

14

Interactions entre alcool et médicaments

Compte tenu du nombre important de personnes consommant de l'alcool de façon chronique ou aiguë et de personnes consommant des médicaments, la fréquence des consommations associées ne peut qu'être importante. Or ces deux types de produits peuvent interagir avec des conséquences parfois dommageables.

Les mécanismes des interactions éthanol-médicament peuvent être d'origine pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'interaction pharmacocinétique entraîne une modification des concentrations du médicament ou de l'un de ses métabolites dans le sang. L'interaction est pharmacodynamique lorsqu'elle modifie l'effet d'un produit sans altérer sa pharmacocinétique, c'est-à-dire sans agir sur ses concentrations, en particulier au niveau des récepteurs.

Interactions pharmacodynamiques

Tout effet pharmacologique suppose l'existence d'un récepteur sur lequel se fixe le produit actif. Cependant, un même effet pharmacologique peut être obtenu par la stimulation de récepteurs différents, et un produit peut agir sur plusieurs récepteurs, entraînant ainsi des effets très différents, recherchés ou non : on parle alors d'effets latéraux ou d'effets indésirables. Du point de vue de la terminologie des mécanismes et des degrés d'interaction, on parlera d'interaction additive lorsque les effets des deux produits s'ajoutent sans potentialisation, d'une synergie s'il y a potentialisation, et enfin d'un antagonisme si l'effet résultant est inférieur à la somme des effets séparés.

Étude expérimentale des interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacologiques entre l'éthanol et les médicaments sont étudiées au cours de protocoles menés chez des volontaires sains auxquels on administre le médicament à étudier seul, ou avec de l'éthanol, et qui effectuent un certain nombre de tests explorant la psychomotricité, la vigilance,

l'efficacité intellectuelle et l'aptitude à conduire. Les résultats sont comparés à ceux obtenus hors de l'absorption de médicament et d'éthanol. Simultanément, on fait des prélèvements de sang afin de mesurer les concentrations plasmatiques des deux produits (médicament et éthanol). Des courbes représentatives de l'« effet » en fonction de la concentration plasmatique sont ensuite tracées, l'étude du « déplacement » de la courbe permettant de caractériser l'interaction.

Potentialisation des effets sédatifs

Du point de vue pharmacologique, l'éthanol est un dépresseur du système nerveux central qui induit somnolence et sédation ; à forte dose, il peut même entraîner le coma. Cette dépression centrale est précédée par une phase d'euphorie et d'excitation psychomotrice, définissant l'ébriété. D'autres médicaments exercent également un effet dépresseur sur le système nerveux central, que cet effet soit recherché ou indésirable.

L'éthanol et certains médicaments tranquillisants ou sédatifs comme les benzodiazépines et les barbituriques agissent au niveau du système nerveux central par l'intermédiaire d'un même neuromédiateur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (Eckardt et coll., 1998). Le GABA agit sur un récepteur complexe, composé de quatre sous-unités, et commande l'ouverture du « canal chlore », c'est-à-dire l'entrée des ions chlorure dans la cellule cérébrale, créant ainsi une hyperpolarisation membranaire responsable d'une inhibition synaptique entraînant la sédation.

L'utilisation concomitante d'éthanol et d'une benzodiazépine ou d'un barbiturique majore les effets sédatifs des deux produits. À dose élevée, le risque est celui d'une dépression respiratoire ; à dose modérée, les conséquences sont une diminution de la vigilance, de l'attention et de la concentration, ce qui entraîne un accroissement des risques dans le cadre de la conduite automobile et de certaines activités de travail ou de loisir (Linnoila et Mattila, 1973 ; Mattila, 1990 ; Bond et coll., 1992 ; Kunsman et coll., 1992). Les mêmes types d'effets, et donc le même type de risques, peuvent se retrouver avec tous les dépresseurs du système nerveux central (sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques) (Morselli et coll., 1971 ; Linnoila et coll., 1979 ; Choisy et coll., 1998 ; Ernouf et coll., 1998).

Certains médicaments ont des effets sédatifs qui ne sont pas recherchés mais qui accompagnent l'effet principal du produit (effets latéraux) : certains antihistaminiques (utilisés contre les manifestations allergiques), myorelaxants, antalgiques et antidépresseurs. Concernant les antihistaminiques, cet effet n'est significatif, en pratique, que pour les produits de première génération ayant une action marquée sur le système nerveux central et une action atropinique. Les molécules plus récentes (astémizole, cétirizine, terfénadine...) n'ont pas d'effet anticholinergique et franchissent peu la barrière hématoencéphalique : elles ne potentialisent donc pas l'effet sédatif de l'éthanol

(Bateman et coll., 1983). Parmi les antidépresseurs, ce sont surtout les tricycliques qui sont concernés : il a été montré qu'après un traitement de deux semaines par amitiripryline ou doxépine, la prise d'éthanol provoquait une perturbation importante de la vigilance. En revanche, une dose d'éthanol équivalente ne modifie pas de façon significative la vigilance des personnes traitées par nortriptyline ou clomipramine (Seppala et coll., 1979). La miansérine, l'indalpine et la nomifensine n'accroissent pas les effets de l'éthanol sur la vigilance (Taeuber, 1977). Comme dans le cas des médicaments dont l'effet principal est la sédation, l'absorption avec de l'éthanol d'un de ces médicaments à effet latéral sédatif a pour conséquence, même à dose modérée, une diminution de la vigilance.

Interactions pharmacocinétiques

La prise d'alcool peut influencer la concentration sanguine des médicaments par un effet sur l'absorption de la molécule pharmaceutique, ou au niveau de son métabolisme (Lane et coll., 1985 ; Lieber et Abittan, 1999 ; Lieber, 2000).

Modélisation des interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques entre l'éthanol et les médicaments peuvent être modélisées mathématiquement, qu'il s'agisse des effets aigus de l'ingestion d'alcool ou des effets d'une consommation chronique. Les effets aigus sont étudiés au cours de protocoles consistant en l'administration du médicament à étudier seul, de l'éthanol seul puis des deux produits. Les concentrations sanguines des produits sont mesurées dans les trois situations, et les courbes représentatives de ces concentrations en fonction du temps sont comparées : un déplacement d'une courbe lors de l'administration de l'association médicament-éthanol signe une interaction. L'effet de la consommation chronique est quant à lui étudié en comparant les courbes représentatives des concentrations sanguines, en fonction du temps, d'un médicament administré chez un sujet sain et du même médicament administré chez un consommateur excessif chronique, en absence de consommation d'éthanol concomitante. Ces protocoles permettent de vérifier les hypothèses élaborées à partir des mécanismes pharmacocinétiques et de déterminer l'incidence clinique des résultats obtenus *in vitro*.

Absorption

L'éthanol est une petite molécule facilement résorbée par la muqueuse digestive, 80 % l'étant au niveau intestinal (duodénum et jéjunum). La fonction pylorique qui commande la vidange gastrique peut donc réguler le taux de résorption de l'éthanol. La plupart des médicaments diminuant la sécrétion

acide ou la sécrétion de pepsine prolongent le délai de vidange gastrique, mais il existe des exceptions, comme la ranitidine (Palmer et coll., 1991 ; Fraser et coll., 1992) qui augmente la fréquence de cette vidange sans doute par influence sur les mécanismes cholinergiques intrinsèques. Les médicaments accélérant la vidange gastrique (par exemple médicaments utilisés dans le traitement du mal des transports, métoclopramide, dompéridone) avancent l'apparition du pic d'éthanolémie (Linnoila et coll., 1979), alors que les médicaments retardant l'ouverture du pylore (anticholinergiques comme les atropiniques et antidépresseurs tricycliques) retardent son apparition (Hall et coll., 1976).

Les alcools forts (de concentration supérieure à 20 %) entraînent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et peuvent ainsi favoriser l'absorption des médicaments au niveau de l'estomac (médicaments acides comme l'aspirine, les barbituriques ou certains anti-inflammatoires). En effet, les molécules chimiques sont d'autant mieux absorbées au niveau des membranes biologiques qu'elles sont sous forme non ionisée, or les substances à caractère acide sont peu ionisées dans les milieux acides, tels que l'estomac (Mattila, 1990).

Métabolisme

La prise conjointe de médicaments et d'alcool (en aigu ou en chronique) peut donner lieu à des interactions au niveau des voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme de l'éthanol : alcool déshydrogénase (ADH), aldéhyde déshydrogénase (ALDH), cytochrome P4502E1 (CYP2E1), ainsi que de la production d'acétate.

Premier passage gastrique

L'éthanol est en partie absorbé au niveau gastrique, or la muqueuse gastrique contient de l'alcool-déshydrogénase (ADH) qui est responsable d'un métabolisme de premier passage de l'éthanol (premier métabolisme transformant une fraction de l'éthanol avant qu'il n'atteigne la circulation générale). Certains médicaments comme la cimétidine et d'autres molécules de la même classe pharmacologique (ranitidine, nizatidine), utilisés dans le traitement des ulcères gastriques, sont des inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂). *In vitro*, ils peuvent dans certaines conditions inhiber l'ADH ; on peut s'attendre ainsi à une diminution de l'effet de premier passage, avec pour conséquence une augmentation de l'éthanolémie. Toutefois, les résultats obtenus *in vivo* sont contradictoires (Brown et coll., 1995 ; Levitt, 1993 ; Brown et James, 1998). Certains auteurs retrouvent une augmentation des concentrations plasmatiques de l'éthanol chez les sujets traités par les anti-H₂, en comparaison de sujets non traités. Mais d'autres études ne retrouvent pas cette influence. Plusieurs explications peuvent être proposées à cette discordance : tous les médicaments ayant des propriétés anti-H₂ ne semblent pas inhiber l'ADH avec la même intensité ; les anti-H₂ retardent la vidange gastrique ; il

existe des variations génétiques de l'ADH et certaines isoenzymes pourraient être plus sensibles que d'autres à l'inhibition par les médicaments ; la quantité d'éthanol ingérée semble également jouer un rôle : ainsi, on ne retrouve pas d'interaction pour des doses ingérées supérieures à 0,3 g/kg de poids corporel, alors que dans plusieurs études des doses inférieures à 0,15 g/kg entraîneraient une augmentation des éthanolémies (Levitt, 1993).

L'aspirine pourrait avoir une influence sur l'éthanolémie similaire à celle des antagonistes des récepteurs H₂ (Roine et coll., 1990). En revanche, l'oméprazole et le lanzoprazole seraient sans effet (Rizzo et coll., 1996).

Métabolisme hépatique

L'alcool déshydrogénase est, chez les consommateurs occasionnels, la principale enzyme du métabolisme de l'éthanol. Elle est également responsable de la première étape de l'oxydation de deux médicaments cardiotoniques : la digitoxine et la digoxine, extraites de la digitale. Une compétition entre l'éthanol et ces médicaments au niveau de l'ADH a été démontrée *in vitro*, mais ses répercussions cliniques ne sont pas établies. Un médicament neuroleptique, la chlorpromazine, inhibe l'ADH et son administration avec de l'éthanol entraîne des éthanolémies supérieures à celles attendues (Mezey, 1976). L'interaction au niveau de l'ADH peut être utilisée pour traiter des intoxications par d'autres alcools que l'éthanol et en particulier par l'éthylène-glycol, utilisé comme antigel, et le méthanol, utilisé comme solvant. Ces deux alcools sont métabolisés par l'ADH en aldéhydes puis en acides (respectivement l'acide formique et l'acide oxalique) par l'aldéhyde-déshydrogénase. Les deux acides formés sont toxiques. Le traitement des intoxications par l'éthylène-glycol et le méthanol repose sur le blocage de ce métabolisme par saturation de l'ADH. Dans cette optique, on peut utiliser l'éthanol qui a pour l'ADH une affinité plus grande que les deux autres alcools, ou le 4-méthyl-pyrazole (fomepizole), un inhibiteur de l'ADH (Bekka et coll., 2001).

Les cytochromes P450 sont des enzymes contenues dans le réticulum endoplasmique (microsomes) des hépatocytes. Inductibles, elles voient leur activité augmenter sous l'influence de divers agents ; elles peuvent également être inhibées. Le cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme de l'éthanol est de type P4502E1 (CYP2E1). L'influence de l'éthanol sur ce cytochrome apparaît complexe puisque les effets sont différents, et même apparemment opposés, selon que l'on considère une alcoolisation aiguë ou une alcoolisation chronique. En fait, les effets observés sont la conséquence de deux mécanismes d'action différents. La voie d'oxydation des alcools en acétaldéhyde *via* le CYP2E1 est secondaire chez les consommateurs occasionnels (la voie principale étant celle de l'ADH), mais devient plus importante chez les consommateurs chroniques, le CYP2E1 étant inductible par l'éthanol. Par ailleurs, le CYP2E1 oxyde d'autres substances comme des cétones, des solvants halogénés, des produits anesthésiques et des médicaments comme l'isoniazide. Le

paracétamol (médicament analgésique et antipyrétique très répandu) est également métabolisé par le CYP2E1, avec la production d'un métabolite hépatotoxique.

Cette molécule est un bon exemple pour expliquer les effets apparemment paradoxaux de l'éthanol sur le CYP2E1. Il existe dans chaque organisme une certaine quantité d'enzyme disponible pour la transformation des composés dont il a la charge. Si le stock enzymatique est employé à la métabolisation d'un produit, il n'est plus disponible pour d'autres produits : il existe une compétition vis-à-vis de l'enzyme entre les différents produits qu'elle transforme et l'enzyme métabolisera préférentiellement un des deux produits au détriment de l'autre. Ainsi, si l'on absorbe simultanément (ou presque), dans un but suicidaire par exemple, une importante quantité d'éthanol et d'un autre produit comme le paracétamol, c'est l'éthanol qui sera métabolisé préférentiellement : la production du métabolite toxique du paracétamol étant inhibée, la toxicité du paracétamol diminuera et l'éthanol jouera dans ce cas un rôle « protecteur ». En revanche, l'éthanol induit le CYP2E1 lorsqu'il est consommé de façon chronique. Si une personne buvant régulièrement des quantités relativement élevées d'éthanol absorbe ponctuellement du paracétamol, celui-ci sera plus rapidement métabolisé, avec deux conséquences : un raccourcissement de l'effet analgésique du paracétamol et une production plus rapide du métabolite toxique. En cas d'absorption de grandes quantités de paracétamol, les capacités de neutralisation du métabolite toxique peuvent être débordées et des hépatites graves peuvent survenir (Girre et coll., 1993 ; Zimmerman et Maddrey, 1995 ; Slattery et coll., 1996). L'induction du CYP2E1 par l'éthanol a d'autres conséquences en médecine ; ainsi, le métabolisme accéléré de certains anesthésiques (enflurane et halothane) chez un sujet dont le CYP2E1 est induit nécessite de plus grandes quantités de produit pour obtenir l'anesthésie. Cette induction est mesurable, l'évaluation consistant à administrer un produit spécifiquement métabolisé par l'enzyme et à mesurer après un temps donné les proportions respectives du produit et du métabolite (Girre et coll., 1994).

L'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) catalyse la transformation des aldéhydes en acides, par exemple de l'acétaldéhyde en acétate. L'acétaldéhyde est un produit toxique, qui provoque, lorsqu'il s'accumule, un malaise général avec sensation de chaleur, rougeur du visage, fourmillements, céphalées, asthénie, tachycardie, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus. Certains médicaments peuvent inhiber l'ALDH, le plus connu étant le disulfiram (ou Antabuse®), d'où le nom d'« effet antabuse » donné à la réaction accompagnant l'accumulation d'acétaldéhyde. Cet effet a été utilisé chez les consommateurs excessifs chroniques comme aide au maintien de l'abstinence. D'autres médicaments peuvent, quand ils sont absorbés avec de l'alcool, provoquer un effet antabuse : bêta-lactamines (céfamandole, latomoxef, céfopérazone) (Drummer et coll., 1980 ; Neu et Prince, 1980 ; Portier et coll.,

1980), anti-amibien (métronidazole) (Ban et coll., 1966), hypoglycémisants (chlorpropamide et tolbutamide) (Leslie et Pike, 1978 ; Jerntorp et coll., 1982).

L'acétate produit par oxydation de l'aldéhyde, quelle que soit la voie enzymatique empruntée, est intégré au cycle de Krebs sous forme d'acétyl-coenzyme-A (acétyl-CoA). Une importante consommation d'éthanol aboutit donc à une production accrue d'acétyl-CoA. Celui-ci, donneur de radicaux acétylés dans les réactions catalysées par la N-acétyl-transférase, peut être le facteur limitant de la réaction : dans ce cas, une augmentation de la production d'acétyl-CoA entraînera une augmentation de l'acétylation. L'isoniazide, utilisé comme antituberculeux, est ainsi plus rapidement acétylé en cas de consommation excessive d'alcool, et donc moins efficace ; par ailleurs, le métabolite acétylé (N-acétyl-isoniazide) est à son tour oxydé en un métabolite toxique. Toutefois, l'incidence de cette interaction est variable suivant l'activité N-acétyl-transférase qui, soumise à un polymorphisme génétique, détermine des sujets acétyleurs lents ou rapides ; la concentration en acétyl-CoA ne serait ainsi un facteur limitant que chez les sujets acétyleurs rapides (Olsen et Morland, 1978 ; Kopanoff et coll., 1978).

En conclusion, les interactions entre éthanol et médicaments sont complexes car elles mettent en jeu des mécanismes très divers. Cependant, elles sont assez bien connues et peuvent donc être prévues et modélisées. Il semble important que les médecins prescripteurs et le grand public soient avertis des interactions entre l'alcool et les médicaments, afin que ces effets, mieux connus, incitent à la plus grande prudence quant à la prescription de médicaments chez des consommateurs habituels et quant à la consommation aiguë d'alcool lors de traitements médicamenteux.

BIBLIOGRAPHIE

- BAN TA, LEHMAN HE, ROY P. Rapport préliminaire sur l'effet thérapeutique du Flagyl dans l'alcoolisme. *Union Med Can* 1966, **95** : 147
- BATEMAN DN, CHAPMAN PH, RAWLINS MD. Lack of effect of astemizole on ethanol dynamics or kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, **25** : 567-568
- BEKKA R, BORRON SW, ASTIER A, SANDOUK P, BISMUTH C, BAUD FJ. Treatment of methanol poisoning with intravenous fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, **39** : 59-67
- BOND AJ, SILVEIRA JC, LADER MH. The effect of alprazolam alone and combined with alcohol on central integrative activity. *Eur J Clin Pharmacol* 1992, **42** : 495-498
- BROWN ASJM, JAMES OFW. Omeprazole, ranitidine and cimetidine have no effect on peak blood ethanol concentrations, first pass metabolism or area under the time-ethanol curve under « real-life » drinking conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, **12** : 141-145

- BROWN ASJM, FIATORONE JR, WOOD P, BENETT MK, KELLY PJ et coll. The effect of gastritis on human gastric alcohol deshydrogenase activity and ethanol metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, **9** : 57-61
- CHOISY H, LARCAN A, ROYER RJ, VANDEL B. Interactions alcool-médicaments. In : Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. GIROUD JP, MATHE G, MEYNIEL G, éd. 2^e éd Paris Expansion scientifique française 1998, 249-262
- DRUMMER S, HAUSSERWE, REMINGTON JS. Antabuse-like effect of betalactam antibiotics. *N Engl J Med* 1980, **303** : 1417-1418
- ECKARDT MJ, FILE SE, GRANT KA, GUERRI C, HOFFMAN PL et coll. Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 998-1040
- ERNOUF D, BELLOIR J, POMIES JP, BOUSSA N. Interactions alcool-médicaments. *Alcoolologie* 1998, **20** : 35-53
- FRASER AG, HUDSON M, SAWYERR AM, ROSALKI SB, POUNDER RE. Short report : the effect of ranitidine on the post-prandial absorption of a low dose of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther* 1992, **6** : 267-271
- GIRRE C, HISPARD H, PALOMBO S, N'GUYEN C, DALLY S. Increased metabolism of acetaminophen (paracetamol) in chronically alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 170-173
- GIRRE C, LUCAS D, HISPARD E, MENEZ C, DALLY S, MENEZ JF. Assessment of cytochrome P4502E1 induction in alcoholic patients by chlorzoxazone pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol* 1994, **47** : 1503-1508
- HALL RC, BROWN D, CARTER R, KENDALL MJ. The effect of desmethyl-imipramine on the absorption of alcohol and paracetamol. *Postgrad Med J* 1976, **52** : 139-142
- JERNSTROP P, ALMER LO, MELARDER A. Is the blood chlorpropamide concentration critical in chlorpropamide alcohol flush? *Lancet* 1982, **1** : 165-166
- KOPANOFF DE, SNIDER DE, CARAS GJ. Isoniazid-related hepatitis : a US public health service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978, **117** : 991-1001
- KUNSMAN GW, MANNO JE, PRZEKOP MA, MANNO BR, KUNSMAN CM. The effects of temazepam and ethanol on human psychomotor performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1992, **43** : 603-611
- LANE EA, GUTHRIE S, LINNOILA M. Effects of ethanol on drug and metabolite pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1985, **10** : 228-247
- LESLIE RDG, PIKE DA. Chlorpropamide alcohol flushing : a predominantly inherited trait associated with diabetes. *Br Med J* 1978, **2** : 1519-1521
- LEVITT MD. Review article : lack of clinical significance of the interaction between H₂-receptor antagonists and ethanol. *Aliment Pharmacol Ther* 1993, **7** : 131-138
- LIEBER CS. Alcohol and the liver : metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases. *Mount Sin J Med* 2000, **67** : 84-94
- LIEBER CS, ABITTAN CS. Pharmacology and metabolism of alcohol, including its metabolic effects and interactions with other drugs. *Clin Dermatol* 1999, **17** : 365-379

- LINNOILA M, MATTILA MJ. Drug interactions on driving skills as evaluation by laboratory tests and a driving simulator. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharma* 1973, **6** : 127-132
- LINNOILA M, MATTILA MJ, KITCHEL BS. Drug interactions with alcohol. *Drugs* 1979, **18** : 299-311
- MATTILA MJ. Alcohol and drug interactions. *Ann Med* 1990, **22** : 363-369
- MEZEY E. Ethanol metabolism and drug interaction. *Biochem Pharmacol* 1976, **25** : 869-875
- MORSELLI PL, VENERON E, ZACCACA M, BIZZI A. Further observations on interactions between ethanol and psychotropic drugs. *Arzneimittel Forsch* 1971, **21** : 20-23
- NEU HC, PRINCE AS. Interaction between moxalactam and alcohol. *Lancet* 1980, **1** : 1422
- OLSEN H, MORLAND J. Ethanol induced increase in drug acetylation in man and isolated rat liver cells. *Br Med J* 1978, **2** : 1260-1262
- PALMER RH, FRANK WO, NAMBI P, WETHERINGTON JD, FOX MJ. Effects of various concomitant medications on gastric alcohol deshydrogenase and first pass metabolism of ethanol. *Amer J Gastroenterol* 1991, **86** : 1749-1755
- PORTIER H, CHALOPIN JM, FREYSZ M, TANTER Y. Interaction between cephalosporins and alcohol *Lancet* 1980, **2** : 263
- RIZZO N, PADOIN C, PALOMBO S, SCHERRMANN JM, GIRRE C. Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 1996, **49** : 491-495
- ROINE RP, GENTRY RT, HERNANDEZ-MUNOZ R, BARAONA E, LIEBER CS. Aspirin increases blood alcohol concentrations in human after ingestion of ethanol. *JAMA* 1990, **264** : 2406-2408
- SEPPALA MB, LINNOILA M, MATTILA MJ, MAIKI M. Effects of tricyclic antidepressants and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Clin Pharmacol Ther* 1975, **17** : 515-522
- SEPPALA MB, LINNOILA M, MATTILA MJ. Drugs, alcohol and driving. *Drugs* 1979, **17** : 389-408
- SLATTERY JT, NELSON SD, THUMMEL KE. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1996, **60** : 241-246
- TAEUBER K. Dynamic interaction of nomifensine with alcohol. *Br J Clin Pharmacol* 1977, **4** : 1475-1515
- ZIMMERMAN HJ, MADDREY WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol : analysis of instances of therapeutic misadventures. *Hepatology* 1995, **22** : 767-773