

Triéthylènetétramine

dans la maladie de Wilson

Avec la participation de Rashmikant Monany, de Bernard Sarrut* et du Comité de Rédaction

* SIMP, Pharmacie Centrale des Hôpitaux de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
Remerciements : France Woimant (Paris)

Résumé

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive caractérisée par une accumulation de cuivre en excès dans la cornée, le cerveau, le foie, les reins, les muscles, les os et les articulations.

Le traitement consiste à augmenter l'excrétion urinaire du cuivre (D-pénicillamine, triéthylènetétramine ou TETA), et à diminuer l'absorption intestinale du cuivre (régime pauvre en cuivre, triéthylènetétramine ou TETA, zinc acétate).

La plupart des données publiées concernent le dichlorhydrate de TETA (= Trientine), commercialisé aux Etats-Unis.

En France, c'est le tétrachlorhydrate de TETA sous forme de gélules à 150 mg fabriquées par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris qui est utilisé.

Le dichlorhydrate de TETA est tératogène chez le Rat à des doses similaires à celles administrées à l'Homme.

Le test d'Ames est positif, mais pas le test sur cellules de mammifères CHO.

La TETA induit des dommages primaires à l'ADN.

Les données sur la carcinogénicité ne sont pas disponibles à ce jour.

Les seules données pharmacocinétiques disponibles sont celles du dichlorhydrate de TETA et sont soit des données animales (7), soit des données succinctes chez l'homme (8, 25).

La TETA chélate le cuivre en formant un complexe hydrosoluble. Ayant une faible absorption digestive, elle complexe le cuivre dans l'intestin ce qui en diminuerait l'absorption. Elle déplace la liaison cuivre-sérumalbumine et augmente ainsi l'excrétion urinaire du cuivre sérique. Elle augmente sensiblement l'excrétion urinaire du cuivre, mais aussi celle du zinc et parfois celle du fer.

Après absorption *per os*, le dichlorhydrate de TETA est rapidement métabolisé, ce qui explique sa faible biodisponibilité. Il n'aurait pas les mêmes compartiments de distribution que la D-pénicillamine.

Il est excrété dans l'urine, lié aux métaux qu'il chélate (Cu, Zn, Fe), probablement aussi dans les fèces.

En France, le tétrachlorhydrate de TETA est l'agent chélateur du cuivre utilisé dans la maladie de Wilson lorsque le traitement de référence par la D-pénicillamine n'est pas toléré par le patient.

Les posologies *per os* (au moins en 2 prises) du tétrachlorhydrate de TETA sont chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans de 1 à 1,7 g/j (jusqu'à 2,7 g/j) et chez l'enfant de moins de 12 ans de 0,7 à 1 g/j (jusqu'à 2 g/j).

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, l'estomac vide (1 h avant ou 2 h après ingestion de toute nourriture ou médication).

Dermite de contact avec le contenu de la gélule, anémie ferriprive et syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé ont été rapportés.

Des examens sanguins, urinaires et cliniques doivent régulièrement être effectués afin de s'assurer de l'efficacité du traitement.

Du fait de son action chélatrice, le tétrachlorhydrate de TETA ne doit pas être associé à des suppléments minéraux (voire vitaminiques).

MALADIE DE WILSON

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive caractérisée par une accumulation de cuivre en excès dans la cornée, le cerveau, le foie, les reins, les muscles, les os et les articulations.

Le traitement consiste à augmenter l'excrétion urinaire du cuivre (D-pénicillamine, triéthylènetétramine ou TETA), et à diminuer l'absorption intestinale du cuivre (régime pauvre en cuivre, triéthylènetétramine ou TETA, zinc acétate).

Pour les patients intolérants à la D-pénicillamine, la TETA (utilisée sous forme de dichlorhydrate aux États-Unis et de tétrachlorhydrate en France) apparaît comme un réel substitut de deuxième intention.

■ Rappels physiopathologiques

La maladie de Wilson (ou dégénérescence hépato-lenticulaire) est une affection rare, autosomique récessive, qui résulte d'un défaut congénital du métabolisme du cuivre. Le bilan cuivrique corporel n'est plus maintenu à cause, d'une part d'une réduction de l'excrétion biliaire du cuivre et, d'autre part d'une chute du taux de liaison du cuivre à la céruléoplasmine, une α 2-globuline se liant au métal dans les hépatocytes.

L'accumulation du cuivre en excès entraîne une symptomatologie chronique, affectant tous les organes sièges de dépôts cuivrique :

- le foie (avec risque cirrrose)
- la cornée (anneaux de Kayser-Fleischer),
- le cerveau (dégénérescence des noyaux lenticulaires),
- les reins (atteinte tubulaire),
- les muscles,
- les os,
- les articulations.

■ Rappels épidémiologiques

La maladie de Wilson touche autant les hommes que les femmes. Elle est rencontrée dans toutes les races et dans tous les groupes ethniques.

Son incidence mondiale est approximativement de 1 cas pour 100 000 individus, dont environ 2000 cas diagnostiqués aux États-Unis.

Cette incidence serait en réalité plus élevée car dans de nombreux cas, la maladie de Wilson serait faussement diagnostiquée en tant que maladie mentale (20).

■ Prise en charge thérapeutique

Les deux principaux traitements de la maladie de Wilson consistent en :

- l'augmentation de l'excrétion urinaire du cuivre : British Anti-Lewisite ou BAL, D-pénicillamine, triéthylènetétramine,
- la diminution de l'absorption intestinale du cuivre : régime pauvre en cuivre, triéthylènetétramine, zinc acétate (4, 19, 27).

L'agent chélateur de choix est la D-pénicillamine (diméthylcystéine) qui mobilise le cuivre des tissus vers l'urine (21).

Pour les patients intolérants à la D-pénicillamine, la triéthylènetétramine (TETA) apparaît comme un réel substitut de deuxième intention (13, 15, 22, 24).

La plupart des données publiées concernent le dichlorhydrate de TETA (= Trientine), commercialisé aux États-Unis. En France, c'est le tétrachlorhydrate de TETA (gélules 150 mg), fabriqué par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris qui est utilisé. Il est délivré uniquement sur prescription médicale hospitalière.

Il fait l'objet de cet article.

D'autres thérapies, telles le zinc ou le tétrathiomolybdate d'ammonium, pourraient constituer une alternative aux agents chélateurs actuellement disponibles (19).

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES Cf tableau I

RENSEIGNEMENTS PHYSICOCHIMIQUES

Cf tableau II

TOXICOLOGIE

Le dichlorhydrate de TETA est tératogène chez le Rat à des doses similaires aux doses administrées à l'Homme.

Le test d'Ames est positif, mais pas le test sur cellules de mammifères CHO.

La TETA induit des dommages primaires à l'ADN.

Les données sur la carcinogénicité ne sont pas disponibles à ce jour.

Tableau I : Renseignements généraux et galéniques

DCI	Triéthylènetétramine ou trientine
Classe pharmacothérapeutique	Agent chélateur
Forme pharmaceutique	Gélules n°00 couleur ivoire/poudre jaune pâle
Dosage	150 mg
Composition	Triéthylènetétramine tétrachlorhydrate 0,150 g Lactose spray-dried QSP une gélule n°00
Étiquetage et conditionnement	Les gélules sont contenues dans un sachet PVC/Alu thermosoudé La quantité minimale livrable, correspondant au contenu d'un sachet, est de 100 gélules. L'étiquette comporte, outre le nom du produit et son dosage, la composition unitaire, le nombre d'unités de prise, le numéro de lot et la date limite d'utilisation.
Noms commerciaux aux États-Unis	CUPRID®, SYPRINE® (Merck and Co.)
Statut aux États-Unis	Médicament orphelin (Orphan Drug List) développé pour la seule indication : Maladie de Wilson, en cas d'intolérance au traitement par la D-pénicillamine ou de réponse insuffisante (29, 33) La triéthylènetétramine figure à la Pharmacopée Américaine (32,33)
Statut en France	- ATU nominative - Monopole de distribution PCH-APHP - Délivrée uniquement sur prescription médicale hospitalière
Approvisionnement	- Distribution pour traitement ambulatoire : PCH-APHP Vente aux particuliers, 8, rue des Fossés Saint-Marcel - 75005 Paris Tél : +33 (1) 46.69.14.14 - Distribution aux établissements hospitaliers : PCH-APHP 13, rue Lavoisier - 92023 Nanterre Cedex Tél : + 33 (1) 46.69.13.13 - La Pharmacie Centrale des Hôpitaux s'approvisionne en tétrachlorhydrate de TETA (matière première) auprès de : SERATEC S.A.R.L. - Place Blumenthal -93600 Epinay-sur-Seine - Stock régulier : Quantité Minimum Livrable = 100 gélules
Conservation	- Au réfrigérateur (4°C) - Durée de stabilité : 3 ans - Eventuelle coloration jaune de la poudre contenue dans la gélule

Le sel commercialisé aux États-Unis est le dichlorhydrate de TETA ou trientine (DCI)

Tableau II : Renseignements physicochimiques

Synonymes	TETA, TECZA
Dénomination scientifique	1,8-diamino-3,6-diazaoctane-1,8-diamine 1,4,7,10-tétraazadécane.
Nom chimique	- base : N,N'-bis (2-aminoéthyl)-1,2-éthanediamine (CAS = 112-24-3) (28) - tétrachlorhydrate : 2,2'-éthylènediimino bis(éthylamine) tétrachlorhydrate (CAS = 4961-40-4) (26)
Formule brute (5)	C ₆ H ₁₈ N ₄ C = 49,28 % N = 38,31 % H = 12,41 %
Formule développée :	
Masse relative	- Tétrachlorhydrate : 292,2 g/mole - Dichlorhydrate : 219,2 g/mole - Base : 146,2 g/mole
Densité apparente	0,4
Obtention	Le tétrachlorhydrate de TETA est obtenu à partir de la triéthylènetétramine, lors du processus de purification du dichlorhydrate (26)
Caractères organoleptiques	Le tétrachlorhydrate de TETA est une poudre cristalline blanc-crème, pratiquement inodore, facilement soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans le chloroforme et l'éther (31). La TETA est un liquide jaune huileux
pH	1,2 (20 % poids/volume dans l'eau) (26)

■ Toxicité aiguë

La DL₅₀ du tétrachlorhydrate chez le rat est de :

- 2285 mg/kg chez le mâle,
- 2532 mg/kg chez la femelle (26).

Les études précliniques en toxicité aiguë ne font pas ressortir de différence significative entre le dichlorhydrate et le tétrachlorhydrate de TETA.

■ Tératogenèse, mutagenèse et carcinogenèse

1. Tératogénicité

Le dichlorhydrate de TETA (trientine) est tératogène chez le rat à des doses similaires aux doses administrées à l'homme ; il est noté des résorptions et des malformations foetales quand le produit est inclus dans le régime maternel (33). Ainsi quand la trientine est ajoutée à l'eau de boisson de souris gravides, les fœtus présentent des anomalies cérébrales (hémorragies, hydrocéphalies, exencéphalies, microcéphalies).

Les modifications cellulaires microscopiques responsables sont doses-dépendantes (16).

Ces malformations semblent être dues à la déplétion en cuivre induite, qui fait chuter la concentration de cuivre dans les tissus hépatiques et cérébraux (6, 17, 18).

2. Mutagénicité

Le test d'Ames (*Salmonella typhimurium*), avec ou sans activation microsomiale, est positif, mais pas le test sur cellules de mammifères CHO (12).

La TETA induit des dommages primaires à l'ADN (9).

3. Carcinogénicité

Les données sur la carcinogénicité du TETA ne sont pas disponibles à ce jour (33).

PHARMACOCINÉTIQUE

Après absorption *per os*, le dichlorhydrate de TETA est rapidement métabolisé, ce qui explique sa faible biodisponibilité.

Il n'aurait pas les mêmes compartiments de distribution que la D-pénicillamine.

Il est excrété dans l'urine, lié aux métaux qu'il chélate (Cu, Zn, Fe), probablement aussi dans les fèces .

Les seules données pharmacocinétiques disponibles sont celles du dichlorhydrate de TETA et sont soit des données animales (7), soit des données succinctes chez l'homme (8, 25).

■ Absorption

D'après des travaux menés chez le Rat, la principale voie d'absorption du dichlorhydrate de TETA administré *per os* est le passage à travers la membrane plasmique des cellules de l'épithélium intestinal (7).

Les études métaboliques utilisant du dichlorhydrate de TETA marqué montrent une faible absorption du produit (25).

■ Distribution

L'histologie ne permet pas de différencier le dichlorhydrate de TETA de ses métabolites dans le compartiment intracellulaire. Toutefois, la majeure partie du dichlorhydrate de TETA absorbée est rapidement métabolisée, ce qui explique sa faible biodisponibilité (8, 25).

Le TETA n'aurait pas les mêmes compartiments de distribution que la D-pénicillamine (19).

La concentration plasmatique maximale du TETA chez un homme adulte après une dose de dichlorhydrate de TETA de 900 mg (soit 600 mg de TETA base) est, d'après des données expérimentales, de 3 µg/ml, soit 0,02 µmole/l (25).

■ Métabolisme et élimination

Les études analytiques - chromatographie liquide (8), marquage au carbone 14 (25) - montrent qu'après absorption, le dichlorhydrate de TETA est, en très grande partie, immédiatement métabolisé et excrété dans l'urine.

La TETA liée aux métaux qu'elle chélate (Cu, Zn, Fe) est excrétée dans l'urine, probablement aussi dans les fèces (33).

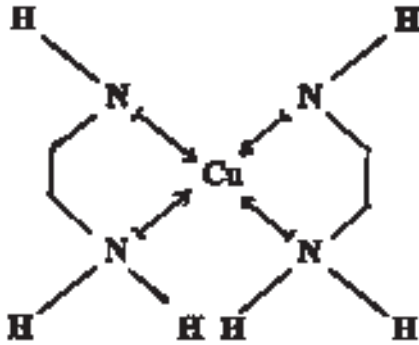
PHARMACOLOGIE

La TETA chélate le cuivre en formant un complexe hydrosoluble. Ayant une faible absorption digestive, elle complexe le cuivre dans l'intestin ce qui en diminue l'absorption. Elle déplace la liaison cuivre-sérumalbumine et augmente ainsi l'excrétion urinaire du cuivre sérique. Elle augmente sensiblement l'excrétion urinaire du cuivre, mais aussi celle du zinc et parfois celle du fer.

■ Mécanisme d'action

La TETA est un agent chélateur du cuivre. Il mobilise le cuivre en excès dans le corps en formant un complexe hydrosoluble (5).

Elle déplace la liaison cuivre-sérumalbumine et augmente ainsi l'excrétion urinaire du cuivre sérique (19).



Ayant une faible absorption digestive (25), une partie importante de la TETA reste présente dans l'intestin où elle complexe le cuivre ce qui en diminuerait l'absorption intestinale. C'est un avantage que ne présente pas la D-pénicillamine, cuprochélateur de première intention (14, 33).

Toutefois, le mécanisme d'action précis de la TETA reste à élucider.

■ Effets pharmacologiques

La TETA augmente sensiblement l'excrétion urinaire du cuivre, mais aussi celle du zinc et parfois celle du fer (3, 15).

RENSEIGNEMENTS THERAPEUTIQUES

La TETA est l'agent chélateur du cuivre utilisé dans la maladie de Wilson lorsque le traitement de référence à la D-pénicillamine n'est pas toléré par le patient.

Les posologies *per os* (au moins en 2 prises) du tétrachlorhydrate de TETA sont chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans de 1 à 1,7 g/j (jusqu'à 2,7 g/j) et chez l'enfant de moins de 12 ans de 0,7 à 1 g/j (jusqu'à 2 g/j). Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, l'estomac vide (1 h avant ou 2 h après ingestion de toute nourriture ou médication).

Dermite de contact avec le contenu de la gélule, anémie ferriprive et syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé ont été rapportés

Des examens sanguins, urinaires et cliniques doivent régulièrement être effectués afin de s'assurer de l'efficacité du traitement..

Aucun essai clinique contrôlé mené avec le tétrachlorhydrate de TETA n'a été décrit à ce jour.

■ Indications

1. Maladie de Wilson

La TETA est l'agent chélateur du cuivre utilisé dans la maladie de Wilson lorsque le traitement de référence à la D-pénicillamine n'est pas toléré par le patient. Cette indication est la seule pour laquelle le dichlorhydrate de TETA est approuvé comme médicament orphelin par la Food and Drug Administration aux États-Unis (29).

Lors d'une prise en charge initiale, la TETA bien que ne pénétrant pas le foie a une action rapide sur les symptômes de la maladie de Wilson (19, 23).

Mais l'effet hypocuprémiant est surtout recherché pour les patients intolérants au traitement par la D-pénicillamine afin de prévenir les effets nocifs du sevrage brutal de cette dernière (13). Ses effets iatrogènes sont : syndrome néphrotique, arthralgie, myasthénie, lupus, hématocytopenies (1, 22, 30).

2. Autres pathologies

La trientine, à la différence de la D-pénicillamine, est inefficace dans la polyarthrite rhumatoïde.

Elle n'est plus recommandée dans la cirrhose biliaire primitive (33).

■ Posologie - Mode d'administration

1. Posologie

Les posologies *per os* recommandées (30), exprimées en tétrachlorhydrate de TETA (gélules à 150 mg commercialisées par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, AP HP) sont :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : 1 à 1,7 g/j, jusqu'à 2,7 g/j, au moins en 2 prises,

- chez l'enfant de moins de 12 ans : 0,7 à 1 g/j, jusqu'à 2 g/j, au moins en 2 prises.

Les facteurs de conversion pour passer d'un sel à l'autre, ou d'un sel à la base sont les suivants :

- du dichlorhydrate au tétrachlorhydrate : x 1,33

- de la base au tétrachlorhydrate : x 2,

- de la base au dichlorhydrate : x 1,5.

En fait, la posologie varie en fonction du sel utilisé et des protocoles mis en œuvre dans chaque pays.

Un ajustement empirique est réalisé à partir des données de la cuprurie (30). L'ajustement de la dose initiale est nécessaire si l'amélioration clinique n'apparaît pas au bout de 6 mois ou si la concentration en cuivre sérique est en permanence supérieure à 0,2 mg/l (31).

2. Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, l'estomac vide (1 heure avant ou 2 heures après ingestion de toute nourriture ou médication).

En cas d'oubli d'une prise, il faut doubler la valeur de la dose suivante. Il ne faut pas utiliser cette méthode deux fois de suite (33).

■ Effets indésirables

1. Dermite de contact avec le contenu de la gélule

2. Anémie ferriprive

* Une anémie ferriprive peut survenir, plus particulièrement chez l'enfant et la femme (durant la grossesse ou les règles).

* Les déficiences en fer décrites de type « anémie sidérolastique » furent toutes corrigées par une supplémentation en fer administrée à au moins 2 heures de distance de la trientine (2, 24).

* Une réduction de posologie associée à un apport de pyridoxine pourrait inverser l'anémie (33).

3. Syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé (LED) (31, 33)

La prise de TETA peut réactiver un syndrome «LED like» apparu préalablement lors de la prise de D pénicillamine.

■ Contre-indication

Hypersensibilité au tétrachlorhydrate de TETA.

■ Précautions d'emploi - Conseils au patient

1. Température

Le patient doit surveiller sa température chaque soir durant le premier mois de traitement et prévenir le médecin de la survenue de toute fièvre ou éruption cutanée (33).

2. Administration

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau sans être ouvertes ni mâchées, au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise de repas, de médicaments ou de lait, c'est-à-dire l'estomac vide (31).

3. Suivi thérapeutique

Des examens sanguins, urinaires et cliniques doivent régulièrement être effectués afin de s'assurer de l'efficacité du traitement.

4. Contact accidentel

En cas de contact externe avec le contenu de la gélule, il faut laver immédiatement la partie atteinte à l'eau claire.

■ Tératogenèse, mutagenèse, carcinogenèse

1. Tératogenèse

La TETA est tératogène chez le Rat et la Souris.

Le dichlorhydrate de TETA donné au cours de la grossesse n'entraîne pas de déplétion en cuivre chez le fœtus ; les nouveau-nés sont normaux et évoluent de façon satisfaisante (33).

Le poids moyen des fœtus de mères traitées par la trientine est significativement plus élevé que ceux des mères traitées par D-pénicillamine(25).

Cependant, il faut tenir compte de l'anémie ferriprive due au traitement chélateur et supplémenter la patiente en fer à distance des prises de dichlorhydrate de TETA (11).

2. Mutagenèse, carcinogenèse

L'action mutagène et cancérigène du tétrachlorhydrate TETA chez l'homme n'a pas fait à ce jour l'objet d'études spécifiques.

■ Interactions

1. Interactions médicamenteuses

Du fait de son action chélatrice, le tétrachlorhydrate de TETA ne doit pas être associé à des suppléments minéraux (voire vitaminiques).

Lorsqu'une supplémentation en fer est nécessaire, il convient d'administrer les sels de fer 1 heure avant ou 2 heures après la prise de tétrachlorhydrate de TETA (31).

2. Interactions avec l'alimentation

La TETA étant susceptible de chélater les éléments apportés par l'alimentation, il est important d'administrer le médicament 1 heure avant ou 2 heures après la prise d'un repas ou de lait, afin de maintenir sa biodisponibilité (31).

■ Intoxication - Surdosage

Il n'y a pas d'étude publiée concernant l'intoxication aiguë ni la toxicité à long terme chez l'homme.

Le cas d'un patient ayant intégré 30 g de dichlorhydrate de TETA, sans manifester aucun effet pathologique apparent consécutif au surdosage, a été rapporté (31).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Anonyme. Trientine for Wilson's disease. *Med Lett Drugs Ther* 1986 ; **28** : 67.
- 2 - Condamine L, Hermine O, Alvin P et al. Acquired sideroblastic anaemia during treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride. *Br J Haematol* 1993 ; **83** : 166-8.
- 3 - Dubois RS, Rodgerson DO, Slovis TL et al. Triethylene tetramine dihydrochloride in Wilson's disease. *Lancet* 1970 ; **2** : 775.
- 4 - Hefter H. Wilson's disease : review of pathophysiology, clinical features and drug treatment. *CNS Drugs* 1994 ; **2** : 26-39.
- 5 - Hopkins SJ. Trientine. *Drugs of the future* 1983 ; **8** : 697-8.
- 6 - Keen CK, Cohen NL, Lönnerdal B et al. Low tissue copper and teratogenesis in trientine-treated rats. *Lancet* 1982 ; **2** : 1127.
- 7 - Kobayashi M, Sugawara M, Saitoh H et al. Intestinal absorption and urinary excretion of triethylene tetramine for Wilson's disease in rat (article en japonais). *Yadugadu Zasshi* 1990 ; **110** : 759-63.
- 8 - Kodama H, Meguro Y, Tsunakawa A et al. Fate of orally administered triethylenetetramine dihydrochloride : a therapeutic drug for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1993 ; **169** : 59-66.
- 9 - Leung HW. Evaluation of the genotoxic potential of alkyleneamines. *Mutat Res* 1994 ; **320** : 31-43.
- 10 - Lewis RJ. Sax's dangerous properties of industrial materials. 8th edition. Volume III. New York : Van Nostrand Reinhold, 1992 : 3372.
- 11 - Morita J, Yoshino M, Watari H et al. Wilson's disease treatment by triethylene tetramine dihydrochloride (trientine, 2HCl) : long-term observations. *Dev Pharmacol Ther* 1992 ; **19** : 6-9.
- 12 - Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T et al. Salmonella mutagenicity tests : II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ mutagen* 1986 ; **8** (suppl.7) : 1-119.
- 13 - Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987 ; **317** : 209-13.
- 14 - Siegemund R. Treatment of Wilson's disease : penicillamine or triene ? *Acta Neurol Scand* 1992 ; **85** : 154-7.
- 15 - Siegemund R, Lössner J, Günther K et al. Mode of action of triethylenetetramine dihydrochloride on copper metabolism in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1991 ; **83** : 364-6.
- 16 - Tanaka H, Inomata K, Arima M. Teratogenic effects of triethylene tetramine dihydrochloride on the mouse brain. *J Nutr Sci Vitaminol* 1993 ; **39** : 177-88.
- 17 - Tanaka H, Yamanouchi M, Arima M. The effect of maternal triethylene tetramine dihydrochloride on the mouse fetus. *Teratology* 1991 ; **44** : 6-9.
- 18 - Tanaka H, Yamanouchi M, Imai S, et al. Low copper and brain abnormalities in fetus from triethylene tetramine dihydrochloride-treated pregnant mouse. *J Nutr Sci Vitaminol* 1992 ; **38** : 545-54.
- 19 - Tankanow RM. Pathophysiology and treatment of Wilson's disease. *Clin Pharm* 1991 ; **10** : 839-49.
- 20 - Thoene JG, Smith DC, et al. Physicians' guide to rare diseases. 1st edition. Montvale. Dowden Publishing Company Inc, 1992 : 274.
- 21 - Walshe JM. Penicillamine : a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956 ; **21** : 487-95.
- 22 - Walshe JM. Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease : a new chelating agent. *Lancet* 1969 ; **2** : 1401-2.
- 23 - Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973 ; **42** : 441-52.
- 24 - Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982 ; **1** : 643-6.

- 25 - Walshe JM. The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. *Q J Med* 1986 ; **58** : 81-7.
- 26 - Yamaguchi Y. Triethylenetetramine therapy for D-penicillamine-intolerant patients with Wilson's disease : preclinical and clinical studies on the safety and efficacy of triethylenetetramine. *J Med Soc Toho Univ* 1992 ; **38** : 756-72.
- 27 - Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, et al. Wilson's disease : current status. *Am J Med* 1992 ; **92** : 643-54.
- 28 - Merck Index. An encyclopaedia of chemicals, drugs and biologicals. 11th edition. Rahway : Merck and Co, Inc, 1989 : 1521.
- 30 - Micromedex. Drug evaluation monographs. Trientine. Volume 80. 1994.29 - Merck's Cuprid is 21st US orphan drug. *Scrip* 1985 ; **1060** : 15.
- 31 - Physician's desk reference. 47th edition. Montvale : Medical Economics Data, 1993 : 1602-3.
- 32 - USP DI 23rd edition. Rockville : USP Convention, Inc, 1994 : 1588-9.
- 33 - USP DI. 15th edition. Volume I : Drug information for the health care professional. Rockville : USP Convention, Inc, 1995 : 2712-3.