), 3059-3081. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0212-0>
- Luo, F., Rustay, N. R., Ebert, U., Hradil, V. P., Cole, T. B., Llano, D. A., Mudd, S. R., Zhang, Y., Fox, G. B., & Day, M. (2012). Characterization of 7- and 19-month-old Tg2576 mice using multimodal in vivo imaging: Limitations as a translatable model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(5), 933-944.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.08.005>

- Montagne, A., Zhao, Z., & Zlokovic, B. V. (2020). Alzheimer's disease: A matter of blood–brain barrier dysfunction? *Nature Neuroscience*, 23(4), 517-528. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0587-x>
- Rubinski, A., Franzmeier, N., Neitzel, J., & Ewers, M. (2020). FDG-PET hypermetabolism is associated with higher tau-PET in mild cognitive impairment at low amyloid-PET levels. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00702-6>
- Schöll, M., et al. (2023). Functional and metabolic decoupling in neurodegenerative diseases. *Trends in Neurosciences*, 46(5), 347-359. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.02.004>
- Shivamurthy, V. K. N., Tahari, A. K., Marcus, C., & Subramaniam, R. M. (2015). Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *American Journal of Roentgenology*, 204(1), W76-W85. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.12363>
- Snyder, H. M., Corriveau, R. A., Craft, S., Faber, J. E., Greenberg, S. M., Knopman, D., Lamb, B. T., Montine, T. J., Nedergaard, M., Schaffer, C. B., Schneider, J. A., Wellington, C., Wilcock, D. M., Zipfel, G. J., Zlokovic, B., Bain, L. J., Bosetti, F., Galis, Z. S., Koroshetz, W., & Carrillo, M. C. (2014). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 710-717. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.008>
- Theis, N., et al. (2023). Threshold selection for brain connectomes. *Network Neuroscience*. https://doi.org/10.1162/netn_a_00323
- Viggiano, D., Wagner, C. A., Martino, G., Nedergaard, M., Zoccali, C., Unwin, R., & Capasso, G. (2020). Mechanisms of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 16(8), 452-469. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0266-9>