

Valeur de la densité minérale osseuse dans la maladie d'Alzheimer

RÉSUMÉ : Une réduction de la masse osseuse a été constatée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) dès les stades précoces du déclin cognitif. Cette baisse de la densité minérale osseuse (DMO) constitue un facteur de risque majeur de fragilité osseuse et de fracture chez les patients atteints de troubles mnésiques.

Si le col fémoral représente le site privilégié des fractures, les vertèbres, les côtes et d'autres membres peuvent être touchés. Par ailleurs, des études de cohorte ont démontré que les femmes ayant à l'inclusion une DMO basse au col fémoral étaient les plus exposées à développer une démence de type Alzheimer. De nombreux facteurs semblent être impliqués dans la perte osseuse au cours de la MA (âge, sexe...). Un indice de masse corporelle bas constitue aussi un facteur de risque important de perte osseuse. Également, une hypovitaminose D souvent profonde a été constatée chez des patients atteints de la MA associée à une hyperparathyroïdie secondaire. Des études ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorait les performances musculaires des sujets âgés carencés et qu'une exposition solaire régulière avait un effet bénéfique sur le gain de masse osseuse chez les femmes atteintes de la MA. D'autres facteurs de perte osseuse semblent plutôt liés directement à la MA. Enfin, une corrélation a été établie entre présence de l'apolipoprotéine E4 et perte osseuse accélérée dans la MA.



→ D. MRABET¹, H. KHIARI²,
H. SAHLI¹, S. SELLAMI¹

¹ Service de Rhumatologie,
CHU La Rabta,

² Service de Neurologie,
CHU Charles Nicolle,
TUNIS.

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative caractérisée par une perte progressive de la mémoire et des fonctions cognitives. Cette pathologie constitue l'une des principales causes d'entrée en dépendance et représente de ce fait un lourd fardeau pour la famille et la communauté. Une incidence élevée de fractures périphériques, spécialement du bassin, constitue un sérieux problème chez les patients atteints de MA qui sont enclins à des chutes et peuvent être ostéoporotiques [1].

La MA et l'ostéoporose se rencontrent souvent chez les femmes âgées et peuvent s'associer. Cependant, peu de données sont connues quant à la fréquence de cette association et concernant les modifications osseuses, biochimiques et

hormonales observées dans cette population particulière.

La MA et l'ostéoporose se rencontrent souvent chez les femmes âgées et peuvent s'associer. Cependant, peu de données sont connues quant à la fréquence de cette association et concernant les modifications osseuses, biochimiques et hormonales observées dans cette population particulière. Certains auteurs décrivent l'ostéoporose comme étant une pathologie osseuse commune chez les patients âgés dont ceux atteints de la MA. En revanche, d'autres chercheurs avancent plutôt l'hypothèse d'une implication directe de la MA sur le métabolisme osseux [1, 2].

Nous proposons dans cet article de *Réalités en Rhumatologie* d'estimer la

prévalence de l'OP chez les patients atteints de la MA, de revoir l'intrication entre présence de troubles cognitifs et risque de perte osseuse, de rechercher une éventuelle relation entre hypovitaminose D et MA, et ce afin de déterminer l'intérêt de la réalisation d'une densité minérale osseuse (DMO) chez les patients atteints de la MA.

Prévalence de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques au cours de la maladie d'Alzheimer

L'ostéoporose est définie par une faible masse osseuse et par une désorganisation de la microarchitecture osseuse à l'origine d'une fragilité du squelette et d'un risque accru de fractures [3]. Bien que les fractures ostéoporotiques soient responsables de troubles cognitifs du fait de la dépendance et de la perte de l'autonomie de ces patients, ceux qui souffrent de la MA semblent encore plus à risque de décompensation et d'aggravation de ces troubles mnésiques.

La MA s'associe à un risque accru de perte osseuse, dont l'étiopathogénie est encore mal élucidée et l'étiologie est multifactorielle.

Différentes études ont permis d'objectiver une réduction de la masse osseuse chez des patients atteints de MA.

>>> Une étude faite par Sato *et al.* [3], sur une période de 2 ans, portant sur 225 patientes suivies pour une MA, âgées en moyenne de 76 ans, a permis de conclure que les valeurs de la densité minérale osseuse (DMO) du 2^e métacarpe droit mesuré par CXD (*Computer-linked X-ray Densitometer*) étaient nettement diminuées par rapport à celles des témoins appariés. La diminution de la DMO au 2^e métacarpe chez les patients atteints de MA semble refléter la réduction de la densité minérale osseuse observée au niveau du corps entier [3].

>>> Dans une étude récente de Loskutova *et al.*, il a été démontré que la DMO mesurée au corps entier était significativement plus basse dans le groupe de patients atteints de MA débutantes comparativement à un groupe témoin apparié par l'âge et le sexe [4].

>>> Chez les patients avec MA, la baisse de la DMO constitue un facteur de risque majeur de fragilité osseuse et de fracture. Sato *et al.* [5] ont ainsi rapporté un taux de fracture du col fémoral estimé à 70 pour 1 000 patients-années chez les sujets atteints de MA, ce qui est nettement supérieur au taux de fracture du col de fémur pour une population âgée de référence (70-79 ans), estimé à 3 pour 1 000 patients-années [6].

>>> Par ailleurs, un *odds ratio* de 6,9 de prévalence de fracture chez les sujets âgés avec ou sans MA a été rapporté par Buchner *et al.* [7]. Iris *et al.* [8], dans une étude portant sur 1 513 patients atteints de la MA, ont aussi estimé la fréquence de l'ostéoporose à 27 % des patients et celle des fractures ostéoporotiques à 6 % des cas. Celles-ci semblent favorisées par une réduction de la masse osseuse et par une augmentation de la fréquence des chutes [8].

Si le col fémoral représente le site privilégié des fractures au cours de la MA, d'autres sites peuvent être touchés, notamment les vertèbres, les côtes et les membres.

Densité minérale osseuse et risque de survenue de la maladie d'Alzheimer

Tan *et al.* dans une cohorte prospective issue de l'étude de Framingham et portant sur 987 sujets âgés de plus de 70 ans dont 610 femmes indemnes de troubles cognitifs antérieurs ont procédé à une mesure de la DMO au col fémoral, trochanter et à l'extrémité inférieure du radius. Ces auteurs ont suivi leurs

patients sur une période de huit ans afin d'estimer l'incidence de survenue de la MA et des autres étiologies de démence [9]. Au terme de cette étude, il a été établi que les femmes ayant initialement une DMO basse (située au quartile inférieur) au site col fémoral étaient les plus exposées à développer une démence de type Alzheimer avec un risque relatif multiplié par 2 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,11 et 3,75.

D'autres études ont confirmé ces résultats en montrant une corrélation positive entre DMO basse et faible performance cognitive [10, 11]. De même, les femmes non démentes avec des DMO basses à l'inclusion semblent plus à risque de déclin cognitif ultérieur [12].

Dans la cohorte de Yaffe *et al.*, 8 333 femmes âgées indemnes de troubles cognitifs ont été incluses [10]. Les auteurs ont démontré que pour une baisse de 1 DS dans la DMO de base, ces femmes avaient 3,2 fois plus de risque de développer une détérioration cognitive ultérieure [10].

De nombreux travaux ont démontré l'action directe du système nerveux central sur le contrôle du remodelage osseux et de la masse osseuse et cela est médié par l'hypothalamus, structure touchée précocement dans la MA [12-14].

Facteurs déterminant la perte osseuse au cours de la maladie d'Alzheimer

1. Facteurs liés au terrain

● Age

Dans la population générale, la densité osseuse décline lentement à partir de l'âge de la trentaine, avec un rythme de perte osseuse de 1 % par an. Cette perte osseuse s'accroît chez la femme après la ménopause. Elle est rapide pendant les 5 à 10 années suivant la ménopause,

touchant 15 à 20 % du capital osseux, puis elle se ralentit par la suite.

Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation négative entre l'âge des patients et la DMO. Plus l'âge avance, plus la DMO baisse et plus grand est le risque de complications fracturaires.

Outre la baisse de la masse osseuse, un âge avancé est le plus souvent associé avec une durée d'évolution plus prolongée de la MA et une infirmité cognitive plus sévère [15, 16].

● Sexe

La plupart des études faites sur la MA se sont intéressées à des sujets âgés de sexe féminin étant donné la prédominance féminine de cette pathologie [1, 16]. Plusieurs facteurs ont été avancés pour expliquer l'association entre perte osseuse et déclin cognitif préférentiel chez la femme, en particulier l'imprégnation estrogénique, l'apolipoprotéine E2, la dépression fréquente sur ce terrain, l'activité physique, les facteurs nutritionnels et environnementaux [4].

● Indice de masse corporelle

Chez des patients souffrant de la MA, un IMC bas constitue le facteur de risque le plus important, corrélé à une baisse du T-score aux deux sites lombaire et fémoral [1]. Ce facteur était également associé à une baisse de la masse osseuse dans la série de Sato *et al.* dans les deux groupes avec et sans fractures de la hanche [17].

2. Statut hormonal

Après 70 ans, la MA est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes du même âge, ce qui a contribué à l'hypothèse de l'implication de la déficience estrogénique dans ces démences. Il existe une neuroprotection médiée par les estrogènes effet positif sur la survie, l'inhibition de l'apoptose

et la plasticité neuronale, sur la synaptogenèse, sur l'activation des systèmes neurotransmetteurs cholinergiques, sur la diminution des plaques amyloïdes et neurofibrillaires [16, 18]. Toutefois, dans un essai clinique contrôlé randomisé, une augmentation paradoxale du risque de démence a été démontrée chez les femmes sous traitement hormonal substitutif [19].

3. Statut vitaminique D et exposition solaire

Il est maintenant bien établi que la vitamine D participe à la régulation de la croissance des cellules, de l'immunité et du métabolisme cellulaire. On trouve des récepteurs de la vitamine D dans la plupart des tissus et des cellules de l'organisme, dont les cellules cérébrales [20, 21]. La carence en vitamine D est associée à un risque accru d'ostéoporose et à une perturbation du fonctionnement musculaire [21-23].

En effet, chez des sujets âgés institutionnalisés qui sont incapables de se déplacer sans l'aide d'une tierce personne, une carence profonde et constante en vitamine D, toujours associée à une hyperparathyroïdie secondaire accélérant le catabolisme osseux est souvent mise en évidence [1]. La force musculaire et la coordination sont également diminuées, d'où un risque accru de chutes et de fractures [20, 23].

Certains auteurs ont mis en évidence une diminution significative de l'absorption intestinale de calcium chez des patients atteints de MA et ayant des taux sériques de 25 hydroxyvitamine D à 50 nM (comparativement à des taux de 86 nM) [24].

Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés (la facilité à se lever d'une chaise sans l'aide des mains, amélioration de la vitesse de déplacement sur une courte distance) et réduisait le risque relatif de

chutes (ce qui explique en partie la diminution du risque de fractures non vertébrales surtout fémorales) chez les sujets âgés institutionnalisés ou non [17, 18].

Cet effet bénéfique de la vitamine D pourrait être lié, d'une part, à un effet direct sur la taille des fibres musculaires de type 2; d'autre part à une activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire.

En 2005, Sato *et al.* ont démontré l'effet bénéfique de l'exposition solaire régulière sur le gain de masse osseuse chez les femmes atteintes de la MA [17]. Une exposition solaire régulière permet aussi d'augmenter les taux sériques de la 25 hydroxyvitamine D et de réduire de façon significative le risque fracturaire chez ces sujets âgés institutionnalisés et souffrant de troubles mnésiques [17]. Par ailleurs, une exposition solaire quotidienne de ces patients déments permet de corriger l'hyperparathyroïdie secondaire et de restituer un remodelage osseux physiologique [4].

Une étude récente de Buell *et al.* a démontré qu'une hypovitaminose D3 peut causer une détérioration mnésique précoce et une perte prématurée des fonctions cognitives [25].

4. Facteurs liés à la maladie d'Alzheimer

● Score au MMSE

Dans plusieurs études, le MMSE est utilisé comme moyen de mesure du fonctionnement cognitif global. C'est un test de dépistage accessible à tout praticien et de réalisation rapide. Le score au MMSE a été corrélé positivement à la perte osseuse et a constitué le facteur de risque le plus important dans plusieurs séries.

Lui *et al.* [16], dans une large étude prospective incluant plus de 4000 femmes d'âge moyen de 75,8 ans, ont mis en évidence que le déclin cognitif mesuré par MMSE a

POINTS FORTS

- ➔ Perte osseuse accélérée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dès les stades précoces du déclin cognitif.
- ➔ Fréquence élevée de fractures du col fémoral chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- ➔ Des valeurs basses de la densité minérale osseuse au col fémoral chez des patients indemnes de troubles cognitifs préalables semblent prédisposer à la survenue de troubles mnésiques.
- ➔ Une hypovitaminose D profonde est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- ➔ La sévérité et l'ancienneté des troubles cognitifs constituent des facteurs de risque liés à la perte osseuse dans la maladie d'Alzheimer.

intéressé 12 % des femmes qui ont la perte osseuse la moins importante et 20 % des femmes qui ont la perte osseuse la plus importante.

Une baisse de la DMO au col fémoral chez des sujets âgés ayant le diagnostic de *Mild Cognitive Impairment* a été rapportée par Luckhaus *et al.* [26].

● **Durée d'évolution de la maladie d'Alzheimer**

La durée de la maladie peut retentir sur le statut minéral osseux. Selon Sato *et al.* [5-17], plus la durée d'évolution se prolonge, plus la perte osseuse augmente. En revanche, selon les résultats de Loskutova *et al.*, la DMO semble réduite dès les premiers stades d'évolution de la MA [4].

● **Volume cérébral**

Ces mêmes chercheurs ont démontré que la DMO corps entier était significativement corrélée au volume cérébral total mesuré grâce à la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique 3 Tesla chez 71 patients atteints d'une MA débutante [4].

Ces données suggèrent que les changements morphologiques observés grâce à l'imagerie cérébrale dans la MA sont

directement impliqués dans les perturbations du remodelage osseux [4], particulièrement localisés au système limbique [31].

● **Allèle ApoE4**

Les apolipoprotéines E (ApoE) constituent des composants majeurs des lipoprotéines de faible et de haut poids moléculaires (des LDL et HDL). Trois allèles communs, epsilon 2, epsilon 3, et epsilon 4, codent pour les isoformes ApoE2, ApoE3 et ApoE4. Parmi ces allèles, ApoE4 semble la plus associée à la MA mais également à une perte osseuse accélérée [27, 28]. Ces résultats ont été infirmés par d'autres chercheurs qui n'ont pas établi de corrélation statistiquement significative entre présence d'ApoE4 et DMO [29, 31].

Etude des marqueurs du remodelage osseux au cours de la maladie d'Alzheimer

1. Marqueurs de résorption osseuse et d'ostéof ormation

Luckhaus *et al.* ont étudié certains marqueurs sériques du remodelage osseux, à savoir les fragments C-terminaux du col-

lagène ou CTX (marqueurs de la résorption osseuse) et l'ostéocalcine (marqueur de l'ostéof ormation), et ce dans des groupes de patients atteints de troubles cognitifs modérés ou MCI, de MA et dans un groupe témoin apparié sans troubles cognitifs associés. Ces auteurs ont mis en évidence un accroissement de la résorption osseuse chez les patients atteints de la MA comparativement au groupe de patients avec troubles cognitifs modérés et au groupe contrôle.

L'ostéocalcine semble, elle aussi, significativement plus élevée dans le groupe de patients avec MA, témoignant d'un hyper-remodelage osseux au cours de la MA, indépendante de la vitamine D [26].

2. Système régulateur ostéoprotégérine/RANK/RANKL

L'ostéoprotégérine, abrégée par le sigle OPG, est un récepteur soluble qui se lie à RANK-ligand (RANKL ou *receptor activator of nuclear factor kappaB ligand*), cytokine de différenciation et d'activation des ostéoclastes, exprimée par les ostéoblastes et bloquant ainsi l'interaction avec le récepteur RANK [32].

L'OPG est synthétisée par les ostéoclastes par réaction paracrine mais aussi par les cellules stromales et dendritiques du SNC. Cette protéine est dotée d'importants effets anti-ostéoclastiques *via* l'inhibition du RANKL ainsi que d'un rôle anti-apoptotique au niveau cérébral. Toutefois, dans une étude menée par Luckhaus C, il n'a pas été démontré de modifications des taux sériques d'OPG entre groupe de patients atteints de MA *versus* un groupe de patients âgés sans troubles cognitifs associés [33]. D'autres auteurs ont démontré des taux élevés d'OPG chez les patients atteints de la MA [32].

Ainsi, au terme de cette revue de la littérature, la mesure de la densité minérale osseuse doit être systématique chez les patients atteints de la MA, même aux stades débutants de la maladie ou aux

stades de troubles cognitifs modérés (MCI). La prescription d'un traitement vitaminique D est recommandée de manière systématique vue l'action prouvée de cette vitamine sur le métabolisme osseux mais aussi sur le système nerveux central et sur les fonctions cognitives. De même, une supplémentation calcique à la dose de 1 500 mg/jour est préconisée en cas d'insuffisance d'apport. Au cas où une ostéoporose est diagnostiquée, un traitement à base de bisphosphonates doit être rapidement démarré avant la survenue de complications fracturaires.

Bibliographie

1. TYSIEWICZ-DUDEK M, PIETRASZKIEWICZ F, DROZDZOWSKA B. Alzheimer's disease and osteoporosis: common risk factors or one condition predisposing to the other? *Ortop Traumatol Rehabil*, 2008; 10: 315-323.
2. BROWNBILL RA, LILICH JZ. Cognitive function in relation with bone mass and nutrition: cross-sectional association in postmenopausal women. *BMC Womens Health*, 2004; 4: 1-8.
3. KANIS JA, DELMAS P, BURCKHARDT P *et al*. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int*, 1997; 7: 390-406.
4. LOSKUTOVA N, HONEA RA, VIDONI ED *et al*. Bone density and brain atrophy in early Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis*, 2009; 18: 777-785.
5. SATO Y, IWAMOTO J. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*, 2005; 20: 1 327-1 333.
6. RAMNEMARK A, NYBERG L, BORSSEN B *et al*. Fractures after stroke. *Osteoporos Int*, 1998; 8: 92-95.
7. BUCHNER DM, LARSON EB. Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia. *JAMA*, 1987; 257: 1 492-1 495.
8. WELLER I, SCHATZKER J. Hip fractures and Alzheimer's disease in elderly institutionalized Canadians. *Ann Epidemiol*, 2004; 14: 319-324.
9. TAN ZY, SESHADRI S, BEISER A *et al*. Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2005; 62: 107-111.
10. YAFFE K, BROWNER W, CAULEY J *et al*. Association between bone mineral density and cognitive decline in older women. *J Am Geriatr Soc*, 1999; 47: 1 176-1 182.
11. ZHANG Y, SESHADRI S, ELLISON RC *et al*. Bone mineral density and verbal memory impairment: third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*, 2001; 154: 795-802.
12. HARADA S, RODAN GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 2003; 423: 349-355.
13. TAKEDA S. Central control of bone remodeling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005; 328: 697-699.
14. ZAIDI M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med*, 2007; 13: 791-801.
15. STEIGER P, CUMMINGS SR, BLACK DM *et al*. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res*, 1992; 7: 625-632.
16. LUI LY, STONE K, CAULEY JA *et al*. Bone loss predicts subsequent cognitive decline in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc*, 2003; 51: 38-43.
17. SATO Y, HONDA Y, HAYASHIDA N *et al*. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005; 86: 576-581.
18. CAMARDA R, CAMARDA C, MONASTERO R *et al*. Movements execution in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Behav Neurol*, 2007; 18: 135-142.
19. SHUMAKER SA, LEGAULT C, RAPP SR *et al*. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 289: 2 651-2 662.
20. BISCHOFF-FERRARI HA, DAWSON-HUGHES B, WILLETT WC *et al*. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA*, 2004; 291: 1 999-2 006.
21. EVATT ML, DELONG MR, KHAZAI N *et al*. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neuro*, 2008; 65: 1 348-1 352.
22. WELLER I, SCHATZKER J. Hip fractures and Alzheimer's disease in elderly institutionalized Canadians. *Ann Epidemiol*, 2004; 14: 319-324.
23. BURNS JM, CRONK BB, ANDERSON HS *et al*. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*, 2008; 71: 210-216.
24. HEANEY RP, DOWELL MS, HALE CA *et al*. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*, 2003; 22: 142-146.
25. BUELL JS, SCOTT TM, DAWSON-HUGHES B *et al*. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009; 64: 888-895.
26. LUCKHAUS C, MAHABADI B, GRASS-KAPANKE B *et al*. Blood biomarkers of osteoporosis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2009; 116: 905-911.
27. LINDSAY J, LAURIN D, VERREAULT R *et al*. Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 2002; 156: 445-453.
28. ZAJICKOVA K, ZOFKOVA I, HILL M, HORINEK A *et al*. Apolipoprotein E 4 allele is associated with low bone density in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*, 2003; 26: 312-315.
29. SCHOOF MW, VAN DER KLIFT M, HOFMAN A *et al*. ApoE gene polymorphisms, BMD, and fracture risk in elderly men and women: the Rotterdam study. *J Bone Miner Res*, 2004; 19: 1 490-1 496.
30. EFSTATHIOU Z, KOUKOULIS G, STAKIAS N *et al*. Apolipoprotein E polymorphism is not associated with spinal bone mineral density in peri- and postmenopausal Greek women. *Maturitas*, 2004; 48: 259-264.
31. LOSKUTOVA N, HONEA RA, BROOKS WM *et al*. Reduced limbic and hypothalamic volumes correlate with bone density in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2010; 20: 313-322.
32. HOFBAUER LC, SCHOPPET M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 2004; 292: 490-495.
33. UBERTI D, CANTARELLA G, FACCHETTI F *et al*. TRAIL is expressed in the brain cells of Alzheimer's disease patients. *Neuroreport*, 2004; 15: 579-581.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.