

EVALUATION DU PROFIL TOXICOLOGIQUE DE JOBELYN[®]

Par Joshua F. Eniojukan, Ph.D.

Evaluation des médicaments - Pharmacoépidémiologique et
Pharmacoéconomiques,
Département de la Pharmacie clinique et de la Biopharmacie,
Ecole de Pharmacie.

Collège de Médecine de l'Université de Lagos, Idiaraba, Lagos

Tél. : (01) 5453760 - 74 (15 lignes) Ext - 2320

Email : funshoeniojekan@onebox.com

TABLE DES MATIERES

-	Résumé.....	3
-	Introduction.....	5
-	Matériaux et méthodes.....	8
•	Animaux expérimentés.....	8
•	Modèles expérimentés.....	8
•	Paramètres de contrôle.....	10
•	Procédé histopathologique.....	11
	Résultats.....	12
•	Epreuve en précision de toxicité.....	12
•	Epreuve chronique de toxicité de bref délai.....	17
•	Rapport pathologique.....	17
-	Discussion.....	18
-	Conclusion.....	20
-	Reconnaisances.....	21
-	Références.....	22

Jobelyn[®] est grandement distribué et utilisé au Nigeria. Il y a de rapport limité sur son profile toxicologique. Cette étude est, de précision et de courte durée, entreprise pour examiner les profiles chroniques de toxicité de la formulation de cette herbe.

Les objections majeures sont à déterminer le LD50, les effets morphologiques en gros et les effets histopathologiques.

Les souris albino de poids $16,45 \pm 3,14$ g, étaient utilisées dans cette expérience. Une étude approfondie, unifiant l'administration de concentrations gradées de Jobelyn[®] à la fois oralement et intrapéritonnellement d'une seule dose, a révélé que la formule produit quelques effets toxiques à un niveau de grand dosage. Les valeurs de LD50 suivant les voies orales et intrapéritonnelles d'application étaient 215,06 mg/kg ($r = 0,916$) et 193,37 mg/kg ($r = 0,995$) respectivement.

Les plus grands effets de conduite morphologique étaient des réductions en activité de moteur, pilo-érection et sédation, particulièrement aux grands dosages. Les dosages sous mortels n'avaient pas de préférence, modifiés le comportement normal du répertoire de léchement, de polefreniement et de reniflement. L'examen histopathologique aussi n'avait pas indiqué de graves changements pathologiques. Aux dosages mortels, quelques degrés de congestion étaient notifiés dans le poumon, au foie splénique et aux tissus des reins.

Des études chroniques de courtes durées, impliquant l'administration intrapéritonnelle des dosages sous mortels pour 14 jours ont démontré que la formule n'a pas produit d'effets toxiques supplémentaires. Au début, de douces sédations et de piloérection ont eu d'apparence mais ont disparu très vite. L'examen histopathologique a révélé seulement de lentes congestions dans les organes. Aucun des animaux n'est mort au cours de l'évaluation de la sous chronique de toxicité.

La valeur du LD₅₀ et les limites de tolérance enregistrées indiqueraient une longue sûreté de profile pour ce produit. Au régime courant du

dosage recommandé par les manufacturiers, l'on peut suggérer de ces études que la possibilité d'exhiber la toxicité dans les cliniques est très éloignée. Plus d'évaluation toxicologique des rats fut conduite.

Introduction

Il y a une reconnaissance mondiale du rôle vital de la médecine herbale comme une clé dans la médecine traditionnelle. Dans les centres de santé (WHO, 1996). Près de 80 % des gens dans le monde développé sont connus dépendant de la médecine traditionnelle pour des centres primaires de santé (Bodekar, 1994). La situation économique de ces gens serait responsable de ce grand avenir de dépendance de la médecine traditionnelle. A cette fin, la médecine herbale avait été connue pendant des années d'avoir une utilité intrinsèque, qui devait être promue et ses potentialités développées pour une bonne consommation et de profits de l'humanité (Hans, 1989). En effet, la déclaration de fin de provision de 1978 a encouragé l'utilisation de toutes ressources possibles pour les cliniques primaires de santé et a recommandé que le gouvernement devait donner un droit absolu pour l'utilisation des exercices de santé traditionnelle et incorporer des remèdes traditionnels de justification dans la Politique Nationale de Drogue et de Régulation (Zhang, 1994). Malheureusement, plusieurs des organisations de la médecine herbale sont pauvrement régularisées et contrôlées. Il y a une perte de preuves scientifiques de sûreté et d'efficacité de la préparation herbale, qui serait demandée pour une autorisation de vente.

Jobelyn®, manufacturé par Health Forever Product Ltd, Lagos, Nigeria est une préparation commercialisée qui est grandement distribuée et utilisée. Ses plaintes sont à la base de stimuler une production rapide des globules blancs du sang et de maintenir leurs intégrités ou leurs forces même avec la présence des infections bactériologiques. Jobelyn renforce aussi le système d'immunité et par-là, rehausse le mécanisme des défenses de l'organisme. Des rapports non publiés ont indiqué ses efficacités dans le maniement des situations anémiques.

Les manufacturiers le recommandent pour un remède d'anémie en (Sickle Cell Anemia), le cancer, le sida, la fièvre typhoïde, anémie plastique et de grossesse.

Cependant, l'efficacité clinique d'un produit herbale n'est pas suffisant pour sa recommandation d'utilisation comme médecine. Sa sûreté et sa tolérance doivent être aussi établies.

Des études pré-cliniques et préliminaires dans des souris ont démontré que Jobelyn® ne crée pas d'anomalie dans les paramètres du sang. Plus loin, c'est démontré que le niveau du sérum créatinine et celui du cholestérol étaient considérablement descendus. Les études n'ont pas révélé d'effets agressifs (Okochi et al., 1999a. En addition, des études non publiées ont révélé les activités anti-trypanosomique de Jobelyn® (Okochi et al., 1999b). Une évaluation toxicologique de Jobelyn® des souris non publiée aussi a révélé que le produit a d'effets mortels aux grands dosages et est plus toxique que le bicolor de Sorghum (L) (Dada, 2000).

L'utilisation clinique du médicament jusqu'au jour n'a pas aussi révélé aucune éventualité néfaste.

Ce rapport a détaillé le profile toxicologique de Jobelyn dans des souris. L'idée majeure était d'évaluer ses profiles de toxicité après de longue et de courte durée d'administration chronique.

Composition de Jobelyn®

Jobelyn® est connu d'être une unique formulation, produite, des plantes tropicales.

C'est une poudre brune foncée d'un goût et d'odeur caractéristique. C'est uniquement une glycoprotéine dérivée des plantes tropicales. Des analyses de laboratoire ont révélé la présence du carbohydrates, du protéine, tannins, sapons, coumasins et du fer. Jobelyn ne contient aucun Alkaloid. Les ingrédients de l'herbe sont parque-tinanigrescens, sorghum bicolor, harum-gana madagascariensis, anacardium occidentale et waltheria indica (Jobelyn Profile 2000).

Méthodes et Matériaux

- **Animaux expérimentés**

Des souris albinos, de bonne santé, de genre masculin et féminin, poids moyens 16,45 ± 3,14 g classe de poids 13,75 g - 19,48 g étaient obtenus de la maison des animaux du Collège de Médecine, Université de Lagos. Les animaux étaient gardés dans des cages propres (10 souris/cage) dans de chambres bien ventilées et permis de vivre au temps précis de livestock feeds (From Ladokum feeds, Ibadan) et de l'eau pure. Les souris étaient aussi permis de s'adapter au climat du milieu, une semaine avant chaque expérimentation. A cette période d'adaptation au climat, les animaux étaient périodiquement évalués de poids. Changements morphologiques et de comportement. Les cages des animaux étaient lavées de jour en jour.

Modèles d'expérimentation

- **Texte de toxicité perspicate**

Pour déterminer des effets de réponse de dosage, des dosages de sous-mortel et mortel et pour calculer le LD₅₀.

- **Voie orale**

42 souris étaient divisés dans 7 groupes (A - G). Les souris du groupe A à F ont été injectées de 0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml et 0,7 ml de 20 % de la solution en voie orale de Jobelyn®. Les animaux du Groupe G qui ont servi de contrôle, ont été donnés 0,3 ml de l'eau ionisée en voie orale. Les animaux étaient surveillés en changement de morphologie en poids et en comportement pour plus de 72 heures de temps.

Le LD₅₀ fut déterminé en utilisant des analyses de probit entre 95 % de limite confidentielle. Les animaux furent sacrifiés et des organes essentiels soumis à l'examen histologique. Les organes étaient préservés en 10 % de solution formaldéhyde pour 4 semaines avant le procédé.

Voie Intra - Peritoneale

36 souris sont aussi divisées en 6 groupes de A - F. Les souris en groupe A à E étaient données 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml et 1,0 ml de la solution stockée de Jobelyn® intra-peritonellement pendant que les animaux du groupe F servant de contrôle ont eu 0,3 ml de l'eau ionisée IP. Les animaux étaient surveillés pour des changements de comportement total pour plus de 72 heures de temps. Le LD₅₀ était déterminé en utilisant d'analyse de probit entre 95 % de limite confidentielle. Les animaux étaient sacrifiés et les organes essentiels étaient soumis à l'examen histologique. Les organes étaient préservés en 10 % de solution formaldéhyde pour 4 semaines avant le procédé.

- **Texte de toxicité sous perspicace = Toxicité chronique de courte durée**

30 souris sont divisées en 3 groupes (A - C). Les souris du groupe A et B sont données de 0,1 ml et 0,2 ml de 20% de la solution de Jobelyn®, IP quotidiennement pour 2 semaines. Pendant que le dernier groupe C servant de contrôle fut donné 0,3 ml de l'eau ionisée quotidiennement pour 2 semaines - Les animaux étaient surveillés pour de mortalité et de morbidité. Ils étaient sacrifiés après 15 jours et les organes essentiels soumis à l'examen histologique. Les organes étaient préservés en 10 % de dissolution de formaldéhyde pour 4 semaines avant le procédé.

- **Paramètres de surveillance**

Deux paramètres majeurs sont utilisés :

- 1) Effets de comportement et de totale morphologie. Ceci inclut les changements du résultat des activités locomotives, piloérection, de comportement de répertoire normal (palefrenier, lécher, mordre), sédation, agressivité, appétit, urination, vomissement, éternuement, respiration difficile, etc.
- 2) Effets histopathologiques. Ceci inclut l'évaluation pour des changements pathologiques

- **Procédé histopathologique**

Les différents organes furent procédés en utilisant le processus automatique de tissu.

La technique consiste à déshydrater les tissus de 3 mm de mesure bien fixés, placés dans les paniers de tissus avec leurs insignes respectives en les passant par l'alcool gradé. Ils furent passés dans de solution de xylène puis placé dans le tissu wax pour de fécondation. Les blocages solidifiés étaient ajustés et déterminés en utilisant (Rotary microtome de 5 u d'épaisseur). Les sections étaient donc flottées à de laves d'eau de 50° C et enlevées par des coulisses microscopiques albuminisées. Les sections coupées étaient séchées sur des plats chauds à 60° C et puis tâchées de Haematoxytocin et Eosin (H et E) pour démontrer les structures de tissus.

- **Solution de stockage de Jobelyn®**

20 g de Jobelyn[®] était émergé dans 100 ml d'eau ionisée et gardé au frigidaire pour plus de 48 heures. La solution fut filtrée et utilisée comme une solution d'essayage. De nouveau stockage était préparé chaque 4 jours et la solution toujours gardée au frigidaire quand celui-ci n'est pas en utilisation.

Le poids de Jobelyn[®] en 2 ml de la solution de stockage était déterminé en comparant le poids de 2 ml de l'eau ionisée avec 2 ml de solution de stockage de Jobelyn. La concentration de 20 % w/v de solution de stockage de Jobelyn était évalué à être 8,2 mg/ml.

- Résultats

Analyse approfondie de toxicité

Voie orale

0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 et 0,7 ml de solution de stockage étaient administrés par voie orale. Le résumé des changements observés en comportement fut enregistré au tableau 1. Le taux de mortalité et le rapport d'analyse d'intégrité fut enregistré au tableau 2a et b respectivement.

En résumé, des mobilités réduites ont accompagné l'administration de Jobelyn du niveau de dosage de 0,3 ml pendant une heure de temps. Cependant, les animaux étaient mis en garde en exception des hautes dosages où un petit degré de sédation fut observé. Il y avait aussi quelques degrés de piloérection et les animaux survivants ont pris vie 48 heures après. Le comportement normal de répertoire était maintenu - pas d'agressivité - il n'y avait pas de remarque en réduction d'appétit ou de changement du système urinaire. Il y avait cependant quelques difficultés rencontrées au niveau de l'administration orale du produit, comme les animaux étaient de préférence petits en forme.

Tableau 1 : Les changements observés en comportement d'administration orale aiguë.

Dose en ml	Observations
Contrôle	Répertoire normal de comportement, pas de sédation, pas de piloérection des 72 heures d'observation.
0,1 ml	Mouvant, alerté, palefrenier et léchant, léger, piloérection. Très active pendant les 72 heures d'observation.
0,2 ml	Signe de réduction en mouvement, répertoire normal - un peu de piloérection - active pendant les 72 heures d'observation - pas de souris mort.
0,3 ml	Mouvement réduit - peu de sédation et de piloérection pendant 24 heures - se retrouvant en mouvement activé et se nourrissant normalement dans les 48 heures qui suivent - une souris mourut après 24 heures.
0,4 ml	Réduction en mouvement - sédation et piloérection dans 24 heures - deux souris moururent après 24 heures - convalescence de mouvement après 36 heures bien qu'ils ne sont pas très actifs. Très rétablis en santé après 48 heures.
0,5 ml	Réduction de mouvement notifiée en sédation et en piloérection de plus de 48 heures - 3 souris meurent dans les 24 heures - rétablis en santé après 72 heures.
0,7 ml	Réduction de mouvement notifiée - cinq souris meurent dans les 24 heures.

Tableau 2a. Taux de mortalité après de serieuse administration orale

Dose (mls)	Dose (mg)	Dose (mg/kg)	# souris	# souris mortes	% Mortalité
Contrôle :0.0	0.0.	0.0	6	0	0
0.1	0.82	49.85	6	0	0
0.2	1.64	99.70	6	0	0
0.3	2.46	149.54	6	1	17
0.4	3.28	199.39	6	2	33

0.5	4.10	249.24	6	3	50
0.7	5.74	348.95	6	5	83

Tableau 2b. Résultat de l'analyse probit (administration orale aigue

Dose (mg)	Mortalité	% mortalité	Probit +5
0.00	0/6	0	0.0
0.82	0/6	0	0.0
1.64	0/6	0	0.0
2.46	1/6	17	4.0458
3.28	2/6	33	4.5601
4.10	3/6	50	
5.74	5/6	83	5.9542

Valeur LD₅₀ = 215.060 mg/kg

R = 0.916

Limite confidentielle = (147.30 – 313.99) mg/kg

INTRA-PERITIONNEL.

0.2ml, 0.3ml, 0.4ml, 0.5ml, et 1ml du stockage de la solution étaient administrés intraperitoneusement aux différents groupes des 6 souris. Le résumé des changements du comportement observé, les taux de mortalité et l'analyse de probit sont présentés en tableau 3 et 4 respectivement.

Tableau 3. Changements des comportements observés après l'administration d'IP aigu

Dose (ml)	Observations
Contrôle 0.0	Signe de répertoire d'un comportement normal
0.2	Répertoire de comportement normal. Un peu piloerection. Une souris mourut après 24h. Convalescence totale après 48h
0.3	Une réduction légère au mouvement modeste sedation de plus de 24h. Convalescence totale après 48h.
0.4	Mouvement réduit, sédation, piloerection de plus de 48h. 3 souris moururent après 24h.
0.5	Mouvement réduit, sedation signalée pour 24h de plus de 48h. 4 souris meurent après 24h.
1.0	Mouvement réduit, sedation observée de plus de 12h. Tous les souris meurent au cours des premières 24 heures.

Tableau 4a. Taux de mortalité après l'administration d'IP aigu.

Dose (ml)	Dose (mg)	Dose (mg/kg)	#Souris	# Souris mortes	% Mortalité
Contrôle 0.0	0.0	0.0	6	0	0
0.2	1.64	99.70	6	1	17
0.3	2.46	149.54	6	2	33
0.4	3.28	199.39	6	3	50
0.5	4.10	249.24	6	4	67
1.0	8.20	498.48	6	6	100

Tableau 4b Resultat d'analyse de probit (administration aigu d'IP)

Dose (mg)	Mortalité	% Mortalité	Probit + 5
0.0	0/6	0	0.0
1.64	1/6	17	4.0458
2.46	2/6	33	4.5601
3.28	3/6	50	
4.10	4/6	67	5.4399
8.20	6/6	100	

Valeur LD₅₀ = 193.37 mg/kg

R = 0.995

Limite de confiance = (131.54 – 284.25) mg/kg

Teste de toxicité chronique de courte durée

0.1ml et 0.2ml de la solution de stockage étaient administrés à 2 groupes de dix souris quotidiennement pour 2 semaines. Le 3^e groupe reçu 0,2ml de l'eau deionisée quotidiennement pour 2 semaines et servi de contrôle. Le tableau (5) a servi pour des changements de comportements observés.

Tableau 5. Changements de comportement observés après l'administration sous chronique de l'IP.

Dose (ml)	Observations
Contrôle	Répertoire de comportement normal pendant les 14 jours d'observation. Pas de souris morte.
0.1	Répertoire normal de comportement de légère piloerection. Pas de souris morte. De légère réduction en appétit.
0.2	Mouvement, piloerection réduite, de légère sedation. Pas de souris mortes. De légère reduction en appétit.

RAPPORT PATHOLOGIQUE

Histopathologie : Etudes intensifiées et sous-chroniques.

Cœurs : Pas de changements pathologique remarqués.

Poumons : Des congestions moderées remarquées aux doses mortelles.

Foie : Les congestions moderées remarquées aux doses mortelles.

Reins : Rognons :Pas de changements pathologiques remarqués.

Spleen : De légère congestionnotifiée aux mortelles.

Discussion

Les souris albinos sont communément utilisées dans l'évaluation des degrés de toxicité de différents agents chimiques. Elles sont utilisées dans cette étude pour ce but et aussi parce qu'elles sont souvent disponibles.

Des études accentuées de toxicité de JOBELYN® révèlent qu'une dose suffisamment exagérée produirait de conséquences mortelles.

Les valeurs de LD₅₀ pour la voie orale et intrapéritonéale sont à l'ordre de 215.54 – 284.25 mg/kg.

Les fabricants recommandent jusqu'à 500 mg par dosage soit (2 capsules) et 1.5 g par jour (6 capsules). Pour tout adultes d'un poids moyen de 70 kg, ceci traduit un dosage d'environ 7.14 mg/kg par dose et 21.42 mg/kg par jour.

Même si l'extrapolation du data des animaux aux humains est anticipé et non définitive, le dosage recommandé à l'homme saint pouvait être comparativement très sécurisé. Pour la voie orale, le produit a une limite de tolérance de 99.70 mg/kg. Ceci octroie à une bonne opportunité de manipulation de dosage qui serait applicable à l'homme.

Les changements du comportement majeurs étaient de la motilité et la sédation réduites.

Ces effets peuvent ne pas être mutuellement exclusifs, c'est-à-dire : l'un peut être responsable de l'autre.

Ces effets peuvent être responsable aussi d'une pertent apparente d'appétit qui avait été observée des grandes doses considérables dans cette étude. Un rapport inédit du temps a indiqué une inactivité, perte d'appétit, de déshydratation et une faiblesse de vision induite par JOBELYN®. Dans cette étude, la voie orale a causé quelques renversements du test substantiel des yeux qui a précipité quelques degré d'irritation de l'œil. Ceci n'était pas notifié avec la voie intrapéritonéale. La déshydratation n'est pas observée dans cette étude.

Il doit être noté que les animaux survivants ont retrouvés de mobilité peu après 48 heures d'administration.

Le rapport histopathologique n'a pas révélé de changements pathologique significants dans les organes étudiés. Néanmoins il y aurait un encombrement modéré dans la foie et dans les poumons, et la voie du tube nécrosis dans les reins, plus particulièrement aux hauts niveaux des doses mortelles.

CONCLUSION

Ces études ont démontré que JOBELYN® en une grande (large) proportion a des propriétés toxiques. Cependant, le rapport histopathologique n'a révélé aucun changement significatif et alarmant des espèces d'animaux utilisées dans cette étude. Les limites de la valeur et de la tolérance du LD₅₀ enregistrées, indiquent un profond profile de sûreté pour ce produit. A un dosage courant pour le bien être physique recommandé par les fabricants l'un peut soutirer de ces études que les possibilités exhibant de toxicité dans les cliniques sont très écartées. Concernant les réactions défavorables du médicament, les effets correspondants de l'homme, à la sédation et à la mobilité réduites observées en souris demandent plus de recherches pendant les essais cliniques. Ceux-ci peuvent être suggestive d'ingérance avec des amines biogéniques (neurotransmetteurs) spécialement : Dopamine et noradrenaline ou simplement la dépression non spécifique du CNS dans les souris. De même le composant chimique d'encombrement des tissus et organes, à des doses mortelles, auront besoin d'être vérifiées durant les essais chimiques. Il peut être deduit de ces études que JOBELYN® a un bon profile de sûreté, et est salubre et sûre pour une utilisation humaine comme recommandé par les fabricants.

Une toxicologie selectionnante supplementaire des rats a été mené.

RECONNAISSANCES

Ce travail a été supporté par un accord obtenu de (Heath Products Forever Ltd : Lagos). Nous apprécions aussi l'assistance du Docteur OJO du département d'Anatomie Morbid, le collège de médecine LUTH, Idiaraba, pour le maintien des évaluatoin histologiques.

Nous apprécions les efforts de Messieurs Ogunyakin et David, le Directeur Technologiste et l'Assitant laboratin respectivement dans le département de pharmacie chimique et biopharmacétique, CMUL, Idiaraba, pour leur coopération et assistance techniques durant ce projet

REFFÉRENCES

1. Bodekar G.I (1994) clinique de santé traditionnelle et de politique publique tranche récente – un document présenté à la conférence internationale de Canada et édité par Anwar 1 au Système de Santé traditionnelle et de politique publique. Centre de recherche de développement international – Ottawa – Canada.
2. Dada 00(2000) une évaluation toxicologique de classe de Jobelyn[®] et de Sorghum bicolor (L) M. M..Pharm..Projet. Department of clinical pharmacy et biopharmacy. CMUL.Idiaraba – Lagos.
3. Hans. S (1989). Symposium Internationl de la medecine de l'Est – Ouest. Centre de Colaboration de WHO pour la medecine traditionnelle de l'Est – Ouest. Institut de Recherche Medical.
4. Profile de Jobelyn[®] (2000). Le Dossier de la Compagnie sur Jobelyn[®]. Health forever Products LTD.URL.http/WWW.Jobelyn[®] Com.
5. Okochi V.Igwilo C/Arukwe U et Dare A.(1999). Les activités Antitry pasonomale d'Allium Sativum,tetrapleura tetraptera et Jobelyn[®] dans l'unjection des rats avec T Bruce (Profile de Jobelyn[®], 2000
6. O Kochi, V Igwilo, CI, Okubena M.O. Arukwe U et Awoyemi. AK (1999a). Analise Comparative des changements hematologiques des rats infectés de T. Brucei et traités avec la formule herbale Africaine (Jobelyn Profile 2000)
7. WHO (1996) Médecine traditionnelle, Fact sheet N° 134, WHO, Genève.
8. Zhangx (1994) politique et activités de WHO de la medecine traditionnelle. Un article sur le système de santé traditionnel et de politiqua publique. Centre de recherche interneationale de développement. Ottawa Canada.