

Travail de Maîtrise en médecine 347

“MILD BLEEDING DISORDERS”

Etudiant

Virginie Perroud

Tuteur

Dr. Nicolas von der Weid, PD et MER1

Service de pédiatrie, DMCP, CHUV

Expert

Dr. Nicole Gross, PD et MER1

Service de pédiatrie, DMCP, CHUV

Lausanne, décembre 2011

Table des matières

1. Introduction.....	3
2. Patients et Méthode	5
3. Résultats.....	6
4. Discussion.....	12
5. Conclusion.....	17
Remerciements.....	18
Références.....	19
Annexe 1	21
Annexe 2.....	22

1. Introduction

Contrairement aux troubles hémorragiques sévères, les maladies hémorragiques modérées (Mild Bleeding Disorders = MBD) sont difficiles à diagnostiquer chez les enfants, car la limite entre le physiologique et le pathologique est mal définie et l'approche diagnostique est peu systématisée. Qu'entend-on par MBD ? On peut les définir comme des diathèses hémorragiques sans répercussion sévère sur la vie quotidienne et, en principe, sans risque vital : épistaxis, gingivorragies, rectorragies, purpuras, hémorragies modérées per- ou postopératoires, hématomes faciles, ménorragies. Typiquement, dans la pratique quotidienne, les patients et leurs médecins sont fréquemment confrontés à de telles situations où il est difficile de faire cliniquement la part des choses entre l'encore normal et le franchement pathologique, sachant de plus que les tests de screening de l'hémostase en laboratoire ont une performance médiocre. Mais l'identification des patients souffrant de MBD est primordiale pour la prévention de certaines pathologies telles que l'anémie ferriprive secondaire, l'exposition aux transfusions de produits sanguins ou une complication hémorragique pour une fois plus sévère en per- ou postopératoire.

Actuellement, les pédiatres, généralistes et même les spécialistes en hématologie des hôpitaux universitaires (CHUV et HUG pour notre région) ne disposent pas d'une stratégie unifiée et systématique dans l'approche de ces patients. Il en découle une prise en charge très hétérogène, en particulier en ce qui concerne les examens de laboratoire pour explorer l'hémostase primaire et secondaire.

Ce Travail de Master s'inscrit dans la phase initiale, rétrospective, d'une étude clinique elle-même prospective, visant à établir une approche standardisée pour le diagnostic des MBD de l'enfant, l'adolescent et l'adulte dans une consultation universitaire spécialisée (CHUV et HUG) et de mesurer l'impact d'une telle approche sur la prise en charge.

Un élément central de cette étude multicentrique sera l'utilisation systématique d'un score clinique (Tosetto et al. 2006 et 2008) publié récemment et validé dans l'une des MBD les plus fréquentes, la maladie de Von Willebrand, chez l'adulte^{6,7} comme chez l'enfant^{2,4,8}. Si l'anamnèse personnelle et familiale du patient ainsi que le score de Tosetto (≥ 4 points chez l'adulte et la jeune-fille pubère, ≥ 2 chez l'enfant) sont suggestifs d'une MBD, des examens d'hémostase plus précis que le seul screening (TP, aPTT et fibrinogène) seront effectués¹.

2. Patients et Méthode

Ce Travail de Master veut fournir les bases épidémiologiques simples nécessaires au design de l'étude prospective. Grâce à une analyse détaillée des dossiers médicaux de la policlinique d'hématologie pédiatrique du CHUV de 2009, nous avons recherché tous les patients adressés pour des troubles hémorragiques légers à modérés ; nous avons collecté leur âge, sexe, date et motif de consultation, leurs signes et symptômes, le type de diathèse hémorragique et investigué leur anamnèse familiale dans ce domaine. De plus, nous avons listé les examens complémentaires effectués, le diagnostic retenu et l'attitude proposée par l'équipe médicale. Finalement et a posteriori, les scores de Tosetto individuels ont été établis et corrélés aux autres éléments cliniques et de laboratoire.

Comme on le voit sur l'Annexe 1, ce score permet de quantifier différents événements hémorragiques, spontanés ou provoqués (blessures, chirurgie), en attribuant un certain nombre de points pour chaque item en fonction de la sévérité de l'épisode et des mesures thérapeutiques nécessaires à le régler. Il est même prévu d'attribuer un score négatif (-1 point) si 2 événements chirurgicaux, 2 extractions dentaires ou 2 accouchements se sont passés sans hémorragie anormale. Ceci permet de donner une valeur particulière à la (bonne) fonction hémostatique du patient lors de tels challenges. Un maximum de 45 points est possible pour les femmes et de 37 points pour les hommes, mais on admet qu'un score ≥ 4 points chez l'adulte (et ≥ 2 points chez l'enfant) est suspect d'une MBD⁹.

3. Résultats

Au cours de l'année 2009, 30 patients [16 filles (53%) et 14 garçons (47%)] ont été adressés à la consultation spécialisée d'hématologie pédiatrique du CHUV pour une suspicion de diathèse hémorragique répondant aux critères d'une MBD. Ils étaient âgés de 9 jours à 18 ans pour un âge moyen à la consultation de 9,4 ans. Dix-huit (60%) des 30 enfants avaient 10 ans ou plus au moment du contrôle.

Comme le montre la Figure 1, 23 (76%) des 30 patients ont consulté pour des hémorragies spontanées, principalement des épistaxis, qui étaient parfois accompagnées d'autres saignements (rectorragies, ménorragies, gingivorragies, micro-hématurie). Neuf (30%) enfants avaient consulté principalement pour des hématomes « faciles » généralement associés à un autre type de saignement. Seuls 2 (6.6%) enfants présentaient un purpura comme symptôme principal, enfin 4 (13.3%) avaient été référés pour des hémorragies postopératoires.

Sur les 23 patients se présentant pour des hémorragies spontanées, 18 (78%) souffraient d'épistaxis (Figure 2).

Figure 1 : Symptôme principal (motivant la consultation) chez les 30 patients

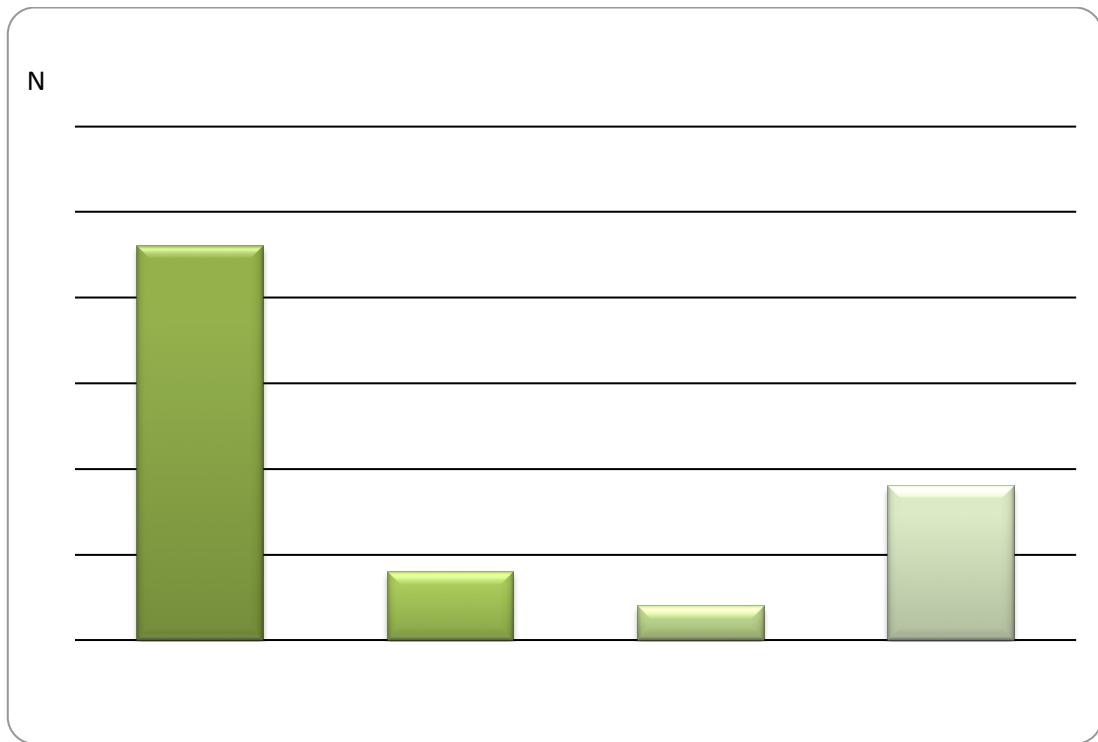
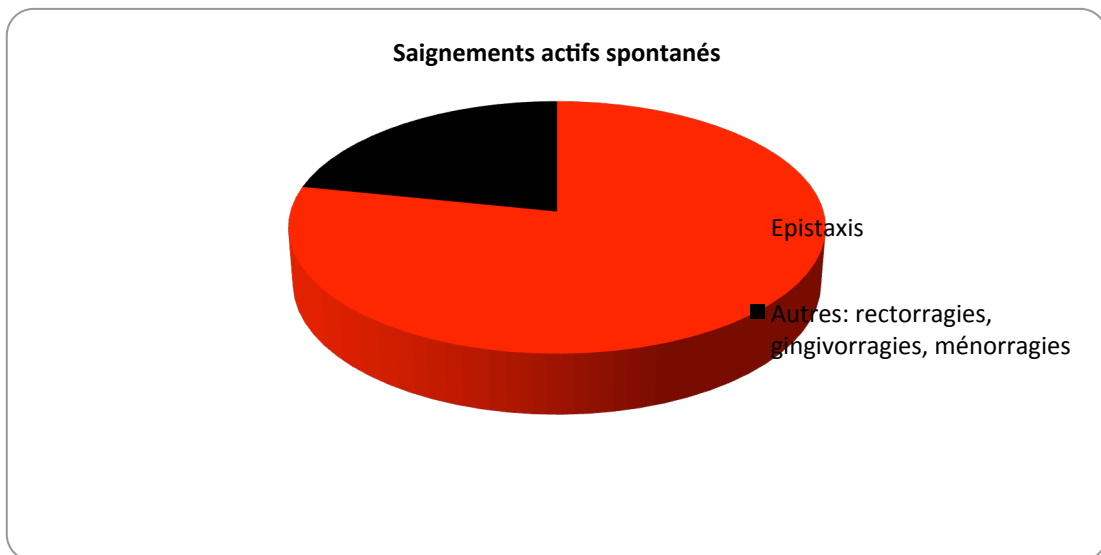


Figure 2 : Types d'hémorragies spontanées



L'anamnèse familiale d'une diathèse hémorragique était positive chez deux tiers des patients, du côté maternel dans 60% des cas et du côté paternel dans 40% des cas. Les symptômes étaient généralement les mêmes chez les parents atteints que chez les patients inclus dans l'étude.

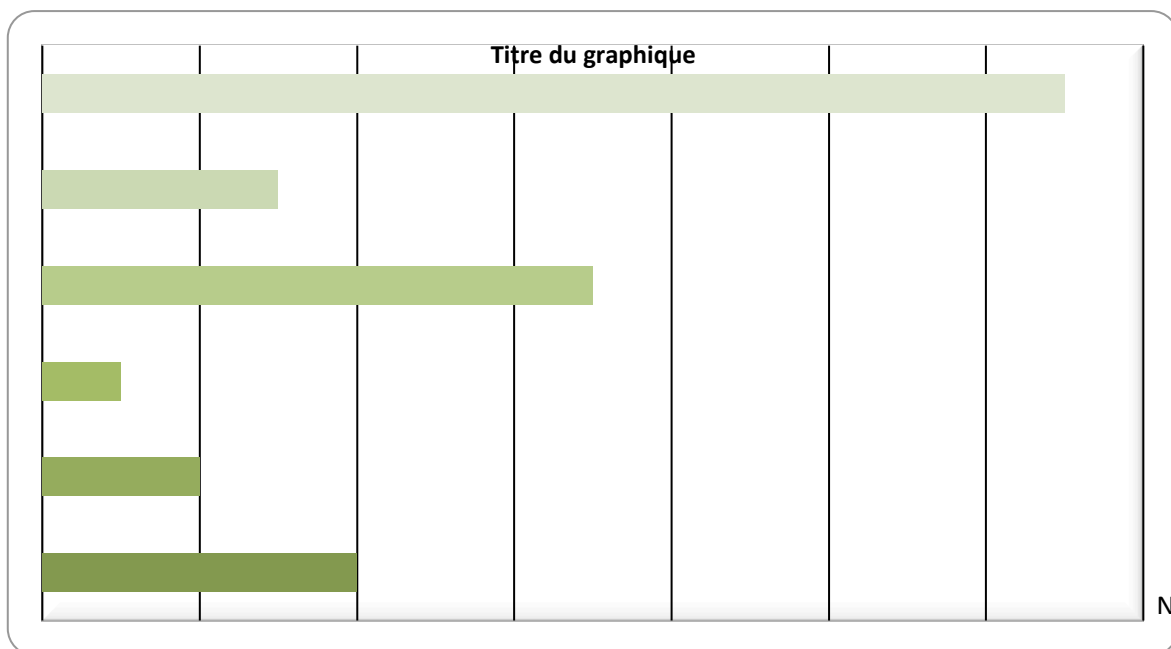
Des examens sanguins explorant l'hémostase ont été effectués chez 29 (96.6%) enfants sur les 30 considérés ici ; le seul enfant où aucun test de laboratoire n'a été effectué présentait une rectorragie isolée dans le contexte d'une fissure anale et d'une constipation. Dans les 29 cas investigués, une formule sanguine complète et un screening de coagulation (temps de prothrombine ou temps de Quick (TP), temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), temps de thrombine (TT) et dosage du fibrinogène) ont été effectués. Le groupe sanguin a été déterminé chez 21 (70%) des 30 patients étudiés ; 12 (40%) étaient du groupe A (dont 2 Rhésus négatif), 8 (26%) du groupe sanguin O (dont 1 Rhésus négatif), et 1 (3%) du groupe sanguin AB Rhésus positif.

Vingt-deux (73%) enfants sur 30 ont eu une analyse de l'hémostase primaire, incluant le PFA-100® (Platelet Function Analyzer), un dosage du facteur Von Willebrand antigénique (vWF:Ag, test quantitatif) et de son cofacteur à la ristocétine (vWF:RCo, test fonctionnel) ainsi que du facteur VIII coagulant (FVIII:C). Plus rarement, d'autres examens tels que la chimie sanguine, le bilan du fer, le sédiment urinaire, les tests thyroïdiens et le taux des immunoglobulines (IgG, IgM, IgA) ont été effectués.

Le bilan clinique et de laboratoire a conclu ([Figure 3](#)) à une absence de trouble de l'hémostase chez 13 (43.3%) enfants des 30 étudiés. Une thrombocytopénie isolée (thrombocytopénie immune primaire [TIP] chronique) a été diagnostiquée chez 2 (6.6%) patients et une anomalie (mineure) de la fonction plaquettaire chez 1 (3.3%). Une maladie de Von Willebrand (vWD) a été évoquée chez 7 (23%) enfants, mais n'a été confirmée (les 3 critères requis remplis :

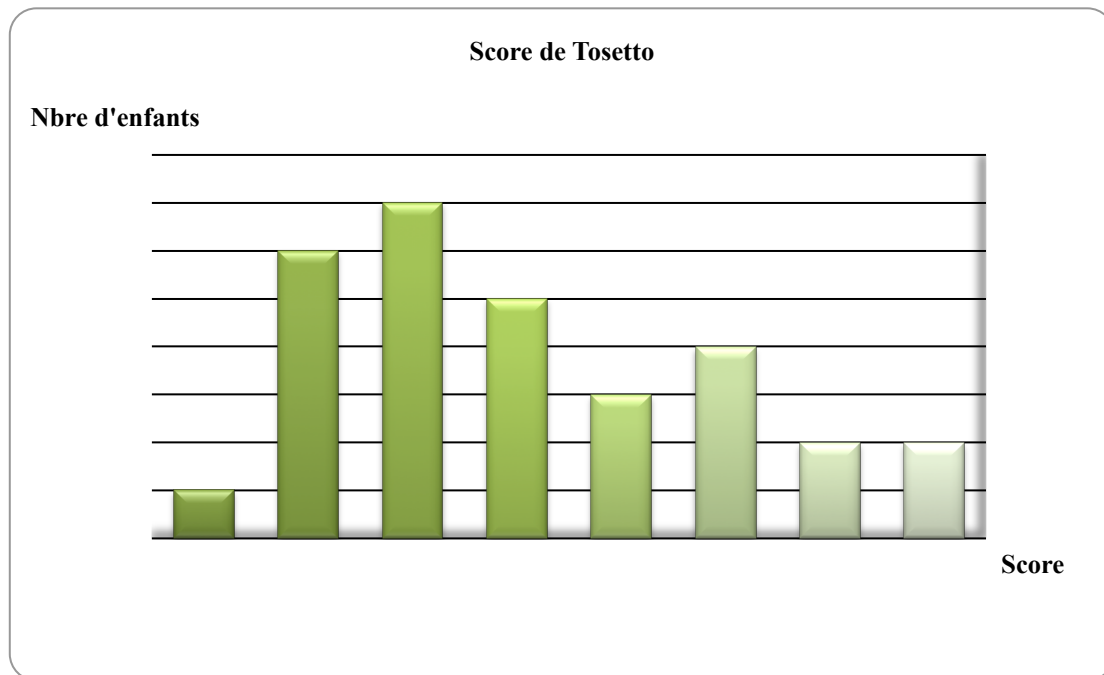
anamnèse personnelle positive, anamnèse familiale positive et tests de laboratoire suggestifs) que dans un seul cas (vWD type 1). Dans 2 cas sur 7, le diagnostic était probable (2 critères remplis sur 3) et dans 4 sur 7 il était possible (1 seul critère rempli). Enfin, 2 (6.6%) enfants de notre collectif avaient un déficit léger en facteur VII (49% et 41%) et 1 un déficit en facteur XII n'expliquant pas sa diathèse hémorragique. Chez 4 (13%) patients, le diagnostic est resté incertain malgré toutes les investigations.

Figure 3 : Diagnostics retenus



Le score de Tosetto a été établi individuellement pour chaque patient, après la revue des éléments anamnestiques d'intérêt (Figure 4). Le score moyen pour les 30 patients étudiés se situait à 2,1 points avec des extrêmes à -1 et 6 points. Seize (53.3%) patients avaient un score suggérant la présence d'une diathèse hémorragique (≥ 2 points), les autres non.

Figure 4 : Score des patients selon Tosetto



Au plan des recommandations données par l'équipe médicale, 5 (16.6%) dossiers ne font mention d'aucune mesure particulière ; 3 dossiers indiquaient que les enfants n'avaient pas besoin de suivi ni de prophylaxie. Un contrôle chez le pédiatre traitant, une nouvelle consultation en hématologie ou chez un spécialiste (ORL, néphrologue) a été proposé à un tiers des patients. Une répétition des analyses a été recommandée à tous les enfants dont le diagnostic était incertain après ce premier bilan. Un des 2 enfants avec une thrombocytopenie chronique s'est vu interdire la pratique du football et conseiller de choisir un autre sport, l'autre ne recevant pas de recommandation particulière. En ce qui concerne les enfants dont le diagnostic (prouvé, suspecté ou possible) était une maladie de Von Willebrand, 5 ont eu une prescription médicamenteuse : concentré de facteur VIII/vWF (Haemate-P®) pour injection intraveineuse, antifibrinolytique (Cyklokapron®) par voie orale, desmopressine (DDAVP, Octostim®) par voie sous-cutanée ou spray nasal. Ces traitements étaient tous à utiliser ad hoc

lors de saignements, de blessures/coupures ou en pré-, péri- et postopératoire. Les injections intramusculaires et les traitements par AINS ont été interdits chez 2 de ces enfants et tous vont être suivis à la consultation spécialisée, en général une fois par année.

4. Discussion

Notre travail a mis plusieurs points intéressants en évidence. Tout d'abord, la répartition des patients avec suspicion de MBD vus en 2009 à la consultation pédiatrique spécialisée semble équilibrée entre les sexes ; on ne retrouve pas l'exclusivité masculine connue dans l'hémophilie A et B, affections génétiques dans lesquelles l'anomalie se trouve sur le chromosome X. Il est donc probable que la transmission des MBD soit généralement autosomique (comme dans la plupart des maladies de Von Willebrand et des thrombopathies congénitales et dans tous les autres déficits factoriels). D'autre part, la très forte proportion de patients avec anamnèse positive chez les parents suggère une transmission dominante de ces troubles³.

L'âge des enfants au moment de la consultation s'étend de fait sur l'ensemble du spectre pédiatrique, voire au-delà, mais une majorité de patients étaient âgés de plus de 10 ans au moment de cette consultation princeps. Ceci contraste à nouveau avec l'âge au diagnostic bien plus précoce des patients souffrant d'une hémophilie ou d'un autre trouble de l'hémostase plus sévère. Les MBD sont plus rarement symptomatiques spontanément, hormis peut-être chez la jeune-femme réglée (ménorragies) et se manifestent essentiellement lors d'accidents ou d'opérations ; ceci explique certainement l'âge au diagnostic plus élevé.

Les symptômes menant à une consultation spécialisée sont extrêmement variables. La grande majorité des enfants ont consulté pour des hémorragies spontanées, le symptôme le plus fréquent étant l'épistaxis suivi par les hématomes « faciles ». Les autres types de saignements spontanés comme les gingivorragies, les rectorragies, les ménorragies et l'hématurie étaient nettement moins fréquents et parfois l'unique motif de consultation. Dans ces situations, un examen local par le spécialiste (ORL, gastro-entérologue, gynécologue) ou un bilan spécialisé

(néphrologue) est très souvent indiqué, à la recherche d'une cause locale de saignement, en parallèle au bilan d'hémostase.

Comme l'on pouvait s'y attendre dans une population pédiatrique, les hémorragies liées à une chirurgie étaient un motif de consultation relativement rare, contrairement aux observations faites chez les adultes avec MBD où elles sont bien souvent LE problème amenant les patients à consulter.

Si l'on omet l'enfant avec des rectorragies sur une constipation chronique pour lequel très justement¹ aucun examen complémentaire n'a été effectué, tous les autres se sont vus administrer un bilan minimal incluant une formule sanguine complète, à la recherche d'une thrombocytopénie, de signes de sidéropénie avec ou sans anémie, et un screening d'hémostase, pour un coût global d'environ CHF 100.- par patient. Les trois-quarts des patients considérés (22/29) se sont vus « offrir » en sus une évaluation approfondie de l'hémostase (PFA-100®, dosage du vWF:Ag et :RCo, FVIII:C, autres facteurs de la coagulation) faisant allégrement grimper la facture à plus de CHF 350.- par cas. Il est vrai que ces examens ont été effectués lors d'une consultation spécialisée universitaire (médecine tertiaire) et heureusement pas au cabinet du pédiatre ou du généraliste, mais la question de leur bien-fondé se pose néanmoins.

Les résultats en termes de diagnostics retenus sont très intéressants. Sur les 30 cas, un diagnostic certain n'a pu être posé que dans 7 (23.3%) cas seulement : 2 TIP chroniques, 1 thrombocytopathie légère, 1 vWD certaine et 3 déficits en facteurs de la coagulation. En termes de bénéfice pour le patient, on peut y ajouter les 13 (43.3%) enfants chez lesquels un trouble de l'hémostase a pu être raisonnablement exclu. Malgré tout, on constate l'extrême difficulté de faire un diagnostic positif dans ces situations cliniques limites entre physiologie et pathologie réelle (MBD) et l'on confirme la nécessité d'une approche plus standardisée.

Cette difficulté diagnostique se reflète évidemment dans les attitudes retenues et proposées aux patients au terme de cette première consultation. Pour les 17 patients où un trouble de l'hémostase n'a pas pu être exclu formellement, une attitude claire n'a pu être communiquée aux familles que dans les 2 cas de PTI chronique (éviction sportive) et les 7 patients avec maladie de Von Willebrand (répétition des tests si diagnostic incertain, prescription d'agents pro-coagulants et fibrinolytiques si vWD certaine, éviction des AINS dans tous les cas). Dans les autres cas, le diagnostic était trop incertain pour permettre au médecin de faire une recommandation précise à son patient. Un simple suivi chez le pédiatre-traitant, une consultation chez un autre spécialiste (ORL, gynécologue, gastro-entérologue ou néphrologue selon les cas) ou une répétition des tests sanguins lors d'une nouvelle consultation en hématologie pédiatrique ont été les recommandations les plus fréquentes.

Une approche récemment validée dans la littérature internationale pour la maladie de Von Willebrand, la plus fréquente des MBD, est celle d'établir un score de saignement^{2,6,7} fondé sur l'anamnèse personnelle dans le but de ségréguer les patients à probabilité plus élevée de présenter une MBD pour ne soumettre que ceux-ci aux tests plus complexes et coûteux d'exploration de l'hémostase. Comme nous pouvions nous y attendre dans une population pédiatrique, le score moyen dans notre population était bas, juste à la limite de la valeur significative (2 points). Toutefois, ce score a en effet permis une certaine discrimination puisque sur les 16 patients avec un score ≥ 2 points, 9 (56%) avaient bel et bien une MBD alors que sur les 14 patients avec un score < 2 points, seuls 5 (35%) en avaient une. La stratégie d'intégrer ce score de Tosetto à l'anamnèse générale du patient tout en la complétant par une anamnèse familiale précise et ciblée et par le screening basique de l'hémostase (TP, aPTT et fibrinogène) devrait permettre de mieux identifier les patients avec des troubles hémorragiques mineurs et ceci, au niveau du pédiatre installé ou du généraliste déjà. Chez la jeune-femme réglée, l'utilisation d'un autre score clinique⁵ (Annexe 2) prédit celles qui

présentent réellement des ménorragies (score de Janssen > 185 points) avec une valeur prédictive positive de 85%. Une sélection correcte des patient(e)s à adresser à la consultation spécialisée d'hématologie deviendrait alors possible et en augmenterait certainement le rendement.

Notre étude a évidemment un certain nombre de limitations. Le nombre de patients est restreint, l'analyse est rétrospective et ne porte que sur une année, les données anamnestiques sont souvent fragmentaires et imprécises ; les aspects quantitatifs (durée, abondance de l'hémorragie) manquaient souvent dans les dossiers. Le nombre important de familles monoparentales rend également l'anamnèse familiale très approximative. Nos résultats confirment malgré tout la difficulté d'identifier correctement les patients avec MBD des patients avec une hémostase physiologique. Ils confirment l'intérêt de scores cliniques comme celui de Tosetto et al. et de sa variante pédiatrique^{2,4,8}.

Il est maintenant nécessaire de passer à une phase prospective, multicentrique, mêlant patients pédiatriques et adultes suspects de MBD. Le protocole est prêt et a passé l'obstacle des Commissions d'Ethique des HUG et du CHUV. Les patients bénéficieront tous d'une approche diagnostique identique, basée sur la clinique de leur diathèse hémorragique. Leur histoire médicale, complétée par les scores de Tosetto et Janssen, et les résultats d'un screening simple de l'hémostase nous feront choisir ceux et celles d'entre eux qui doivent bénéficier de tests plus approfondis, explorant plutôt leur hémostase primaire ou plutôt la cascade de la coagulation, voire les deux si nécessaire.

Cette approche diagnostique plus standardisée devrait permettre de mieux sélectionner les patients à probabilité élevée de présenter une MBD, d'éviter des examens coûteux et inutiles pour les autres, d'augmenter l'exactitude des diagnostics retenus et en conséquence de mieux

définir l'attitude thérapeutique ultérieure. L'étude sera soutenue par un don de la Fondation Dinu Lipatti de Genève que nous tenons à remercier ici.

5. Conclusion

Les troubles hémorragiques modérés chez l'enfant, comme chez l'adulte d'ailleurs, représentent un vrai challenge médical. Leur diagnostic précis est difficile, leur délimitation par rapport à la normale floue. Jusqu'ici, l'approche clinique est restée très empirique, peu systématique et finalement coûteuse économiquement et en qualité de vie pour les patients. Notre étude confirme parfaitement cet état de choses. Elle permet en plus, de confirmer l'intérêt d'un score clinique de saignement pour mieux identifier les cas où l'une de ces MBD est probable à très probable. Nos données, compilées à celles récoltées en parallèle dans les consultations pédiatriques et adultes des HUG et adulte du CHUV, formeront la base d'une étude clinique prospective et multicentrique qui sera un jalon marquant pour une meilleure prise en charge de ces patients et de leurs familles.

Remerciements

Mes remerciements vont au Dr. Nicolas Von Der Weid pour ses conseils, sa supervision et ses corrections et à Madame Valérie Leclair-Rezbach pour la collecte des données et son aide précieuse.

Références

1. Cours du Prof. Anne Angelillo-Scherrer : Désordres de l'hémostase primaire et de la coagulation, 20 décembre 2010
2. T.T. Biss, V.S. Blanchette, D.S. Clark, M. Bowman, C.D. Wakefield, M.Silva, et al. Rand. Quantification of Bleeding Symptoms in Children with von Willebrand Disease: Use of a Standardized Pediatric Bleeding Questionnaire. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 950-956
3. Indira Warriar. Approach to the child with a bleeding disorder. Janvier 2010. UpToDate
4. M. Bowman, J. Riddel, M. L. Rand, A. Tosetto, M. Silva, P.D. James. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 :1418-21.
5. C.A. Janssen, P.C. Scholten, A.P. Heintz. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 977-82.
6. A. Tosetto, G. Castmann, F. Rodeghiero. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools?, *Journal compilation 2008 Blackwell Publishing Ltd, Haemophilia* (2008), 14 : 415-422.
7. A. Tosetto, F. Rodeghiero, G. Castaman, A. Goodeve, A.B. Federici, J. Batlle, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 766-73.
8. T.T. Biss, V.S. Blanchette, D.S. Clark, M. silva, D. Lillicrap, P.James et al. Quantification of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease or a platelet function disorder: use of a standardized pediatric bleeding score. *Blood* 2007 ; 110 : 636.

9. A. Tosetto, G. Castmann, F. Rodeghiero. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools?, Journal compilation 2008 Blackwell Publishing Ltd, Haemophilia (2008), 14, 415-422.

Annexe 1 : Bleeding score : Score de Tosetto A et al.⁹




Table 2. Grades of bleeding severity used to compute the bleeding score in the MCMDM-1VWD Study [13].




Symptom	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	No or trivial (<5 episodes)	>5 episodes or >10' duration	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	-	No or trivial (<1 cm)	>1 cm and no trauma	Consultation only		
Bleeding from minor wounds	-	No or trivial (<5)	>5 or >5'	Consultation only	Surgical haemostasis	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	-	No	Referred at least one	Consultation only	Surgical haemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	-	No	Associated with ulcer, portal hypertension, haemorrhoids, angiodysplasia	Spontaneous	Surgical haemostasis, blood transfusion, replacement therapy, desmopressin, antifibrinolytic	
Tooth extraction	No bleeding in at least two extractions	None performed or no bleeding in one extraction	Referred in <25% of all procedures	Referred in >25% of all procedures, no intervention	Resuturing or packing	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Surgery	No bleeding in at least two surgeries	None performed or no bleeding in one surgery	Referred in <25% of all surgeries	Referred in >25% of all procedures, no intervention	Surgical haemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	-	No	Consultation only	Antifibrinolytics, pill use	Dilatation and curettage, iron therapy	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin or Hysterectomy
Postpartum haemorrhage	No bleeding in at least two deliveries	No deliveries or no bleeding in one delivery	Consultation only	Dilatation & Curettage, Iron therapy, Antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin	Hysterectomy
Muscle haematomas	-	Never	Post-trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
Haemarthrosis	-	Never	Post-trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	-	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention

Annexe 2 : Score de ménorragie selon Janssen et al.⁵

Total Score >185 points is consistent with menorrhagia (positive predictive value of 85%)

The numbers 1-8 represent the consecutive days of your menstrual period. Please record for each day, the number of pads you used that match each illustration.

Pad	1	2	3	4	5	6	7	8
1 pt/pad 								
5 pts/pad 								
20 pts/pad 								
Clots (Yes/No)								

Tampon	1	2	3	4	5	6	7	8
1 pt/tampon 								
5 pts/tampon 								
10 pts/tampon 								
Clots (Yes/No)								

The numbers 1-8 represent the consecutive days of your menstrual period. Please record for each day, the number of tampons you used that match each illustration.