MICROFICHE ETABLIE A PARTIR DE
L'UNITE DOCUMENTAIRE
N

جديدة منجزة حسب الوثيقة
رقم :

93 406

ROYAUME DU MAROC

المملكة المغربية

المركز الوطني للتوثيق

CENTRE NATIONAL DE DOCUMENTATION

المغرب

CND

MAROC

SERVICE DE REPROGRAPHIE
ET IMPRIMERIE

B.P 826 RABAT

مصلحة الطباعة والتصوير
ص.ب 826 الرباط

F 1

Actes Inst. Agron. Vet., Vol. 12 (3) 1992, 45 - 50

93-3406 1/11/93 93-006

Variation nycthémérale et effet de l'acénocoumarol sur les facteurs du complexe prothrombinique chez le rat

J. ENNASSIR*✧, M.N. LOUBARIS** & A. BENAJIBA*

(Reçu le 18/03/1992; Accepté le 03/12/1992)

ملخص

يبين هذا العمل التغييرات اليومية لعوامل مركب المادة الليفية عند فئران عاديين وآخرين مطعمين بجرعة واحدة مقدارها 2 مغ من مادة أسينوكومارو ل . يتم إعطاء الجرعة وأخذ عينة الدم للتحليل مرة كل 24 ساعة في فترات زمنية مختلفة 2 صباحا ، 8 صباحا ، 2 زوالا ، 8 ليلا . نستخلص من دراسة الخط البياني لتغيرات عوامل مركب المادة الليفية ، ضعف فاعلية المركب عند الفئران العاديين خلال الفترة الليلية (8 ليلا ، 2 صباحا ، فترة النشاط عند الفئران) بالمقارنة مع الفاعلية المسجلة خلال الفترة النهارية (8 صباحا ، 2 زوالا ، فترة الراحة عند الفئران). إعطاء مادة أسينوكومارول في بداية الفترة الليلية (8 مساء) له فاعلية عالية بالمقارنة مع باقي الفترات الزمنية لليوم (8 صباحا ،2 زوالا و2 صباحا) التي لاتبين أي تغيير ملموس .

الكلمات المفتاحية : التغييرات اليومية- أسينو كومارول- مركب المدة الليفية- فأر

Résumé

Le présent travail met en évidence les variations nycthémérales des facteurs du complexe prothrombinique chez le rat par une dose unique de 2 mg/Kg d'acénocoumarol. L'examen des courbes de variation des facteurs du complexe prothrombinique met en lumière la faible activité prothrombinique chez les témoins à 20h et à 2h en période noctune (phase d'activité) par rapport à celle observée à 8h et à 14h en période diurne (phase de repos). L'administration de l'acénocoumarol à 20h, début de la période nocturne, donne l'effet le plus important par rapport aux autres points temporels du nycthémère. L'administration à 8h, 14h et 2h se traduit par un effet statistiquement non variable.

Mots clés : Nycthémère - Acénocoumarol - Complexe prothrombinique - Rat

Summary

The present study shows circadian variations in the prothrombinic complex activity in rat and in treated with a single dose of acenocoumarol at 2 mg Kg. Acenocoumarol is given and blood is sampled once in 24 hours at differents hours (Ti = 2h, 8h, 14h and 20h). Observation of circadian variation in prothrombinic complex factors show weak prothrombinic activity in the controls at 20h and at 2h (night period, active phase of the rat) in comparison with those at 8h and at 14h (day period, rest phase of the rat). Administration of acenocoumarol at 20h, in the early night period has the most important effect compared with other times of the nycthemeral, whereas any administration at 8h, 14h and 2h show statistically no variable result.

Key words: Nycthemer - Acenocoumarol - Prothrombinic complex - Rat

* Université Mohammed V, Faculté des Sciences, Laboratoire de Biochimie, Rabat
** Institut National d'Hygiène. Service de Toxicologie, Rabat
✧ A qui toute correspondance doit être adressée

© Actes Editions, 1992

INTODUCTION

Le développement récent de la chronobiologie a permis de montrer que la plupart des fonctions des organismes vivants oscillent spontanément en 24 heures (1). Il est admis que ces rythmes circadiens sont engendrés par plusieurs oscillateurs (2).

Les rongeurs, notamment le rat, n'échappent pas à cette règle comme le montrent certains travaux relatifs, par exemple, à l'étude des rythmes circadiens en fonction de leur alimentation (3), de leur activité (4) ou de leur température centrale (5). De même, un grand nombre d'exemples expérimentaux concernant la chronopharmacologie circadienne chez l'animal et l'Homme ont fait l'objet de publications: Chlorazépate (6), Digoxine (7), Lidocaïne (8), Phenylbutazone (9).

Le présent travail se propose de mettre en évidence l'existence de tels rythmes circadiens dans le domaine de la thérapeutique antithrombolique utilisant un anti-vitamine K à savoir l'acénocoumarol ou 3-(α -(4' nitrophenyl)- β acétylethyl)- 4 Hydroxy coumarin (Sintrom), anticoagulant utilisé depuis plus de 20 ans (10).

La vitamine K agit comme cofacteur de carboxylation des résidus glutamyles des précurseurs de facteurs II, VII, IX et X (11). Durant cette réaction la vitamine K est oxydée en Vitamine K époxyde qui est ensuite réduite par une époxyde-réductase (12). Les anti-vitamines K sont des antagonistes indirects de la vitamine K car ils inhibent l'époxyde-réductase (13).

La mesure du temps de QUICK (14) est utilisée pour suivre le traitement anticoagulant et il a été montré l'absence de corrélation entre son allongement et la concentration plasmatique de l'acénocoumarol chez l'homme (15). Or, le test de QUICK a l'inconvénient de donner des résultats variables d'un laboratoire à un autre et, de ce fait, il est parfois difficile à interpréter (16). C'est pour cette raison qu'une standardisation du temps de QUICK est en cours dans les laboratoires de Biologie. Avec la standardisation du temps de QUICK et des variations nycthémèrales, il devrait être plus aisé d'adapter la posologie des anti-vitamines K selon les indications thérapeutiques.

De notre côté, nous avons jugé que les variations dues à l'heure d'administration des anti-vitamines K et à celle des prélèvements pendant le nycthémère ne sont pas prises en considération. Pour cela, nous avons entamé ce travail avec le souhait de contribuer à apporter de nouvelles indications.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Quarante rats mâles de souche Wistar , pesant 140 ± 10 g sont répartis en 8 lots à raison de 5 animaux par cage et placés 15 jours avant le début de l'expérimention, dans une animalerie où la température, la pression atmosphérique et l'hygrométrie sont ambiantes.

L'animalerie est à éclairage naturel. Les expériences ont été réalisées en juin-juillet 1988. Les animaux reçoivent nourritures et boisson *ad libitun*.

L'acénocoumarol pur (CIBA - GEIGY, (Suisse)) est mis en suspension dans une solution tampon phosphate pH = 7,4. Au temps T_i (i = 2h, 8h, 14h et 20h), les rats sont anesthésiés avec de l'ether et l'acénocoumarol est administré oralement par tubage gastrique à la dose de 2 mg/Kg. Au bout de 24 h, les animaux sont anesthésiés et 4,5 ml de sang environ sont prélevés, à partir de l'artère abdominale, dans des flacons contenant 0,5 ml d'une solution de citrate trisodique à 3,8% et ce à différents points temporels: 2h, 8h, 14h et 20h.

Après centrifugation à 4 000 tours / mn pendant 8 mn, le plasma est prélevé et le dosage des facteurs II, V et VII + X est effectué de la façon suivante:
dans un tube, on introduit successivement 0,1 ml de plasma dilué extemporanément au 1/10 avec le tampon de Michaelis pH = 7,35, puis 0,1 ml du cofacteur II, V, ou VII + X. Le tout est maintenu à 37°C pendant 2 min, puis additionné de 0,2 ml de thrombolastine calcique et simultanément le chronomètre est déclenché pour noter le temps de coagulation.

Les réactifs utilisés proviennent de Biomérieux (Ref. 68791, 68687, 68701, respectivement pour les facteurs II, V, VII + X et Ref. 68801, 68701, pour la thromboplastine et le tampon de Michaelis).

Les résultats exprimés en pourcentage d'activité, sont déduits d'une courbe d'étalonage réalisée avec un plasma témoin qui, par définition, a 100% d'activité.

RÉSULTAS ET DISCUSSION

Les résultats, retraçant la variation des protéines plasmatiques "facteurs de coagulation", responsables de la coagulation sont représentés d'une part dans les tableaux I et II et d'autre part par les chronogrammes (figures 1, 2, 3 et 4).

© Actes Editions, 1992

INTODUCTION

Le développement récent de la chronobiologie a permis de montrer que la plupart des fonctions des organismes vivants oscillent spontanément en 24 heures (1). Il est admis que ces rythmes circadiens sont engendrés par plusieurs oscillateurs (2).

Les rongeurs, notamment le rat, n'échappent pas à cette règle comme le montrent certains travaux relatifs, par exemple, à l'étude des rythmes circadiens en fonction de leur alimentation (3), de leur activité (4) ou de leur température centrale (5). De même, un grand nombre d'exemples expérimentaux concernant la chronopharmacologie circadienne chez l'animal et l'Homme ont fait l'objet de publications: Chlorazépate (6), Digoxine (7), Lidocaïne (8), Phenylbutazone (9).

Le présent travail se propose de mettre en évidence l'existence de tels rythmes circadiens dans le domaine de la thérapeutique antithrombolique utilisant un anti-vitamine K à savoir l'acénocoumarol ou 3-(α -(4' nitrophenyl)- β acétyléthyl)- 4 Hydroxy coumarin (Sintrom), anticoagulant utilisé depuis plus de 20 ans (10).

La vitamine K agit comme cofacteur de carboxylation des résidus glutamyles des précurseurs de facteurs II, VII, IX et X (11). Durant cette réaction la vitamine K est oxydée en Vitamine K époxyde qui est ensuite réduite par une époxyde-réductase (12). Les anti-vitamines K sont des antagonistes indirects de la vitamine K car ils inhibent l'époxyde-réductase (13).

La mesure du temps de QUICK (14) est utilisée pour suivre le traitement anticoagulant et il a été montré l'absence de corrélation entre son allongement et la concentration plasmatique de l'acénocoumarol chez l'homme (15). Or, le test de QUICK a l'inconvénient de donner des résultats variables d'un laboratoire à un autre et, de ce fait, il est parfois difficile à interpréter (16). C'est pour cette raison qu'une standardisation du temps de QUICK est en cours dans les laboratoires de Biologie. Avec la standardisation du temps de QUICK et des variations nycthémérales, il devrait être plus aisé d'adapter la posologie des anti-vitamines K selon les indications thérapeutiques.

De notre côté, nous avons jugé que les variations dues à l'heure d'administration des anti-vitamines K et à celle des prélèvements pendant le nycthémère ne sont pas prises en considération. Pour cela, nous avons entamé ce travail avec le souhait de contribuer à apporter de nouvelles indications.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Quarante rats mâles de souche Wistar , pesant 140 ± 10 g sont répartis en 8 lots à raison de 5 animaux par cage et placés 15 jours avant le début de l expérimention, dans une animalerie où la température, la pression atmosphérique et l'hygrométrie sont ambiantes.

L'animalerie est à éclairage naturel. Les expériences ont été réalisées en juin-juillet 1988. Les animaux reçoivent nourritures et boisson *ad libitun*.

L'acénocoumarol pur (CIBA - GEIGY, (Suisse)) est mis en suspension dans une solution tampon phosphate pH = 7,4. Au temps Ti (i = 2h, 8h, 14h et 20h), les rats sont anesthésiés avec de l'ether et l'acénocoumarol est administré oralement par tubage gastrique à la dose de 2 mg/Kg. Au bout de 24 h, les animaux sont anesthésiés et 4,5 ml de sang environ sont prélevés, à partir de l'artère abdominale, dans des flacons contenant 0,5 ml d'une solution de citrate trisodique à 3,8% et ce à différents points temporels: 2h, 8h, 14h et 20h.

Après centrifugation à 4 000 tours / mn pendant 8 mn, le plasma est prélevé et le dosage des facteurs II, V et VII + X est effectué de la façon suivante:
dans un tube, on introduit successivement 0,1 ml de plasma dilué extemporanément au 1/10 avec le tampon de Michaelis pH = 7,35, puis 0,1 ml du cofacteur II, V, ou VII + X. Le tout est maintenu à 37°C pendant 2 min, puis additionné de 0,2 ml de thrombolastine calcique et simultanément le chronomètre est déclenché pour noter le temps de coagulation.

Les réactifs utilisés proviennent de Biomérieux (Ref. 68791, 68687, 68701, respectivement pour les facteurs II, V, VII + X et Ref. 68801, 68701, pour la thrombolastine et le tampon de Michaelis).

Les résultats exprimés en pourcentage d'activité, sont déduits d'une courbe d'étalonage réalisée avec un plasma témoin qui, par définition, a 100% d'activité.

RÉSULTAS ET DISCUSSION

Les résultats, retraçant la variation des protéines plasmatiques "facteurs de coagulation", responsables de la coagulation sont représentés d'une part dans les tableaux I et II et d'autre part par les chronogrammes (figures 1, 2, 3 et 4).

© Actes Editions, 1992

Tableau I. Variation nycthémérale de l'activité enzymatique moyenne des facteurs du complexe prothrombinique (II, VII+X et V) chez les rats témoins

Ti	8 heures	14 heures	20 heures	2 heures
Complexe prothrombinique	87 ± 2,35	91,2 ± 2,54	81 ± 2,0	89,4 ± 4,08
Facteur II	87,1 ± 4,71	86,4 ± 3,67	75,6 ± 4,6	71,7 ± 4,28
Facteur VII+X	95 ± 2,61	90,2 ± 3,01	75,6 ± 2,61	89,4 ± 2,56
Facteur V	87,2 ± 2,15	86,6 ± 1,98	80 ± 2,01	84,6 ± 2,41

Tableau II. Variation nycthémérale de l'activité enzymatique moyenne des facteurs du complexe prothrombinique (II, VII+X et V) chez les rats traités (2 mg/Kg) et pourcentages de l'effet par rapport aux témoins

Ti	8 heures		14 heures		20 heures		2 heures	
	Traités	Effet	Traités	Effet	Traités	Effet	Traités	Effet
C.P. *	18,5±2,18	78,8±1,71	18,75±2,10	79,4±2,13	11,58±1,03	85,7±1,65	18,3±2,17	79,±2,26
Facteur II	22±1,06	74±2,87	20±0,97	76,8±2,8	15,6±0,61	79,55±2,9	17,55±0,9	75,5±2,8
Facteur VII+X	13,55±1,94	85,7±2,14	13,08±1,14	85,5±2,38	5,42±0,56	92,8±2,18	10,2±1,21	88,6±2,6
Facteur V	89,2±2,71	2,29±2,33	81,4±1,32	6,0±2,45	75,2±1,23	6,4±2,52	78,4±2,4	6,6±0,43

* Complexe prothrombinique

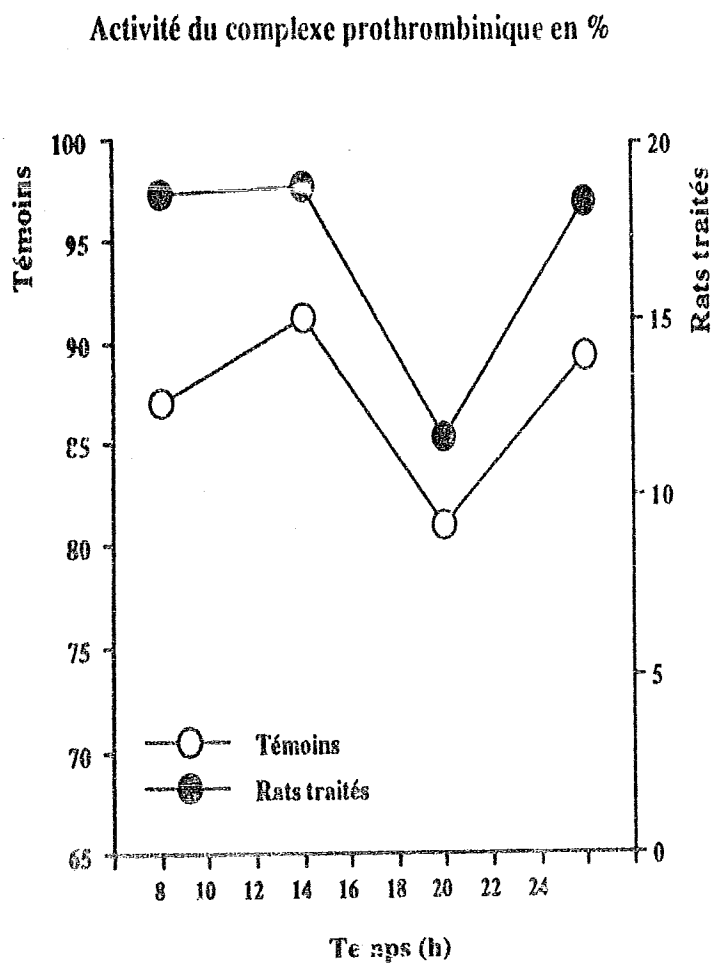

Figure 1. Variation nycthémèrale du complexe prothrombinique chez le rat traité par 2 mg d'acénocoumarol par kg

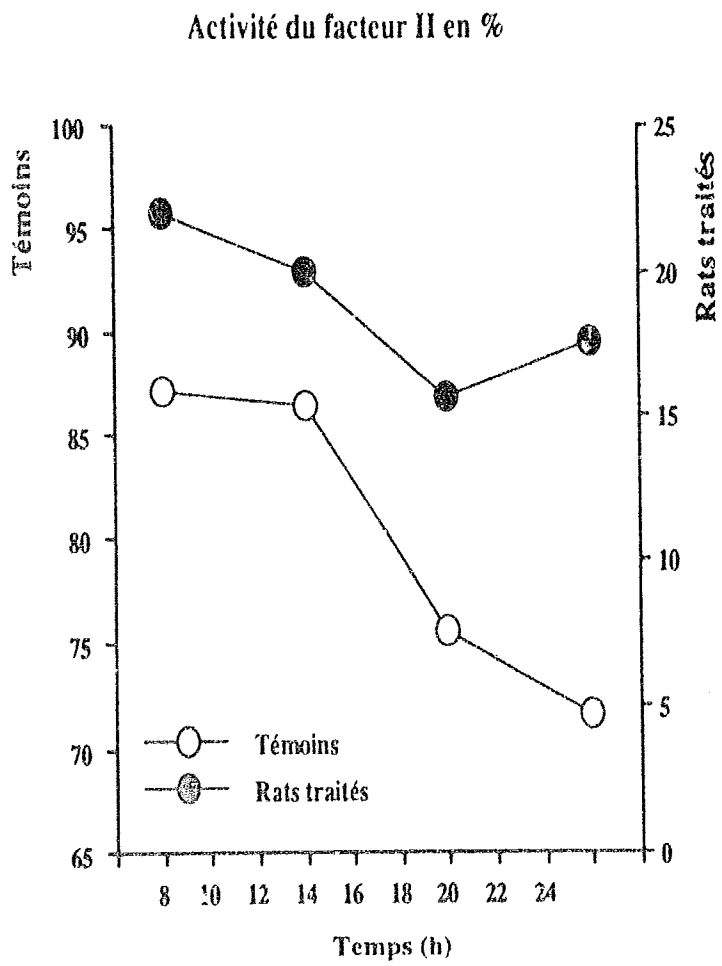

Figure 2. Variation nycthémèrale du facteur II chez le rat traité par 2 mg d'acénocoumarol par kg

© Actes Editions, 1992

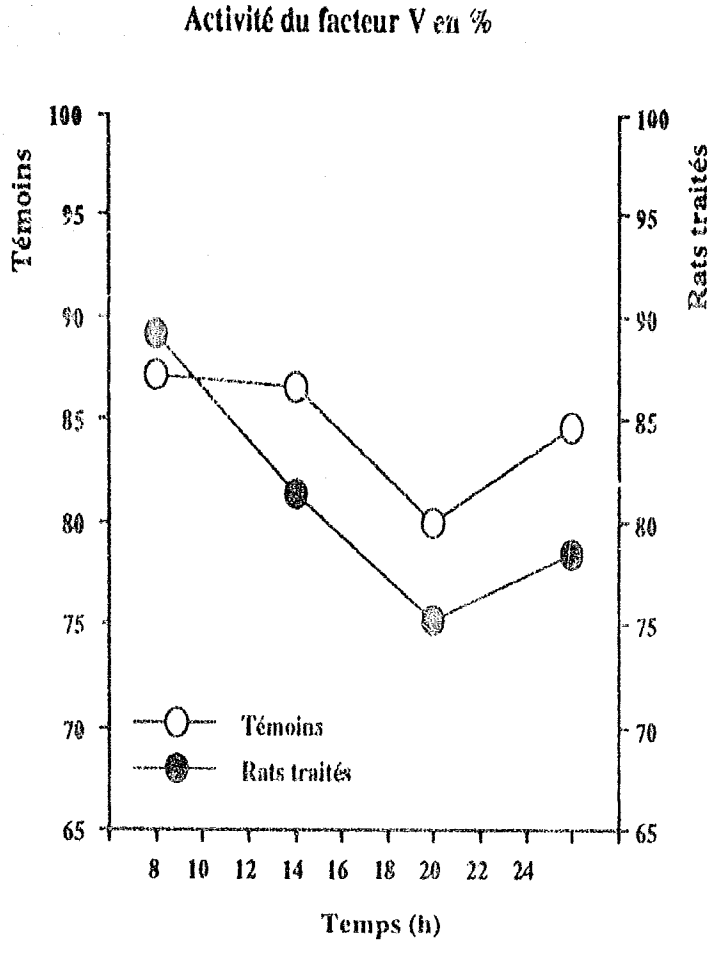

Figure 3. Variation nycthémèrale du facteur V chez le rat traité par 2 mg d'acénocoumarol par kg

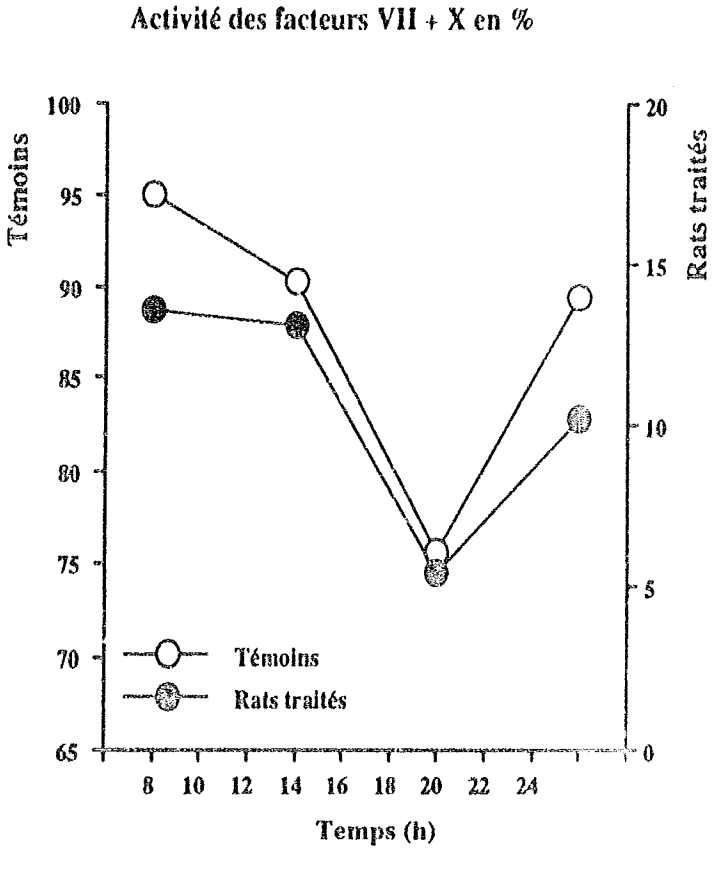

Figure 4. Variation nycthémèrale des facteurs VII + X chez le rat traité par 2 mg d'acénocoumarol par kg

- **Étude de la rythmicité circadienne des facteurs du complexe prothrombinique chez les témoins**

Les chronogrammes (figures 1, 2, 3 et 4) des quatre facteurs du complexe prothrombinique (II, VII + X et V), explorés par le test du temps de QUICK (14), laissent apparaître une variation nette de l'activité enzymatique de ces facteurs entre la période diurne et la période nocturne.

En effet, on note des valeurs maximales respectivement à 8h et à 14h et des valeurs minimales à 20h et à 2h.

L'analyse statistique, par comparaison des moyennes deux à deux, montre qu'à 2h, le taux des facteurs du complexe prothrombinique sont statistiquement plus faibles que ceux enregistrés au cours de la phase diurne où se situerait les valeurs maximales (tableau III).

Tableau III. Comparaison de l'activité enzymatique moyenne du facteur II chez les rats témoins au cours du nycthémère

Classe	Mexp	Mth	Texp/Tth	Conclusion
C_2- C_8	71,7	87,1	2,29/2,10	+DS à 5/100
C_2- C_{14}	71,7	86,4	2,46/2,10	+DS à 5/100
C_2- C_{20}	71,7	75,6	0,58/2,10	DNS à 5/100
C_8- C_{14}	87,1	86,4	0,11/2,10	DNS à 5/100
C_8- C_{20}	87,1	75,6	0,14/2,10	DNS à 5/100
C_{14}- C_{20}	86,4	75,6	1,70/2,10	DNS à 5/100

M: Activité enzymatique moyenne; Exp: expérimental; Th: Théorique

- **Effet de l'acénocoumarol sur la rythmicité du complexe prothrombinique**

L'analyse des tableaux I et II et du chronogramme de la figure 1 montrent que l'administration de l'acénocoumarol se traduit par une chute du complexe prothrombinique qui est maximale à 20h (début de la période nocturne) par rapport à des valeurs moyennes pour les autres points temporels 2h, 8h et 14h du cycle nycthéméral.

La conparaison des moyennes, deux à deux, permet de constater qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative de l'effet de l'acénocoumarol entre les points temporels, excepté le point 20h, début de la phase nocturne (phase d'activité de l'animal) où l'effet de l'acénocoumarol est statistiquement différent des points 8h, 14h et 2h.

- **Réponse individuelle des facteurs du complexe prothrombinique à l'acénocoumarol**

L'ensemble des résultats illustrés par les tableaux I et II nous permet de faire les approches suivantes: l'effet de l'acénocoumarol sur le facteur V reste inchangé. Pour le facteur II, l'effet ne présente pas de variation

© Actes Editions, 1992

statistiquement significative au cours du nycthèmère. Cependant, pour les facteurs VII+X, on enregistre à 20h un effet statisquement différent de celui de 8h et de 14h. Cette variabilité tient probablement :

- à la demi-vie des facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII et X);
- au délai d'action et à la demi-vie de l'acénocoumarol utilisé.

En général, après une période de 4 à 5 temps de demi-vie qui suit la modification de l'équilibre, une situation stable sera de nouveau atteinte.

CONCLUSION

Les résultats obtenus permettent de faire les conclusions suivantes :

- l'activité prothrombinique chez les témoins à 20 h et à 2h est statistiquement plus faible que celle observée à 8h et à 14h;
- l'administration de l'acenocoumarol à 20h, début de la période nocturne, donne l'effet le plus important par rapport aux autres points temporels du nycthèmère. Toute administration à 8h, 14h, 2h se traduit par un effet statistiquement non variable.

Faut-il baisser davantage la dose administrée pour mieux détecter les éventuelles variations nycthémérales de l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol et pour obtenir des chutes des facteurs de coagulation comparables à celles recherchées en clinique?

L'observation approfondie de l'activité prothrombinique au début de la phase nocturne chez les témoins et celle de l'effet de l'acénocoumarol à cette même période, nous permet d'entrevoir ou tout au moins de supposer une prédisposition de l'organisme à connaître par ses propres moyens, ou grâce à un apport extérieur, une activité prothrombinique moins importante qu'au reste du nycthémère. Cependant, ces données chronesthésiques et chronophysiologiques ne nous permettent malheureusement pas d'opter pour un choix de l'heure optimale car on ne sait pas quelle serait la réalité chronopathologique chez le malade à qui on se propose d'administrer un anti-vitamine K.

RÉFÉRENCES

(1) CAMBAR J., Ch. TOUSSAINT, F. LE MOIGNE, F. CALES & R. CROCHETT (1981)
Variations circadiennes de l'excrétion des électrolytes et des substances azotées dans l'urine de souris et de rat
J. Physiol., 77: 887-890

(2) PITTENDRIGH C.S. (1974)
Circadien oscillators in cells and the circadien organization of multicellulars systems. *In* Theneurosciences third study program, ed. F.O. SELMITT & F.G. WORDEN
Cambridge M.I.T. Press :437-458

(3) PERET J., M.M. CHANEZ & G. PASCAL (1976)
Taux de protéine dans la ration et variations circadiennes des activités enzymatiques impliqués dans le métabolisme des glucides et dans la lipogenèse chez le rat mâle
J. Phys, Paris, 72: 683-696

(4) POTREL C. (1975)
Les rythmes circadiens en physiologie
Masson ed, Paris

(5) MAC CENTRE R.A., W.M. RAND & R.J. WURTMAN (1973)
Entrainement of body temperature rythm in rats : effect of color and intensity of environmental light
Science 181: 956-957

(6) AYMARD N. & A. SONLAIRAC (1978)
Chronobiologie changes in pharmacokinetics of dipotasic-clorazepate
Int. J. Chronobiol., 5(3): 187-188

(7) SAYADA J.M., P. PRAS, P. BABEAV & P. LAPALUS (1982)
Etude des variations de la pharmacocinétique de la digoxine en fonction de l'horaire de son administration chez 27 sujets hospitalisés. *In* BRUGUEROLLE 1983
Thérapie, 38: 223-235

(8) BRUGUEROLLE B., G. JADOT, M. VALLI & P. BOUYARD (1982)
Etude de chronocinétique de la lidocaine chez le rat
J. Pharmacol, 13: 65-76

(9) LOUBARIS M.N., A. MICHER, G. CROSS, J.J. SERANO & M. BOUCARD (1984)
Circadian changes in carrageenan-induced edema the anti-inflamatory effect and bioavailability of phenyebutazone in rats
Life Sciences,34: 2379-2384

(10) GUYON F., J.P. DUPEYRON & P. FABIAN (1985)
Dosage de l'acénocoumarol (Sintrom) dans le plasma par chromatographie en phase liquide
Ann. Biol. Clin, 43:743-745

(11) STENFLO J. & J.W. SUTTIE (1977)
Vitamin K dependent formation of carboxy-glutamic acid
Ann. Rev. Bioch, 46:157-172

(12) BELL R.G. (1978)
Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis : anticoagulants and the vitamin K epoxyde cycle
Fed. Proced, 37: 2599-2604

© Actes Editions, 1992

(13) PARK B.K., J.B. LECK, .C. WILSON, M.J. SERLIN, A.M. BRECKENRIDGE (·979)
A study of the effect of anticoagulants on (^{3}H)-vitamine K_1 metabolism and prothrombinique complex activity in the rabbit
Biochem. Pharmacol., 28: 1323-1329

(14) HURLET JOSSO F. (1972)
Détermination du temps de Quick
Path. Biol., 20: 165-173

(15) HIRTZ J., Y. LEROUX, A. JAOUEN, J. RICHARD, C. BLATRIX & J.P. SCHOELLER (1979)
Clinical pharmacology sudy with acenocoumarol
Int. Ch. Pharmacol. Biophar., 17: 361

(16) LEVRAT R. (1988)
Mode d'action pharmacocinétique et interations médicamenteuses des antivitamines K
Atelier et conférence Bohring 15 Mars 1988 à Lyon

(17) ENNASSIR J. (1990)
Contribution à létude chronologique de l'acénocoumarol chez le rat
Thèse de 3ème cycle, Université Mohammed V, Rabat

© Actes Editions, 1992

5-0406

BORDEREAU D'ENTREE DES DONNEES

AGRIS Formulaire 1(Rev. 5)F

agris

001 TRN: C F = MA; ANNEE = 93; NUMERO DE SERIE = 021

002 Numero de bordereau: 1 / Nombre total de bordereaux: 1

003 Modification de données entrées: REVISION (R) / RETRAIT (W)

004 Statut de l'enregistrement: NOUVEAU (N) / SUBSTITUE (C) / SUPRIME (D)

005 RN du document affecté

006 TRADUCT. (T) / GENERIQ. (/)

007 RN ou TRN de relation

008 (PRINCIPALE) 602; (SECONDAIRES); / CODE PAYS (ENTREE REGIONALE) /

CATEGORIES MATIERES

TYPE BIBLIOGRAPHIQUE: MONOGRAPH (B), NORME (C), DESSIN (D), FILM (F), CARTE OU ATLAS (G), ENREGISTR. SONORE (H), ART. PUBL. SERIE (J), BREVET (P), RAPPORT (R), SUPPORT INFORMATIQ. (T)

NIVEAU BIBLIOGR.: ANALYTIQUE (A), MONOGRAPH. (M), PUBL. EN SERIE (S), COLLECTIF (C)

INDICATEUR BIBLIOGRAPHIQUE: REUNION (K), DICTIONNAIRE (L), DONNEES NUMERIQUES (N), THESES OU DISSERTATION (U), LEGISLATION (W), BIBLIOGRAPH. (Z), CARTE (S) INCLUSE (S) (Y), RESUME (E), NON CONVENTION. (V), SYNTHESE BIBLIOGR. (R)

1 009 A (NIVEAU)

Utiliser un bordereau pour chaque niveau bibliographique A, M ou C, cerclé en 008, en partant du niveau le plus spécifique (c'est-à dire la gauche) et reporter le code correspondant en 009. Pour le niveau bibliographique S, utiliser la section 2 du bordereau. Pour les descripteurs AGROVOC, les termes d'indexation du vocabulaire local et les résumés utiliser les sections 3 à 5 au verso.

		Etiquette	Données (à dactylographier)
Auteur (s) Personne physique (Affiliation (s))		100	Emmassiri, J.; Benajiba, A. (Faculté des Sciences, Rabat (Maroc), Lab. de Biochimie); Loukaris, M.W. (Institut National d'Hygiène, Rabat (Maroc), Service de Toxicologie)
Collectivité(s) auteur(s)		~~110~~	
Titre universitaire		111	
Titre anglais	Titre principal	200	Circadian variation and acenocoumarol effect on prothrombinic complex activity in rats
	Eléments secondaires	201	
Réunion	Nom	210	
	Lieu	211	
	Date	213	
Titre original (Trans....)	Titre principal	230	Variation nycthemerale et effet de l'acenocoumarol sur les facteurs du complexe prothrombinique chez le rat
	Eléments secondaires	231	
Edition (N°)		250	
No. Rapport/brevet		300	
Nos. secondaires		310	
ISBN/IPC		320	
Adresse bibliographique	Lieu de publication	401	
	Editeur	402	
	Date de publication	403	
Collation		500	
Langue (s) du texte		600	(Fr) [Resumes (Ar, En, Fr)]
Notes		610	2 tableaux, 4 figs, 17 ref.

2 009 S (NIVEAU)

Titre de publication en série	Titre principal	230	Actes de l'Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II (Maroc)
	Eléments secondaires	231	
ISSN		320	ISSN 0854-0466
Date de publication		403	(1992)
Collation		500	V. 12 (3) p. 45-50
Notes		610	

Sections 3 à 5 au verso

3 009 | 9 | / | EN | 009 | 9 | / | ES | 009 | 9 | / | FR |

Code de langue des descripteurs (cercler obligatoirement celui qui convient)

	Etiquette	Données (à dactylographier)
Descripteurs AGROVOC pour l'index matières dans *Agrindex*	800	RAT ; ANTICOAGULANT ; RYTHME BIOLOGIQUE ; COAGULATION (PRIMAIRE) (Séparer les descripteurs par un point virgule (;) et un espace. Faire précéder les propositions de nouveaux descripteurs par un point d'interrogation (?))
Autres descripteurs AGROVOC		/ (laisser un espace après la barre oblique (/))
Commentaires sur les descripteurs existants ou proposés	810	

4 009 | 9 | / | | |

Code de langue des termes d'indexation

Termes d'indexation du vocabulaire local	820	

5 009 | X | / | FR |

Code de langue du résumé

Langue du résumé en clair	850	
Résumé	860	L'examen des courbes de variation des facteurs du complexe prothrombinique chez le rat, mis en lumière de fortes activités prothrombiniques chez les femelles à 20h et chez les mâles entre (phase lumineuse) puis après cette période à 4h et 12h en période diurne (phase de repos)

1/11/93 93-406

FIN

النهاية

11

VUES

مشاهد