

## 7. Annexes

### 7.1 Concordance inter-juges pour le score de compatibilité avec l'allaitement des recommandations du RCP

Les recommandations d'allaitement données par les fabricants pour 23 médicaments antiépileptiques ont été colligées dans le tableau suivant.

<b>Aphénylbarbite®</b> : « Le phénobarbital passe dans le lait maternel et y atteint 40% de la concentration plasmatique maternelle. Du fait de la sensibilité plus élevée de l'organisme infantile, la quantité de phénobarbital absorbée avec le lait peut entraîner une somnolence chez le nourrisson. »
<b>Mysoline®</b> : « Le phénobarbital et la primidone passent dans le lait maternel et y atteignent des taux de respectivement 40% et 75% environ de la concentration plasmatique chez la mère. Vu la sensibilité plus élevée de l'organisme de l'enfant, les quantités absorbées avec le lait maternel peuvent provoquer une somnolence chez le nourrisson. En cas de sevrage rapide, le nouveau-né doit être surveillé de manière particulièrement attentive. »
<b>Phenhydán®</b> : « La phénytoïne passe en partie dans le lait maternel. Le sevrage n'est généralement pas nécessaire, mais on prêtera attention, chez le nouveau-né, à tout signe d'une prise pondérale insuffisante ou d'un besoin accru de sommeil. »
<b>Petinimid®</b> : « L'éthosuximide passe dans le placenta et est retrouvé dans le lait maternel à une concentration semblable à celle observée dans le sérum. L'allaitement devra donc être arrêté. »
<b>Petinutin®</b> : « L'allaitement est contre-indiqué durant un traitement par mésuximide, étant donné que le mésuximide et son métabolite principal passent vraisemblablement dans le lait maternel et qu'aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du produit durant l'allaitement. »
<b>Rivotril®</b> : « Pendant la période d'allaitement, Rivotril ne doit pas être utilisé, car il passe dans le lait maternel. En cas d'indication constituant un cas de force majeure, arrêter l'allaitement. »
<b>Urbany®</b> : « Le clobazam passe dans le lait maternel. Il est donc contre-indiqué pendant la lactation. »
<b>Section Contre-Indications</b> : « Premier trimestre de la grossesse, période d'allaitement. »
<b>Tégrétol®</b> : « Dans des études postnatales menées chez le rat, des effets indésirables ont été observés chez la progéniture de mères traitées par la carbamazépine (cf. «Données précliniques»). La carbamazépine passe dans le lait maternel et ses concentrations se situent entre 25 et 60% de celles mesurées dans le plasma. Les bénéfices de l'allaitement au sein sont généralement supérieurs au risque éventuel d'effets indésirables. L'allaitement sous Tégrétol devra être interrompu si une prise de poids insuffisante, une somnolence excessive ou des réactions allergiques sont constatées chez le nourrisson. Quelques cas d'hépatite cholestatique ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés à la carbamazépine pendant la période prénatale ou l'allaitement. Il convient donc de prêter une attention particulière aux effets indésirables touchant le système hépatobiliaire chez les nouveau-nés allaités par des mères qui ont été traitées par la carbamazépine. » <b>Section Données précliniques</b> : « Dans une étude sur la toxicité postnatale, de jeunes animaux allaités dont les mères avaient été traitées par une dose de 192 mg/kg de poids corporel/jour de carbamazépine ont présenté un retard de la prise de poids. Un risque de toxicité pour le développement ne peut pas être exclu pour l'être humain. »
<b>Trileptal®</b> : « L'oxcarbazépine et son métabolite actif (MHD) sont excrétés dans le lait maternel. On ignore les effets de Trileptal sur le nourrisson. Par conséquent, il ne faut pas allaiter pendant l'utilisation de Trileptal. »

<p><b>Inovelon®:</b> « Il n'existe pas de données sur l'excrétion du rufinamide dans le lait maternel. En raison de ses effets délétères possibles sur le nourrisson nourri au sein, il convient d'éviter l'allaitement pendant le traitement de la mère par le rufinamide. »</p>
<p><b>Depakine®:</b> « Le passage du valproate de sodium dans le lait maternel s'élève à une concentration de 1% à 10% du taux sérique chez la mère. Le médicament peut entraîner des effets pharmacologiques chez le nourrisson. Il est recommandé de cesser d'allaiter. »</p>
<p><b>Sabril®:</b> « Le vigabatrin est excrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par le vigabatrin. »</p>
<p><b>Taloxa®:</b> « Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des femmes allaitantes. Dans un seul cas, le felbamate a pu être mis en évidence dans le lait maternel. Comme il existe un risque de dépression médullaire chez l'enfant nourri au sein, Taloxa ne devra pas être administré pendant l'allaitement. »</p>
<p><b>Neurontin®:</b> « La gabapentine passe dans le lait maternel. Étant donné que beaucoup de médicaments passent dans le lait maternel et que des effets secondaires graves pour le nourrisson causés par Neurontin ne peuvent être exclus avec certitude, il faudrait soit arrêter l'allaitement, soit interrompre le traitement avec Neurontin (en tenant compte de l'importance d'un traitement antiépileptique par Neurontin pour la mère). »</p>
<p><b>Vimpat®:</b> « Le passage du lacosamide dans le lait maternel n'est pas établi. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion du lacosamide dans le lait maternel. L'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par lacosamide. »</p>
<p><b>Lamictal®:</b> « La lamotrigine passe en concentrations très variables dans le lait maternel, des taux de lamotrigine correspondant à environ 50% de la concentration sérique maternelle pouvant être atteints chez le nourrisson. Chez certains enfants allaités, des concentrations sériques pharmacologiquement efficaces peuvent donc survenir. Le bénéfice potentiel de l'allaitement doit être mis en balance avec le risque éventuel de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson. »</p>
<p><b>Keppra®:</b> « Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. C'est pourquoi l'allaitement est déconseillé. »</p>
<p><b>Lyrica®:</b> « La prégabaline passe dans le lait maternel (voir données sous «Pharmacocinétique»). La sécurité d'emploi de la prégabaline chez les nourrissons est inconnue, il est donc recommandé de ne pas allaiter pendant le traitement. Tenant compte de l'utilité de l'allaitement pour l'enfant d'une part et la nécessité et des bénéfices du traitement pour la mère d'autre part, on décidera soit de l'arrêt de l'allaitement soit de l'interruption du traitement pendant l'allaitement. <i>Allaitement</i> La pharmacocinétique de 300 mg de prégabaline par jour (150 mg toutes les 12 heures) a été étudiée chez 10 femmes qui allaitent (≥12 semaines post-partum). La lactation n'a eu qu'un effet minime ou nul sur la pharmacocinétique de la prégabaline. Dans le lait, la concentration moyenne à l'état d'équilibre représentait environ 76% de la concentration plasmatique maternelle. La dose de prégabaline quotidienne moyenne estimée chez le nourrisson (en partant d'une consommation de lait moyenne de 150 ml/kg/j était de 0.31 mg/kg/j, ce qui représente, en se basant sur les mg/kg, environ 7% de la dose maternelle. »</p>
<p><b>Trobalt®</b> « On ne sait pas si la retigabine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez des rates en lactation ont montré une excrétion de la retigabine et/ou de ses métabolites dans le lait. Une utilisation pendant la période d'allaitement n'est donc pas recommandée. »</p>
<p><b>Ospolot®</b> « Il existe des études expérimentales démontrant les effets embryotoxiques du sultiame. Cependant, un risque potentiel quelconque pour l'être humain n'est pas connu. Ospolot est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. »</p>

**Topamax®** « Le topiramate est excrété dans le lait maternel chez les rats. On ne dispose d'aucune étude clinique contrôlée ayant étudié le passage de Topamax dans le lait maternel chez l'être humain. En effet, des observations réalisées sur un nombre limité de patientes montrent un passage extensif du topiramate dans le lait maternel. Pour cette raison, l'allaitement devrait être interrompu en cas de prise du médicament et remplacé par des biberons. »

**Fycompa®** « Les études menées chez des rates allaitantes ont mis en évidence l'excrétion de pérampanel et/ou de ses métabolites dans le lait (pour plus d'informations, voir rubrique «Données précliniques»). On ne sait pas si le pérampanel est excrété dans le lait maternel chez la femme. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise entre interrompre l'allaitement ou arrêter le traitement par Fycompa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. »

**Zonigran®** « Le zonisamide est excrété dans le lait maternel. La concentration dans le lait est similaire à celle observée dans le plasma. C'est pourquoi, par mesure de prudence, il faut interrompre l'allaitement et nourrir l'enfant au biberon. Avant de commencer le traitement par Zonigran, l'allaitement ne doit être repris que 4 semaines après l'arrêt du traitement par Zonigran en raison de la persistance prolongée du zonisamide dans l'organisme. »

Elles ont été traduites en un score de compatibilité avec l'allaitement allant de 1 à 5, la signification de chaque niveau étant :

- 1 : oui, autorisé,
- 2 : oui, autorisé sous surveillance,
- 3 : incertain, plutôt déconseillé,
- 4 : déconseillé,
- 5 : clairement contre-indiqué.

Afin de valider cette échelle, ces recommandations ont été soumises à 10 témoins issus du monde médical (6 étudiants en médecine : E, F, G, H, I, J ; 1 médecin FMH : B ; 3 médecins assistants : A, D, K). Les résultats, comparés à ceux de l'auteure (C) sont les suivants :

Médicament	Auteure	Médecins					Etudiants					
	C	A	B	D	K	E	F	G	H	I	J	
Aphénylbarbite	3	2	2	2	2	3	1	3	2	4	5	
Mysoline®	3	3	2	2	2	3	2	2	4	4	5	
Phenhydantol®	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Petimid®	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Petintin®	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Rivotril®	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Urbanyl®	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Tégrétol®	2	4	5	2	3	3	2	3	2	4	2	
Trileptal®	3	5	5	3	4	5	5	5	5	4	3	
Inovelon®	4	4	5	3	5	5	4	5	4	4	3	
Depakine®	4	4	5	4	4	5	4	5	4	4	4	
Sabril®	4	4	5	5	5	5	4	5	4	4	4	
Taloxa®	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Neurontin®	5	5	5	5	3	5	4	4	4	4	3	

Vimpat®	3	4	5	3	4	5	3	5	4	4	3
Lamictal®	3	3	5	2	4	4	3	2	3	4	3
Keppra®	4	4	5	4	5	5	3	4	4	4	4
Lyrica®	4	5	4	3	2	4	4	4	2	5	3
Trobalt®	3	4	5	3	5	5	3	4	4	4	3
Ospolot®	5	5	5	5	4	5	5	4	5	5	5
Topamax®	3	4	5	5	5	5	4	5	5	5	3
Fycopma®	3	5	4	5	2	5	3	4	4	4	3
Zonigran®	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4

La question de la concordance entre ces témoins est posée. On recourt au coefficient **kappa**, interprété comme suit :

< 0.0	Poor	(discordance)
0.00 – 0.20	Slight	(concordance négligeable)
0.21 – 0.40	Fair	(concordance faible)
0.41 – 0.60	Moderate	(concordance moyenne)
0.61 – 0.80	Substantial	(concordance forte)
0.81 – 1.00	Almost perfect	(concordance presque parfaite)

Les calculs sont faits avec le logiciel STATA (version 14, 2015). On commence par un kappa global à travers tous les témoins, qui donne la concordance pour chaque valeur de score prise indépendamment. Cette approche considère les scores comme qualitatifs, c'est-à-dire néglige leur aspect ordinal :

```
. kap a b d k e f g h i j
```

There are 10 raters per subject:

Outcome	Kappa	Z	Prob>Z
1	-0.0044	-0.14	0.5559
2	0.4958	15.95	0.0000
3	0.0486	1.56	0.0589
4	0.1290	4.15	0.0000
5	0.4066	13.08	0.0000
combi ned	<b>0.2803</b>	14.38	0.0000

STATA permet de calculer un kappa sur scores ordonnés, mais seulement entre 2 évaluateurs. On applique cette approche à la comparaison entre le score moyen donné par les témoins et celui de l'auteur :

```
. generate moy = ( a + b + d + k + e + f + g + h + i + j )/10
. list medic c moy
```

	medi c	c	moy
1.	Aphényl barbi te	3	2. 6
2.	Mysol i ne	3	2. 9
3.	Phenhydan	2	2
4.	Peti ni mi d	5	5
5.	Peti nutin	5	5
6.	Ri votril	5	5
7.	Urbanyl	5	5
8.	Tégrétol	2	3
9.	Trileptal	3	4. 4
10.	Inovel on	4	4. 2
11.	Depaki ne	4	4. 3
12.	Sabril	4	4. 5
13.	Tal oxa	5	5
14.	Neurontin	5	4. 2
15.	Vi mpat	3	4
16.	Lami ctal	3	3. 3
17.	Keppra	4	4. 2
18.	Lyri ca	4	3. 6
19.	Trobal t	3	4
20.	Ospol ot	5	4. 8
21.	Topamax	3	4. 6
22.	Fycompa	3	3. 9
23.	Zoni gran	5	4. 8

. kap c moy, wgt(w)

Ratings weighted by:  
1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714 0. 5000 0. 4286 0. 3571 0. 2857 0. 2143 0. 1429 0. 0714 0. 0000  
0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714 0. 5000 0. 4286 0. 3571 0. 2857 0. 2143 0. 1429 0. 0714  
0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714 0. 5000 0. 4286 0. 3571 0. 2857 0. 2143 0. 1429  
0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714 0. 5000 0. 4286 0. 3571 0. 2857 0. 2143  
0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714 0. 5000 0. 4286 0. 3571 0. 2857  
0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714 0. 5000 0. 4286 0. 3571  
0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714 0. 5000 0. 4286  
0. 5000 0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714 0. 5000  
0. 4286 0. 5000 0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429 0. 5714  
0. 3571 0. 4286 0. 5000 0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143 0. 6429  
0. 2857 0. 3571 0. 4286 0. 5000 0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857 0. 7143  
0. 2143 0. 2857 0. 3571 0. 4286 0. 5000 0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571 0. 7857  
0. 1429 0. 2143 0. 2857 0. 3571 0. 4286 0. 5000 0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286 0. 8571  
0. 0714 0. 1429 0. 2143 0. 2857 0. 3571 0. 4286 0. 5000 0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000 0. 9286  
0. 0000 0. 0714 0. 1429 0. 2143 0. 2857 0. 3571 0. 4286 0. 5000 0. 5714 0. 6429 0. 7143 0. 7857 0. 8571 0. 9286 1. 0000

Agreement	Expected Agreement	Kappa	Std. Err.	Z	Prob>Z
83. 85%	59. 84%	<b>0. 5978</b>	0. 1390	4. 30	0. 0000

STATA ne permet pas de calculer un kappa global pour des scores ordonnés chez les 10 témoins.

. kap a b d k e f g h i j, wgt(w)  
option opts not allowed  
r(198);

A la place, on estime un coefficient de corrélation intra-classe. Pour cela il faut ré-ordonner les données sous forme de « fichier long » :

```
. rename a s1
. rename b s2
. rename d s3
. rename k s4
. rename e s5
. rename f s6
. rename g s7
. rename h s8
. rename i s9
. rename j s10
. reshape long s, i(medi cament)
(note: j = 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
```

```
Data                wide  ->  long
-----
Number of obs.      23    ->   230
Number of variables  13    ->    5
j variable (10 values)
xij variables:
                    s1 s2 ... s10 ->  s
-----
```

```
. icc s medicament
```

```
Intraclass correlations
One-way random-effects model
```

```
Absolute agreement
Random effects: medicament      Number of targets =      23
                                Number of raters   =      10
```

```
-----
                s |      ICC      [95% Conf. Interval]
-----
Individual |      .5664401      .4146361      .7352867
Average     |      .9289008      .8762895      .9652497
-----
```

```
F test that
ICC=0.00: F(22.0, 207.0) = 14.06          Prob > F = 0.000
```

Note: ICCs estimate correlations between individual measurements and between average measurements made on the same target.

### Concordance entre les scores de compatibilité avec l'allaitement dérivé du RCP et issu de la revue de littérature

Le score ci-dessus dérivé du RCP (valeurs de l'auteure) est enfin examiné pour sa concordance avec le score issu de la revue systématique de littérature.

```
. list
```

	drug	litt	rcp
1.	carbamazépi ne	2	2
2.	phéno barbi tal	2	3
3.	pri mi done	2	3
4.	val proate	2	4
5.	l évé ti racet am	2	4
6.	phény toï ne	3	2
7.	oxcarbazépi ne	3	3
8.	topi ramate	3	3
9.	l amotri gi ne	3	3
10.	vi gabat ri ne	3	4
11.	pré ga bal i ne	3	4
12.	etho su xi mi de	3	5
13.	cl onazepam	3	5
14.	gabapen ti ne	3	5
15.	zoni sami de	3	5
16.	lacosami de	4	3
17.	perampanel	4	3
18.	rét i ga bi ne	4	3
19.	rufi nami de	4	4
20.	mésu xi mi de	4	5
21.	cl obazam	4	5
22.	fel bamate	4	5
23.	sul ti ame	4	5

```
. kap rcp litt, wgt(w)
```

Ratings weighted by:

1. 0000	0. 6667	0. 3333	0. 0000
0. 6667	1. 0000	0. 6667	0. 3333
0. 3333	0. 6667	1. 0000	0. 6667
0. 0000	0. 3333	0. 6667	1. 0000

Agreement	Expected Agreement	Kappa	Std. Err.	Z	Prob>Z
65. 22%	62. 19%	<b>0. 0800</b>	0. 1018	0. 79	0. 2160

On complète encore l'analyse en évaluant la concordance entre la moyenne des scores tirés du RCP par les 10 témoins et le score issu de la revue de littérature.

. kap moy litt, wgt(w)

Ratings weighted by:

1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714	0. 5000	0. 4286	0. 3571	0. 2857	0. 2143	0. 1429	0. 0714	0. 0000
0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714	0. 5000	0. 4286	0. 3571	0. 2857	0. 2143	0. 1429	0. 0714
0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714	0. 5000	0. 4286	0. 3571	0. 2857	0. 2143	0. 1429
0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714	0. 5000	0. 4286	0. 3571	0. 2857	0. 2143
0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714	0. 5000	0. 4286	0. 3571	0. 2857
0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714	0. 5000	0. 4286	0. 3571
0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714	0. 5000	0. 4286
0. 5000	0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714	0. 5000
0. 4286	0. 5000	0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429	0. 5714
0. 3571	0. 4286	0. 5000	0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143	0. 6429
0. 2857	0. 3571	0. 4286	0. 5000	0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857	0. 7143
0. 2143	0. 2857	0. 3571	0. 4286	0. 5000	0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571	0. 7857
0. 1429	0. 2143	0. 2857	0. 3571	0. 4286	0. 5000	0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286	0. 8571
0. 0714	0. 1429	0. 2143	0. 2857	0. 3571	0. 4286	0. 5000	0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000	0. 9286
0. 0000	0. 0714	0. 1429	0. 2143	0. 2857	0. 3571	0. 4286	0. 5000	0. 5714	0. 6429	0. 7143	0. 7857	0. 8571	0. 9286	1. 0000

Agreement	Expected Agreement	Kappa	Std. Err.	Z	Prob>Z
63. 04%	57. 86%	<b>0. 1230</b>	0. 0622	1. 98	0. 0239

## 7.2 Tableaux complémentaires

**Tableau 1 :** Caractéristiques pharmacologiques des vingt-trois antiépileptiques :

	F (%)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	t ½ (h)	MM *** (g/mol)	Tmax (h)	Fraction retrouvée sous forme inchangée dans l'urine (%)	V(d) (l/kg)	Clairance : R (l/h/kg), T, O (l/h/kg)	Métabolite actif	Mécanisme d'action
<b>Barbituriques</b>										
<b>phénobarbital</b>	70-90	20-45 (in vitro) 40-60 <sup>a</sup>	72-168 chez le nouveau-né 48-96 chez l'adulte	232	8-12	25	0.7	0.003-0.0038 <sup>d</sup>	non	<sup>a</sup> potentialisation GABA
<b>primidone</b>	70	~ 19	10-12	218	3	~ 40 64 <sup>c</sup>	0.6	∅	métabolite (15-25%) : phénobarbital	<sup>c</sup> potentialisation GABA
<b>Hydantoïne</b>										
<b>phénytoïne</b>	~ 100	~ 90	20-60 6-24 non linéaire <sup>a</sup>	252	4-5 (min. 3 max. 12)	~ 5 1 <sup>c</sup>	0.5-0.8	∅	non	<sup>a</sup> inactivation canaux Na <sup>+</sup>
<b>Succinimides</b>										
<b>ethosuximide</b>	100	0 non significatif <sup>a</sup>	48-60 40-50 <sup>a</sup>	141	1-4 3 <sup>a</sup>	19 25 <sup>a</sup>	0.7	R : 0.002 T : 0.011-0.013 <sup>c</sup>	non principal métabolite : non <sup>a</sup>	<sup>a</sup> inhibition canaux Ca <sup>+2</sup> type T
<b>mésuximide</b>	~ 100	faible	1.4-2.6 métabolite actif : 28-38	203	0.5-1	<1 <sup>c</sup>	∅	∅	oui	<sup>c</sup> inhibition canaux Ca <sup>+2</sup> type T
<b>Benzodiazépines</b>										
<b>clonazépam</b>	90	82-86	30-40 23 <sup>a</sup>	315	1-4	<2 <1 <sup>a</sup>	3	T : 0.05	non	<sup>a</sup> potentialisation GABA
<b>clobazam</b>	90	80-90	36 métabolite : 79	300	0.5-4 1-4 <sup>a</sup>	<1	1	T : 0.035 <sup>c</sup>	oui	<sup>a</sup> potentialisation GABA

Carboxamides										
<b>carbamazépine</b>	100	70-80	16-24	236	12 (cpr oral) 4-8, max. 24 <sup>a</sup>	2 3 <sup>c</sup>	0.8 -1.9	T : 0.92 ±0.32 - 1.54 ±0.39 l/kg/j <sup>c</sup>	oui <sup>a</sup>	<sup>a</sup> inactivation canaux Na <sup>+</sup>
<b>oxcarbazépine</b>	95	40	1.3-2.3 MHD : 9.3±1.8 8-15 <sup>b</sup>	252	6	<1	MHD : 49	O : 0.034-0.043 <sub>b</sub>	oui (MHD)	<sup>a</sup> blocage canaux Na <sup>+</sup>
<b>rufinamide</b>	≤85(diminue à haute dose) <sup>b</sup>	34 (in vitro) 30 <sup>b</sup>	6-10 8-12 <sup>b</sup>	238	6	2 <sup>c</sup>	non linéaire, dose-dépendant <sup>c</sup>	O : 0.05-0.77 <sup>b</sup>	non <sup>c</sup>	<sup>a</sup> inactivation canaux Na <sup>+</sup>
Dérivés d'acides gras										
<b>valproate</b>	100	85-94	20-30 chez le nouveau-né. 5-20 chez l'adulte 15 <sup>a</sup>	144	1-4 <sup>a</sup>	<5 <sup>a</sup> <3 <sup>c</sup>	0.2 <sup>a</sup>	T : 0.008 <sup>c</sup>	oui et non <sup>a</sup>	<sup>a</sup> inactivation canaux Na <sup>+</sup> , Ca <sup>+2</sup> type T, potentialisation GABA
<b>vigabatrine</b>	50-90 <sup>b</sup>	0	5-8	129	1.6± 0.74	~ 60-80	1.18± 0.21	O : 0.11-0.13 <sup>b</sup> T nourrisson : 2.4 ± 0.8 l/h <sup>c</sup>	non	<sup>a</sup> analogue GABA, inhibiteur GABA transaminase
Carbamates										
<b>felbamate</b>	~ 100 <sup>b</sup>	22-25 30 <sup>b</sup>	15-23	238	2-6	40-50 <sup>c</sup>	0.7-0.85 <sup>c</sup>	O : 0.02-0.05 <sup>b</sup>	non <sup>c</sup>	<sup>a</sup> potentialisation GABA, inhibition NMDA
Saccharoses										
<b>topiramate</b>	almost complete <sup>b</sup>	13-17	21 20-30 <sup>b</sup>	339	2 <sup>c</sup>	70 <sup>c</sup>	0-55-0.8	T : 0.02-0.025 O : 0.012-0.025 <sub>b</sub>	oui (faible) et non	<sup>a</sup> inactivation canaux Na <sup>+</sup> , activation canaux K <sup>+</sup> , potentialisation GABA, inhibition AMPA
Pyrrolidines										
<b>lacosamide</b>	100	<15	13	250	0.5-4	~ 40	0.6	O : 0.024-0.034 <sub>b</sub>	non <sup>c</sup>	<sup>a</sup> inactivation canaux Na <sup>+</sup>
<b>lévétiracétam</b>	100	<10 0 <sup>a</sup>	7.2	170	1.3	65 <sup>a</sup>	0-5-0.7	T : 1*10 <sup>-5</sup> ml/min/kg O : 0.025-0.04 <sup>b</sup>	non	<sup>a</sup> modulation SV2A
Analogues GABA										
<b>gabapentine</b>	34-59	0	5-7	171	2-3	∅	57.7	O : 0.11-0.2 <sup>b</sup> T : 0.16 <sup>c</sup>	non	<sup>a</sup> agoniste GABA, blocage canaux Ca <sup>+2</sup>

<b>prégabaline</b>	≥90	0	6.3	159	~1	~98	0.56	R : 0.057-0.068 <sup>c</sup> O: 0.035-0.064 <sub>b</sub>	non	<sup>a</sup> agoniste GABA, blocage canaux Ca <sup>+2</sup>
<b>Phényltriazines</b>										
<b>lamotrigine</b>	98	55	24-35 15-30 <sup>b</sup>	256	2.5	~10	0.92-1.22	T : 7.3*10 <sup>-6c</sup> O: 0.02-0.05 <sup>b</sup>	non <sup>c</sup>	<sup>a</sup> inactivation canaux Na <sup>+</sup>
<b>Sulfamidés</b>										
<b>sultiame</b>	inconnu	29	2-16	290	1-5	30-60	∅	∅	non	∅
<b>zonisamide</b>	100	40-50	~60	212	2-5	15-30	1.1-1.7	T : 0.01 R : 0.014 O: 0.012-0.025 <sub>b</sub>	non	<sup>a</sup> inhibition canaux Na <sup>+</sup> , Ca <sup>+2</sup> type T
<b>Bipyridines</b>										
<b>perampanel</b>	~ 100	95 in vitro	105 60-130 <sup>b</sup>	349	oral : 0.5-2.5 <sup>e</sup>	∅	12ml/min <sup>e</sup>	T : 0.009-0.01 O: 0.007-0.01 <sup>b</sup> cl : 0.01 <sup>c</sup>	∅	<sup>c</sup> inhibition non compétitive du récepteur AMPA
<b>Anillines</b>										
<b>rétigabine</b>	~ 60	80	6-10	303	0.5-2	36	IV :2-3	Iv, T. : 0.4-0.6 O: 0.34-0.85 <sup>b</sup> cl t : 0.58-0.76 <sup>c</sup>	oui oui et non <sup>c</sup>	<sup>c</sup> activation canaux potassique

### Informations provenant de Swissmedicinfo.

**a** Informations provenant de Goodman et Gilman 12<sup>ème</sup> édition chapitre 21 p.590-604

**b** Informations provenant de Italiano D, Perucca E. Clinical Pharmacokinetics of New-Generation Antiepileptic Drugs at the Extremes of Age: An Update. Clinical Pharmacokinetics. août 2013;52(8):627-45

**c** Informations tirées de PubChem

**d** Information issue de Micromedex : Wilensky AJ, Friel PN, Levy RH, et al : Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 1982; 23:87-92. : Nelson E. Powell JR, Conrad K, et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. J Clin Pharmacol 1982 ; 22:141-148.

**e** Informations issues de Micromedex : Product Information : FYCOMPA(TM) oral tablets, perampanel oral tablets. Eisai Inc (per Manufacturer). Woodcliff Lake, NJ, 2012.

**R** = clairance rénale **T** = clairance totale **O** = clairance orale **MHD** = Monohydroxy derivative (10,11-dihydro-10-hydroxy-carbazépine) **GABA** = Acide γ-aminobutyrique  
**AMPA** = α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate **SV2A** = Synaptic Vesicle Protein 2A **NMDA** = acide N-méthyl-D-aspartique ∅ = pas d'informations

**Tableau 2 : Informations provenant du RCP issu de Swissmedinfo des vingt-trois antiépileptiques**

	Rubrique RCP	Contre-Indication	Grossesse et Allaitement								Données précliniques
	Préparation originale	Contre-indication	Contre-indication claire mentionnée	Informations précises sur l'excrétion dans le lait / exposition chez l'allaité			Mention précise de données humaines	Nombre nourrissons observés mentionnés	Recommandation du fabricant	Effets indésirables possibles mentionnés chez l'allaité	Mention de données précliniques concernant l'allaitement
				Milk/plasma ratio	Dose / poids corporel	Concentration plasmatique chez le nouveau-né					
<b>Barbituriques</b>											
<b>phénobarbital</b>	Aphénylbarbite	non	non	40% de la CM	∅	∅	oui	∅	3	oui	∅
<b>primidone</b>	Mysoline®	non	non	~75% de la CM	∅	∅	oui	∅	3	oui	∅
<b>Hydantoïne</b>											
<b>phénytoïne</b>	Phenhydan®	non	non	∅	∅	∅	non	∅	2	oui	∅
<b>Succinimides</b>											
<b>ethosuximide</b>	Petinimid®	non	oui	concentration semblable à celle de la CM	∅	∅	non	∅	5	∅	∅
<b>mésuximide</b>	Petinutin®	non	oui	∅	∅	∅	non	∅	5	∅	∅
<b>Benzodiazépines</b>											
<b>clonazépam</b>	Rivotril®	non	oui	∅	∅	∅	non	∅	5	∅	∅
<b>clobazam</b>	Urbanyl®	oui	oui	∅	∅	∅	non	∅	5	∅	∅
<b>Carboxamides</b>											
<b>carbamazépine</b>	Tégrétol®	non	non	entre 25 et 60% de la CM	∅	∅	oui	∅	2	oui	oui
<b>oxcarbazépine</b>	Trileptal®	non	oui	∅	∅	∅	non	∅	3	∅	∅
<b>rufinamide</b>	Inovelon®	non	non	∅	∅	∅	∅	∅	4	∅	∅

Dérivés d'acides gras											
<b>acide valproïque</b>	Dépakine®	non	non	1 à 10 % du taux sérique maternel	∅	∅	oui	∅	4	∅	∅
<b>vigabatrine</b>	Sabril®	non	non	∅	∅	∅	non	∅	4	∅	∅
Carbamates											
<b>felbamate</b>	Taloxa®	non	non	∅	∅	∅	oui (1 cas)	∅	5	oui, (dépression médullaire)	oui
Saccharoses											
<b>topiramate</b>	Topamax®	non	non	∅	∅	∅	oui (quelques cas)	∅	3	∅	∅*
Pyrrolidines											
<b>lacosamide</b>	Vimpat®	non	non	∅	∅	∅	∅	∅	3	∅	∅*
<b>lévétiracétam</b>	Keppra®	non	non	∅	∅	∅	non	∅	4	∅	∅
Analogues GABA											
<b>gabapentine</b>	Neurontin®	non	non	∅	∅	∅	non	∅	5	∅	∅
<b>prégabaline</b>	Lyrica®	non	non	76% de la CM **	∅	0.31 mg/kg/j **	oui**	∅	4	∅	∅
Saccharoses											
<b>lamotrigine</b>	Lamictal®	non	non	∅	∅	~50% de la CM	oui	∅	3	non	∅

Sulfamidés											
<b>sultiame</b>	Ospolot®	oui	oui	∅	∅	∅	∅	∅	5	∅	∅
<b>zonisamide</b>	Zonegran®	non	oui	concentration similaire à celle du plasma	∅	∅	non	∅	5	∅	∅
Bipyridines											
<b>perampanel</b>	Fycompa®	non	oui	∅	∅	∅	∅	∅	3	∅	oui
Anillines											
<b>rétigabine</b>	Trobalt®	non	non	∅	∅	∅	∅	∅	3	∅	∅*

∅Information manquante \*Mention dans Grossesse et Allaitement de Données précliniques \*\*Mention dans pharmacocinétique, **CM** : concentration maternelle

**Tableau 3 : Résumé des 75 articles concernant le passage des antiépileptiques dans le lait maternel**

	Cas observés (n)	Dose maternelle (mg/j)	Ratio Milk/plasma (Moyenne)	Dose à l'enfant rapportée au poids corporel	Concentration sanguine chez l'enfant	Effets indésirables mentionnés	Conclusion sur allaitement	Etude
<b>Barbituriques</b>								
<b>PHENOBARBITAL</b>	1	90	⊙	⊙	J 6 (µg/ml): pré PB dose : 12.06, 2h post-dose : 28.34 J19 (µg/ml): pré PB dose : 15.36, 2h post-dose : 54.71	à J1, le bébé présente une absence de succion et une léthargie en augmentation dès le J3	à J19, taux toxiques ont été atteint chez l'enfant, suggère une accumulation du médicament, recommandation de surveillance des concentrations de PB et surveillance de symptômes de sevrage pendant au moins 2-6 semaines chez des enfants exposés pendant la grossesse.	Pote 2004 (case report) [20]
<b>PHENOBARBITAL</b>	24	⊙	~0.3	⊙	<10 µg/ml par mg/kg	⊙	concentration de PB plus élevée lors de poly-thérapie (comparé à une monothérapie)	Gomita 1995 (prospective) [21]
<b>PRIMIDONE + PHENOBARBITAL</b>	35	⊙	PM : 0.72± 0.2 (n=7), PB : 0.64±0.21 (n=6)	⊙	PM : 2.5 et 0.7 µg/ml (n=2) PB : entre 2.0-13 µg/ml (n=6)	symptômes de sevrages chez les enfants non allaités, et chez (n=7) sédation	encouragement allaitement pour éviter symptômes de sevrage, avec monitoring des concentrations des AE	Kuhnz 1988 (prospective) [22]
<b>PRIMIDONE (métabolite : phénobarbital)</b>	14	(n=4) 5.8 à 8.5 mg/kg/j	0.72 ±0.15 range : 0.4 -0.86 (0.41±0.16 range : 0.32-0.6) (n=4)	⊙	⊙	hypotonie/succion insuffisante pendant 5 jours au post-partum (n=6) sevrage (n=2/6)	⊙	Nau 1980 (prospective) [23]
<b>PRIMIDONE/PB + LEV</b>	1	<u>PRM</u> : 187.5 <u>LEV</u> : 3000	⊙	⊙	⊙	syndrome de sevrage (crises épileptiques) du nouveau-né à J3 car pas d'allaitement (déconseillé à la base) puis allaitement encouragé, et plus eu de symptômes de sevrage, développement normal à 6 mois	conseil d'allaiter par crainte de syndrome de sevrage si plus de 2 AE utilisé, mais avec précaution	Rauchenzauner 2011 (case report) [24]

Hydantoïnes								
PHENYTOÏNE	5	100-300	range 0.13-0.52 moyenne : 0.289± 0.113	⊖	⊖	chez (n=1) : sommeil continu	faire monitoring de la concentration de phénytoïne pour éviter effets indésirables chez le nourrisson	Shimoyama 1998 (prospective) [25]
PHENYTOÏNE	1	300-400	⊖	⊖	⊖	aucun observé	L'allaitement augmente la clairance de la PH	Puckett 1982 (case report) [26]
PHENYTOÏNE	6	200-400	0.13± 0.05 range : 0.06-0.18	RID <5% de la dose	0.72 et 0.46 µmol/l (n=2)	aucun observé	selon les autres études et la leur pas d'argument contre allaitement avec prise de PH	Steen 1982 (prospective) [27]
PHENYTOÏNE	1	400	⊖	⊖	⊖	J4 : sédation, cyanose J5 : choc hémorragique (méthémoglobinémie)	Taux de PH non obetenu, mais toutes les autres causes de méthémoglobinémie ont été éliminées : la cause la plus probable est la PH	Finch 1954 (case report) [28]
Succinimides								
ETHOSUXIMIDE	1	500	moyenne : 0.8± 0.06 colostrum : 1.03	⊖	range : 155-209 µM	aucun effet secondaire rapporté malgré un allaitement exclusif	avec nos résultats, nous concluons à un allaitement sans danger pour le nourrisson, mais nécessaire d'avoir plus de données. Il faudrait contrôler la concentration de l'AE chez l'enfant	Rane 1981 (case report) [29]
ETHOSUXIMIDE	13	?	(n=12) 0.86±0.08	⊖	range : 15-40 µg/ml	(n=4) enfant avec peu de succion (n=5) symptômes de sevrage. 6 des 7 enfants affectés, la mère prenait d'autre AE (PB, PM), sédation peut être du à cause de ces derniers.	impossible de dire si cet AE est sûr car uniquement 2 mères avaient une monothérapie d'ethosuximide	Kuhnz 1984 (prospective) [30]
ETHOSUXIMIDE	2	(n=2) 750 ; 1000	⊖	⊖	(n=1) 120 µmol/l	⊖	ethosuximide qui n'est pas lié aux protéines sériques diffuse dans le LM	Tomson 1994 (prospective) [31]

<b>ETHOSUXIMIDE</b>	1	1000	0.94±0.06	TID : 12.8 à 34.8 mg (3.6 à 11.0 mg/kg)	⊙	⊙	si le métabolisme de l'ethosuximide de l'enfant est dans les limites de la normal, les concentrations ne devraient pas avoir d'effet indésirable	Koup 1978 (prospective) [32]
<b>ETHOSUXIMIDE</b>	4	250-500	<u>colostrum</u> 0.79-1.3. <u>lait mature :</u> ~1.0	⊙	entre 24 et 63% de la concentration maternelle. 75% de la concentration maternelle (n=1)	aucun observé	de relative hautes concentrations se retrouvent dans le LM. Les données n'indiquent pas de dangerosité pour les nourrissons, mais d'autres études doivent être faites.	Soderman 1986 (prospective) [33]
<b>Benzodiazépines</b>								
<b>CLONAZEPAM</b>	11	0.25-2	⊙	⊙	métabolite range : <0.5 - 2 ng/ml	aucun observé	le clonazepam semble sûr concernant l'allaitement	Birnbaum 1999 (série de cas) [34]
<b>CLONAZEPAM + (PHENYTOÏNE)</b>	1	2 (2x200)	⊙	RID : 2.5% (4.5%)	4.7µg/l (<1.3 mg/l à J2, indéteçtable à J3-4)	⊙	recommandation d'avoir d'autres études afin de savoir si le nourrisson souffre de l'ingestion de clonazepam via le LM sur une durée prolongée	Södermann 1988 (prospective) [35]
<b>CLONAZEPAM</b>	1	⊙	~0.3	⊙	à 12h de vie : 4.4 ng/ml à 120h de vie : 2.9 ng/ml à J14 : 1ng/ml	présente à 12h de vie des apnées et hypotonie. A 72h, début allaitement. à 120h de vie, tonus et respiration normale. Puis plus aucun événement, avec allaitement continu	les enfants allaités devraient avoir un monitoring des taux sériques.	Fischer 1985 (case report) [36]
<b>Carboxamides</b>								
<b>CARBAMAZEPINE</b>	1	500	⊙	⊙	0.7 µg/ml (15% de concentration maternelle)	aucun rapporté (fonction normale) hépatique	peu de données sur l'allaitement, prudence requise avec un monitoring	Wisner 1998 (case report) [37]

CARBAMAZEPINE	1	400	⊖	⊖	0.5 mg/l	entre la 3-7 <sup>ème</sup> semaine de vie, nourrisson présente une choléstatice transitoire avec selles blanches et élévations des enzymes hépatiques	difficile de dire si la CBP responsable de cet effet indésirable, car non mentionné dans l'information du produit de Novartis.	Frey 2002 (case report) [38]
CARBAMAZEPINE	1	600	⊖	⊖	<0.5 ng/l	à 3 semaines de vie, épisode d'hypotonie, à 4 mois, plusieurs épisodes hypotonie et d'absence, à 5,5 mois, 1 épisode de cyanose périphérique ; pas d'autres symptômes neurologique à 1 an. (trithérapie fluoxétine-CBZ, buspirone)	CBZ quasiment pas excrété dans le LM.	Brent 1998 (case report) [39]
CARBAMAZEPINE	1	400	⊖	⊖	J2 : 1.8 µg/ml	dès J1, ictère, puis dès J5 dysfonction hépatique transitoire, avec hyperbillirubinémie et élévation γGT	nourrisson souffre de maladie hémolytique ABO	Merlob 1992 (case report) [40]
CARBAMAZEPINE	12	(n=4) 10.95 ± 7.99	(n=11), CBZ :0.39±0.22 (n=6) CBZE :0.49±0.28	⊖	atteignait ~ 1.0 µg/ml pendant l'allaitement, (n=1) où une concentration maximale de 4.7 µg/ml	chez (n=8) complications symptômes de sédation ou de sevrage. chez (n=1) hospitalisation car peu de succion et chez (n=1) hospitalisé à 4 semaines de vie pour prise de poids insuffisante, peu de succion et vomissements	⊖	Kuhn 1983 (prospective) [41]
CARBAMAZEPINE	15	(n=16) 13.8 ± 5.2 mg/kg/j	(n=4) 1.6 à 1.8	TID : ~0.8-1.5 µg/ml	⊖	1 sur 15 a épisode de faiblesse de succion parmi patiente (n=13) sous monothérapie	aucune raison d'interdire l'allaitement en vue des résultats de l'étude.	Froescher 1984 (prospective) [42]

<b>CARBAMAZEPINE</b>	1	3x 200	⊖	⊖	⊖	à 3 semaines de vie, développement ictère avec perturbations des tests hépatiques	première description du phénomène chez nouveau-né, à anticiper pour le futur	Frey 1990 (case report) [43]
<b>CARBAMAZEPINE</b>	7	250-800	<b>CBZ</b> : 0.64±0.2, range 0.25-1.2 <b>CBZE</b> : 0.79±0.3, range 0.27-1.7 (n=7)	<u>TID</u> : <b>CBZ</b> : 0.37-0.87mg/kg, <b>CBZE</b> : 0.062-0.212 mg/kg	⊖	⊖	de telles doses ingérées probablement non significatives, car dose infra-thérapeutiques. Malgré cela nécessité de monitoring afin d'éviter les overdose de CBZ.	Shimoyama 2000 (prospective) [44]
<b>CARBAMAZEPINE (+primidone)</b>	1	1000 (625)	⊖	<u>TID</u> : 0.5mg/kg ou 2mg/j ( <u>TID</u> :9mg/l ou 2 mg/kg)	⊖	⊖	enfants allaités reçoivent doses insignifiantes via LM	Nibiyel 1979 (case report) [45]
<b>CARBAMAZEPINE</b>	3	5.8 à 7.3 mg/kg/j	<b>CBZ</b> :0.6±0.08 <b>CBZE</b> :1.05±0.45	<u>TID</u> : 0.7 mg	<b>CBZ</b> : 0.5-3.2 µg/ml <b>CBZE</b> : 0.0-1.1µg/ml	⊖	dose reçue via LM est faible, nécessité d'avoir plus d'études	Pynnonen 1977 (prospective) [46]
<b>CARBAMAZEPINE</b>	1	8 mg/kg/j	~0.6	⊖	à J30 7.5 µmol/l	aucun observé	⊖	Pynnonen 1975 (case report) [47]
<b>CARBAMAZEPINE</b>	54	⊖	0.00-1.4 (CBZE : 0.0-2.75)	⊖	0.00 -2.6 mg/l (CBZE : 0.0-0.6 mg/l)	⊖	grande variabilité inter-individuelle du métabolisme. Combinaison avec inducteur enzymatique augmente concentration. Haute concentration augmentent les effets secondaires potentiels	Kacirova 2011 (prospective) [48]
<b>OXCARBAZEPINE</b>	1	600	J8-23 PP : <b>OXC</b> : 9% et 5%, <b>10-OH-CB</b> : 0.77% et 0.92%	<u>RID</u> : J8-23 PP: <b>OXC</b> : 1.5-1.7 %	J8-23 PP <b>OXC</b> : 0.1 µg/ml et<0.1 µg/ml, <b>10-OH-CB</b> : <0.1 µg/ml et 0.2 µg/ml	aucun observé, aucun retard de développement (observation sur 5 ans)	concentrations chez l'enfant basses mais accumulation reste possible suivant la maturité de la fonction hépatique. Preuve que <b>OXC</b> semble sûr pour l'allaitement, mais précaution requise.	Lutz 2007 (case report) [49]
<b>OXCARBAZEPINE</b>	1	300	0.5	<u>TID</u> : 0.2 ( <b>10-OH-CB</b> ) - 0.08µg /ml( <b>OXC</b> )	⊖	⊖	⊖	Bülau 1988 (prospective) [50]

<b>OXCARBAZEPINE</b>	1	2x600	⊖	⊖	⊖	aucun observé	⊖	Gentile 2003 (case report) [51]
<b>OXCARBAZEPINE</b>	3	⊖	0.67 (range 0.65-0.68) (n=3)	⊖	2.7 et 3.2 µmol/l, ~5% de la concentration maternelle	aucun observé	transfert dans LM important, mais concentration chez l'enfant allaité peu élevée	Ohman 2009 (prospective) [52]
<b>Dérivés d'acides gras</b>								
<b>VALPROATE</b>	2	750 ; 500	⊖	⊖	4 µg/ml (6% de la concentration maternelle) et 1 µg/ml (1% de la concentration maternelle)	1 bébé présente une hyperbilirubinémie néonatale spontanément favorable. Sinon fonctions hépatiques et formule sanguines normales	peu de données sur l'allaitement, prudence requise avec un monitoring	Wisner 1998 (case report) [37]
<b>VALPROATE</b>	6	750-1000	⊖	⊖	range : 0.7 à 1.5 µg/ml (équivalent à 0.9 à 2.3 % de la dose maternelle)	aucun observé	ces données sont encourageantes, mais il en faut plus. La prescription de médicament durant l'allaitement doit toujours être évaluée en fonction des risques-bénéfices.	Piontek 2000 (prospective) [53]
<b>VALPROATE</b>	4	1200-1500	(5-10 % de la concentration sérique)	⊖	(n=1) 7.6 % de la concentration maternelle	aucun observé	excrétion négligeable et donc l'allaitement ne devrait pas être contre-indiqué	Philbert 1985 (prospective) [54]
<b>VALPROATE</b>	2	1000, 1400	(n=1) 0.02-0.03	⊖	⊖	aucun observé	les résultats montrent que l'allaitement avec le VPA est sûr	Tsuru 1988 (case report) [55]
<b>VALPROATE</b>	1	2x 600	⊖	⊖	⊖	à 3 mois de vie, nourrisson développe épisode de pétéchies avec hématomes mineurs et formules sanguines perturbées	1er cas connu à leur connaissance, probablement du à exposition au VPA via allaitement, tenir compte de cet effet indésirable pour le futur	Stahl 1997 (case report) [56]

						(thrombocytopénie et anémie) qui ont évolué favorablement après 1 mois d'arrêt de l'allaitement.		
VALPROATE	12	9.5-31 mg/kg/j	(n=6) 0.027±0.015	⊖	⊖	aucun observé	allaitement compatible avec le VPA, pas de risque	Nau 1981 (prospective) [57]
VALPROATE	16	(n=11) 14.5 à 32.7 mg/kg/j	(n=11) moyenne 0.051 ± 0.027 range : 0.013-0.096	⊖	<1 – 13.4µg/ml	⊖	VPA présent dans le LM à une très faible concentration (5% de la concentration maternelle), interdiction d'allaiter sous VPA semble injustifiée	Von Unruh 1984 (prospective) [58]
VALPROATE	13	⊖	(n=13) 0.025±0.01	⊖	concentration maximale pendant l'allaitement à 15% de la concentration maternelle	⊖	⊖	Nau 1984 (prospective) [59]
VIGABATRINE	2	2000	<1 (R énantiomère : <u>cas 1</u> : 0.14-0.62, <u>cas 2</u> : 0.87; S énantiomère : cas 1 : 0.042-0.22, cas 2 : 0.19)	RID : <u>cas 1</u> : R-énantiomère : 333 µg/kg/j, S-énantiomère : 108 µg /kg/j = 2 % et 0.6 % respectivement de la dose maternelle <u>cas 2</u> : R-énantiomère : 601 µg/kg/j, S-énantiomère : 160 µg/kg/j, soit 3.6% et 0.96% respect. de la dose maternelle	⊖	aucun observé	l'excrétion de la vigabatrine dans le LM est faible, donc la quantité ingurgitée aussi. Elle est au maximum à 4 % de la dose maternelle quotidienne ajustée au poids. Une telle dose n'a aucun effet sur l'enfant allaité	Tran 1998 (prospective) [60]

Saccharoses								
TOPIRAMATE	5	150-200	(n=3) :0.86 range : 0.67-1.1 à 2-3 semaines, (n = 1), 0.86 à 1mois, (n = 1), 0.69 à 1 et 3mois	RID : 3-23% de la dose journalière maternelle TID : 0.1-0.7 mg/kg/j	(n=2) indétectable, (n=3) J2 : 2.1 $\mu$ M en moyenne (range, 1.5-2.5 $\mu$ M), (n=3) 2-3 semaines post- partum : 1.4, 1.6 $\mu$ M, indétectable,10-20 % des concentrations maternelles	aucun effet indésirable observé	le passage du TPM dans le LM est important, mais la concentration sérique des allaités est basse. Risque minimal mais conseil de monitoring en attendant qu'il y ait plus de données.	Öhman 2002 (prospective) [61]
TOPIRAMATE	1	100	⊖	40% de la dose de la mère ajustée à son poids	⊖	à J40, nourrisson présente des diarrhées et perte de poids consécutives. Arrêt des diarrhées après stop allaitement.	1 <sup>er</sup> cas selon leur connaissance, probablement effets indésirables du topiramate	Westergren 2013 (case report) [62]
TOPIRAMATE	1	300	⊖	⊖	⊖	aucun observé à 8 mois de vie	nécessité d'avoir plus de données. Allaitement ne devrait être fait sous topiramate qu'avec balance risque/bénéfice	Gentile 2009 (case report) [63]
TOPIRAMATE	6	⊖	0.96 range : 0.67-1.2	⊖	(n=5) entre >0.9 $\mu$ mol/l et 2.8 $\mu$ mol/l (n=1) indétectable	aucun observé	l'allaitement semble être sûr sous LMT	Öhman 2007 (série de cas) ajout de cas a précédente étude [64]
Pyrrolidines								
LEVETIRACETAM	1	2250-3000	⊖	TID : 25-35 mg/j ou ~8mg/kg/j	⊖	⊖	nécessité d'avoir plus d'études sur le LVT dans le LM	Kohn 2016 (prospective) [87]
LEVETIRACETAM	1	⊖	3.09	x	après 96h d'arrêt d'allaitement : 6.6 $\mu$ M	après ajout de LVT, devient hypotone et tête moins	monitoring étroit des bébés allaités ou évitement. (autre AE : VPA et PH)	Kramer 2002 (prospective) [65]
LEVETIRACETAM	12	⊖	⊖	⊖	⊖	aucun observé	l'allaitement semble sûr, car la concentration de LVT est très inférieure aux concentrations sériques maternelles	Greenhill 2004 (prospective) [66]

<b>LEVETIRACETAM</b>	14	1000-3000	(n=11) 1.05 range 0.78-1.55	<u>RID</u> : 2.4 mg/kg/j équivalent à 7.9 % dose maternelle	concentration LEV après la tétée de 4 à 20 µmol /l, en moyenne 13 % de la concentration plasmatique maternelle	aucun observé	le transfert du LEV est significatif dans le LM mais des concentrations plasmatiques basses chez les nourrissons. L'élimination est plus lente chez le nouveau-né	Tomson 2007 (case series) [67]
<b>LEVETIRACETAM</b>	8	1500-3500	(n=7) 1.00 range 0.76-1.33	⊖	(n=6) <10-15µM	aucun observé	transfert étendu via LM mais très basses concentration de LEV dans sérum nouveau-nés observés (probable élimination rapide) femmes encouragées à allaier, le traitement au LEV n'est pas une exception	Johannessen 2005 (prospective) [68]
<b>LEVETIRACETAM</b>	18	1000 range : 500-3000	⊖	⊖	(n=1) 2.10 mg/l (dose maternelle à 3000)	(n=2)à J25, un bébé a été hospitalisé pour sédation, vomissements et perte de poids, évolution rapidement favorable après allaitement fractionné, un autre ne prenait pas suffisamment de poids (pas assez de LM) (les 2 mères avaient LVT + clobazam)	le LVT semble sûr pour l'allaitement, mais nécessité de monitoring, surtout si d'autre AE sont pris. Le LVT pourrait diminuer la production de LM (n=6)	Paret 2014 (prospective) [69]
<b>Analogues GABA</b>								
<b>GABAPENTINE</b>	6	600 -2100	en moyenne 1.0 range : 0.7-1.3	<u>RID</u> : 0.2-1.3 mg/kg/j, équivalent à 1.3- 3.8 % de la dose par rapport au poids reçue par la mère	(n=3) 1.3, 1.5, µM, non détectable. < 12% de la concentration plasmatique maternelle	aucun observé	le passage de la GBP est important dans le LM, mais la concentration chez les allaités représente <5% de la concentration dans le sang ombilical. L'étude démontre que l'allaitement sous GBP est sûr mais comme peu d'info, conseil de monitoring des effets indésirables en attendant plus d'informations	Öhman 2005 (prospective) [70]

<b>GABAPENTINE</b>	1	1800	0.86	dose absolue à l'enfant : 0.86 mg/kg/j RID : 2.34%	0.4 µg/ml (6% de la concentration maternelle)	aucun effet secondaire rapporté	en l'absence d'effets secondaires, la GPB peut être utilisée de façon sûre dans l'allaitement. Mais comme il y a peu de données, il faut toujours évaluer le risque et le bénéfice.	Kristensen 2006 (case report) [71]
<b>GABAPENTINE</b>	8	⊙	(n=8) 1.1 range : 0.54-2.0	⊙	en dessous de la limite de quantification (<4.0µmol/l)	aucun observé	en fonction de leur observation, allaitement avec gabapentine semble sûr	Öhman 2009 (prospective) supplément à autre étude. [72]
<b>PREGABALINE</b>	1	⊙	~1	⊙	2.7 µM, 8% de la concentration maternelle	aucun observé	le passage de la prégabaline dans le LM semble important, mais faible concentration chez l'allaité	Öhman 2011 (prospective) [73]
<b>PREGABALINE</b>	10	2x150	AUC : 0.76, range : 0.49-0.96 Cmax : 0.53, range : 0.34-0.76	TID : 0.31 mg/kg/j RID : 7% de la dose maternelle (range : 4.4-9.8)	⊙	⊙	dans cette étude l'allaitement est interdit pendant la dose jusqu'à 72 h après la dernière dose. La dose de prégabaline dans le LM est très faible	Lockwood 2016 (prospective) <sup>a</sup> [74]
<b>Phényltriazines</b>								
<b>LAMOTRIGINE</b>	4 paires mère-enfant	100 - 300	⊙	⊙	32,5% range 18-46% de la concentration maternelle sérique	chez (n=1) : à J2, difficulté au niveau de la têtée, à J12 hospitalisé pour jaunisse et déshydratation, hypotonie moyenne. Contrôle normal à 12 mois	compte tenu de l'existence d'un cas d'apnée décrit dans la littérature, un monitoring est justifié. La concentration moyenne de LTG chez les allaités est inférieure que celle dans le sang du cordon	Clark 2013 (prospective) [75]
<b>LAMOTRIGINE</b>	1	525-875	moyenne : 0.88 range 0.79-0.96	TID estimée à 1.15 mg/kg/j	Mesurée à l'admission à 4.87µg/ml	A J16, épisode bref d'apnée pendant le sommeil avec respiration irrégulière. 3h après cet épisode, pdt l'allaitement, nourrisson devient cyanosé, réanimation par la mère, hospitalisé	ne peuvent pas conclure de façon certaine que l'épisode apnéique soit du à la LTG, car la dose thérapeutique pédiatrique se situe à 1-5 µg/ml. Toutefois, la concentration maternelle entre J9-17 a plus que doublé : si la mère allaite, nécessité de monitorer les concentrations de	Nordmo 2009 (case report) [76]

						car ne répond qu'à la douleur. Pas de séquelles	la mère ou plutôt celles de l'enfant. La prudence est requise si la dose maternelle est élevée ou si présence d'effets indésirables chez le nouveau-né	
<b>LAMOTRIGINE</b>	4	250-900	moyenne : 0.59 range 0.35-0.86	⊖	entre 1.7-3.3µg/ml (valeur médiane 2.2µg /ml) correspondant à 26 % (range 18-39%) des concentrations plasmatiques maternelles	aucun observé	excrétion considérable dans le lait maternel dont la conséquence est l'élimination prolongée de la LTG dans le sérum du nouveau-né	Fotopoulou 2009 (prospective) [77]
<b>LAMOTRIGINE</b>	30 :25 avec échantillon de LM, 12 échantillons de sérum paires mère- enfant	50-800	(n=25) 41.3% en moyenne (95% CI : 33.0 à 49.6). atteint 26.5% (95% CI : 20.2 à 32.9) si concentration minimale LM et est 2.4x plus élevée à 63.1% (95% CI : 47.3 à 78.9) avec concentration maximale LM	(n=25) <u>TID</u> : 0.51 mg/kg/j (95% CI : 0.37 à 0.65) <u>RID</u> : 9.2 % (95% CI : 7.4 à 10.9)	(n = 12) 18.3 % des concentrations maternelles plasmatiques (95% CI : 9.5% à 27.0%)	(n = 7 / 8) thrombocytose moyenne	Observations rassurantes à part cette thrombocytose qui est bénigne. Exposition moindre via LM que via transfert placentaire. mais prudence requise.	Newport 2008 (prospective) [78]
<b>LAMOTRIGINE</b>	1	300	0.6	<u>RID</u> : 0.5 mg/kg/j	25 % de la concentration plasmatique maternelle	aucun observé	surveillance des effets indésirables chez l'allaité et si c'est le cas, le monitoring des taux sanguin de LTG est recommandé	Tomson 1997 (case report) [79]
<b>LAMOTRIGINE</b>	4	200-800	⊖	⊖	<0.1 à 2 µg/ml, 30% (range 20-43%) de la concentration maternelle	⊖	de hautes concentrations de LTG font suggérer des variabilités génétiques du métabolisme. Conseil de monitoring du nouveau-né et voir au cas par cas pour l'allaitement.	Liporace 2003 (prospective) [80]

LAMOTRIGINE	9	200-800	moyenne : 0.61 range 0.50-0.77	<u>RID:</u> ~0.2-1 mg/kg/j, correspond à 9% (range 2-20%) de la dose maternelle ajustée au poids	~30% (range 23- 50%) de la concentration maternelle	aucun observé	le passage du LTG dans le LM est assez important. Un monitoring est requis pour la surveillance d'effets secondaires. Importance d'avoir plus de données sur la pharmacocinétique	Ohman 2000 (prospective) [81]
LAMOTRIGINE	1	300	⊙	⊙	⊙	aucun observé	ce cas est un exemple de sûreté de la LTG qui s'ajoute aux autres	Gentile 2005 (case report) [82]
LAMOTRIGINE	6	400 range : 175-800	⊙	<u>RID :</u> 7.6 % (range : 5.4-9.9) dose absolue à l'enfant : 0.45 mg/kg/j range : 0.1-0.75	0.6 mg/l range : 0.3-0.9	aucun observé	le résultat est encourageant, mais chaque allaitement sous LTG doit être évalué selon risque/bénéfice individuel	Page Sharp 2006 (prospective) [83]
LAMOTRIGINE	1	3x100, à 6 semaines 2x100	0.562±0.108 range : 0.35-0.68	⊙	<0.2 à 2.79 µg/ml	aucun observé	la quantité de LMT dans le LM n'est pas négligeable, malgré l'absence d'effet indésirable observé. L'enfant devrait être allaité, mais nécessité d'observation étroite	Rambeck 1997 (prospective) [84]
LAMOTRIGINE	27	50 -500	(n=27) range : 0.46-0.54	⊙	45-55% de la concentration maternelle <0.1 à 12.7 mg/l	⊙	la LMT peut atteindre des concentrations avec un possible effet pharmacologique. Les enfants devraient être monitorés et les taux sériques être surveillés	Ivana 2007 (prospective) [85]
LAMOTRIGINE (VALPROATE)	1	⊙	range : 0.59-0.78 (concentration VPA indétectable dans le LM)	⊙	J4 : LMT : 12.7mg/l (VPA 13.5 mg/l) puis : LMT : 6.7-6.9 mg/l (VPA : indétectable)	⊙	le cas montre une interaction entre la LMT et le VPA. De grosses concentrations de LMT sont présentes chez l'allaité à cause des hautes doses de LMT maternelle. Nécessité de monitoring pour mesurer l'exposition.	Kacirova 2011 (case report) [86]
LAMOTRIGINE	6	330 range 150-500	⊙	<u>TID:</u> 3-7 mg/j ou 0.75- 1.75 mg/kg/j	⊙	⊙	la LMT est probablement compatible avec l'allaitement à des doses jusqu'à 500 mg/j	Kohn 2016 (prospective) [87]

<b>LAMOTRIGINE</b>	21	⊖	0.21-0.74	⊖	0.0 -3.8 mg/l	⊖	les effets secondaires seraient associés à de hautes concentrations de LMT	Kacirova 2011 (prospective) [88]
<b>LAMOTRIGINE</b>	300	200	0.8-0.9 (simulation)	<u>TID</u> : 2 mg/j	⊖	⊖	la LMT semble sûr pour allaitement	Cibert 2010 (prospective) [89]
<b>LAMOTRIGINE</b>	⊖	200	⊖	⊖	⊖	à 2 semaines de vie, perte d'appétit, irritabilité, hyperexcitabilité neuromotrice.	Apparition des symptômes 2 semaines post sevrage d'allaitement.	Popescu 2005 (case report) [90]
<b>Sulfamidés</b>								
<b>ZONISAMIDE</b>	2	300 ; 100	0.7 et 0.9	TID estimé à 2.7 mg/kg/j et 0.77 mg/kg/j RID estimé à 44% et 36 %	<0.5 µg /ml, le plus souvent non détectable.	aucun effet indésirable observé	ZNM doit être utilisé avec précaution chez les mères allaitantes, difficile d'avoir un allaitement sécurisé à cause de la pharmacocinétique du ZNM, mère ne doivent pas hésiter à allaiter surtout pendant la 1 <sup>ère</sup> semaine, mais après un allaitement partiel peut plutôt être recommandé.	Ando 2014 (case report) [91]
<b>ZONISAMIDE</b>	2	400	0.41-0.57	⊖	à J 24 : 3.9 mg/ml	aucun observé	concentration du ZNM varie selon sa fraction libre. Il semble possible d'allaiter en prenant le médicament s'il y a surveillance de symptômes et monitoring sanguin.	Kawada 2002 (case report) [92]
<b>ZONISAMIDE</b>	1	300	0.93 ± 0.09 range 0.81-1.03	⊖	⊖	aucun problème comportemental observé	résultat de l'étude montre que le ZNM est plus facilement transporté dans le LM que les autres antiépileptiques. Le M/P ratio a légèrement augmenté chaque jour. Nécessite d'autres études et la quantité de ZNM dans le lait devrait être calculé pour chaque patiente selon sa concentration plasmatique.	Shimoyama, 1999 (prospective) [93]

ZONISAMIDE	1	⊖	à J8 : 0.8	⊖	10.1µmol/l (~17% de la concentration maternelle)	aucun observé	transfert de ZNM important, nouveau-né l'élimine lentement.	Öhman 2011 (prospective) [94]
------------	---	---	---------------	---	--------------------------------------------------------	---------------	----------------------------------------------------------------	-------------------------------------

**PB** : phénobarbital, **PM** : primidone, **PH** : phénytoïne, **CBZ** : carbamazépine, **CBZE** : carbamazépine-10,11-époxyde, **OXC** : oxcarbazépine, **10-OH-CB** : 10-dihydroxy carbamazépine, **VPA**: acide valproïque/valproate, **TPM** : topiramate, **LEV** : levetiracetam, **GBP** : gabapentine, **LTG** = lamotrigine, **ZNM** : zonisamide, **TID** : Theoretical Infant Dose, **RID** : Relative Infant Dose, **LM** : Lait maternel,  
 ⊖ : pas de données,  
 a : auteurs travaillent chez Pfizer

## Références

- 20 Pote M, Kulkarni R, Agarwal M. Phenobarbital toxic levels in a nursing neonate. *Indian Pediatr.* 2004;41:963–964
- 21 Gomita Y, Furuno K, Araki Y, Yamatogi Y, Ohtahara S. Phenobarbital in sera of epileptic mothers and their infants. *Am J Ther.* 1995;2:968–971
- 22 Kuhn W, Koch S, Helge H, Nau H. Primidone and phenobarbital during lactation period in epileptic women: total and free drug serum levels in the nursed infants and their effects on neonatal behavior. *Dev Pharmacol Ther.* 1988; 11:147–154 (prospective)
- 23 Nau H, Rating D, Hauser I et al. Placental transfer and pharmacokinetics of primidone and its metabolites phenobarbital, PEMA, and hydroxyphenobarbital in neonates and infants of epileptic mothers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980;18:31-42
- 24 Rauchenzauner M, Kiechl-Kohlendorfer U, Rostasy K, Luef G. Old and new antiepileptic drugs during pregnancy and lactation - report of a case. *Epilepsy Behav.* 2011
- 25 Shimoyama R, Ohkubo T. Monitoring of phenytoin in human breast milk, maternal plasma and cord blood plasma by solid-phase extraction and liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 17: 863–9.

- 26 Puckett JB, Butler WM, McFarland JA. Phenytoin and lactation. *Arch Neurol.* 1982;39:457-8. Letter.
- 27 Steen B, Rane A, Lönnerholm G, Falk O, Elwin CE, Sjöqvist F. Phenytoin excretion in human breast milk and plasma levels in nursed infants. *Ther Drug Monit* 1982; 4: 331–4.
- 28 Finch E, Lorber J. Methaemoglobinaemia in the newborn probably due to phenytoin excreted in human milk. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1954; 61: 833–4.
- 29 Rane A, Tunell R. Ethosuximide in human milk and in plasma of a mother and her nursed infant. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 855–8.
- 30 Kuhnz W, Koch S, Jakob S, Hartmann A, Helge H, Nau H. Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placental transfer, serum concentrations in nursed infants and clinical status. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 671–7
- 31 Tomson T, Villén T. Ethosuximide enantiomers in pregnancy and lactation. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 621–3.
- 32 Koup J, Rose J, Cohen M. Ethosuximide pharmacokinetics in a pregnant patient and her newborn. *Epilepsia* 1977; 19: 535–9.
- 33 Soderman P, Rane A. Ethosuximide and nursing. *Acta Pharm* 1986; 59 (Suppl.): Abstract 513.
- 34 Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, Grush LR, Robertson LM, Stowe ZN. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: A case series. *Pediatrics* 1999; 104: e11
- 35 Soderman P, Matheson I. Clonazepam in breast milk. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 212–3.
- 36 Fisher JB, Edgren BE, Mammel MC et al. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. *Obstet Gynecol.* 1985;66 (3 Suppl):34S-5S.
- 37 Wisner KL, Perel JM. Serum levels of valproate and carbamazepine in breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:167-9

- 38 Frey B, Braegger CP, Ghelfi D. Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 644–7.
- 39 Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37: 41–4.
- 40 Merlob P, Mor N, Litwin A. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother.* 1992;26:1563-5.
- 41 Kuhnz W, Jager-Roman E, Rating D H et al. Carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide during pregnancy and postnatal period in epileptic mothers and their nursed infants and their effects on neonatal behavior. *Pediatr Pharmacol (New York)*. 1983;3:199-208
- 42 Froescher W, Eichelbaum M, Niesen M et al. Carbamazepine levels in breast milk. *Ther Drug Monit.* 1984;6:266-71.
- 43 Frey B, Schubiger G, Musy JP. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding. *Eur J Pediatr.* 1990;150:136-8.
- 44 Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Monitoring of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide in breast milk and plasma by high-performance liquid chromatography. *Ann Clin Biochem.* 2000;37 (Pt 2):210-5.
- 45 Niebyl JR, Blake DA, Freeman JM et al. Carbamazepine levels in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.*1979;53:139-40.
- 46 Pynnonen S, Kanto J, Sillanpaa M et al. Carbamazepine: placental transport, tissue concentrations in foetus and newborn, and level in milk. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1977;41:244-53
- 47 Pynnonen S, Sillanpaa M. Carbamazepine and mother's milk. *Lancet.* 1975;306:563.
- 48 Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Therapeutic monitoring of carbamazepine concentrations in breastfeeding mothers, maternal milk and nursed infants. *Ther Drug Monit.* 2011;33:503. Abstract.

- 49 Lutz UC, Wiatr G, Gaertner HJ, Bartels M. Oxcarbazepine treatment during breast-feeding: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:730-2.
- 50 Bulau P, Paar W, von Unruh G. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 311–3.
- 51 Gentile S. Oxcarbazepine in pregnancy and lactation. *Clin Drug Investig*. 2003;23:687. Letter.
- 52 Ohman I, Tomson T. Pharmacokinetics of oxcarbazepine in neonatal period and during lactation. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 4): 2–262
- 53 Piontek CM, Baab S, Peindl KS et al. Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:170-2.
- 54 Philbert A, Pedersen B, Dam M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breast milk. *Acta Neurol Scand*. 1985;72:460-3.
- 55 Tsuru N, Maeda T, Tsuruoka M. Three cases of delivery under sodium valproate-placental transfer, milk transfer and probable teratogenicity of sodium valproate. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1988;42:89-96.
- 56 Stahl MM, Neiderud J, Vinge E. Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr*. 1997;130:1001-3.
- 57 Nau H, Rating D, Koch S et al. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;219:768-77
- 58 von Unruh GE, Froescher W, Hoffmann F et al. Valproic acid in breast milk: how much is really there? *Ther Drug Monit*. 1984;6:272-6.
- 59 Nau H, Helge H, Luck W. Valproic acid in the perinatal period: decreased maternal serum protein binding results in fetal accumulation and neonatal displacement of the drug and metabolites. *J Pediatr*. 1984;104:627-34

- 60 Tran A, O'Mahoney T, Rey E et al. Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:409-11
- 61 Ohman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002; 43: 1157–60.
- 62 Westergren T, Hjelmeland K, Kristoffersen B et al. Probable topiramate-induced diarrhea in a 2-month-old breast-fed child - A case report. *Epilepsy Behav Case Report.* 2014;2:22-3.
- 63 Gentile S. Topiramate in pregnancy and breastfeeding. *Clin Drug Investig.* 2009;29:139-41
- 64 Ohman I, Luef G, Tomson T. Topiramate kinetics during lactation. *Epilepsia.* 2007;48 (Suppl 7):156-7. Abstract p417.
- 65 Kramer G, Hosli I, Glanzmann R et al. Levetiracetam accumulation in human breast milk. *Epilepsia.* 2002;43 (Suppl 7):105. Abstract.
- 66 Greenhill L, Betts T, Yarrow H et al. Breast milk levels of levetiracetam after delivery. *Epilepsia.* 2004;45 (suppl 7):230. Abstract.
- 67 Tomson T, Palm R, Kallen K et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia.* 2007
- 68 Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia.* 2005;46:775-7.
- 69 Paret N, Gouraud A, Bernard N et al. Long-term follow-up of infants exposed to levetiracetam during breastfeeding: Comparison to a control group. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 ;100:537-8. Abstract.
- 70 Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005; 46: 1621–4.

- 71 Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Gabapentin and breastfeeding: a case report. *J Hum Lact* 2006; 22: 426–8.
- 72 Ohman I, Tomson T. Gabapentin kinetics during delivery, in the neonatal period, and during lactation. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.): 108.
- 73 Ohman I, de Flon P, Tomson T. Pregabalin kinetics in the neonatal period, and during lactation. *Epilepsia* 2011; 52: 23–263.
- 74 Lockwood PA, Pauer L, Scavone JM et al. The pharmacokinetics of pregabalin in breast milk, plasma, and urine of healthy postpartum women. *J Hum Lact* . 2016.
- 75 Clark CT, Klein AM, Perel JM et al. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1240-7.
- 76 Nordmo E, Aronsen L, Wasland K et al. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1893-7.
- 77 Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res*. 2009;85:60-4.
- 78 Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics*. 2008
- 79 Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia*. 1997;38:1039-41.
- 80 Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav*. 2004;5:102-5.
- 81 Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000;41:709-13.
- 82 Gentile S. Lamotrigine in pregnancy and lactation. *Arch Women Ment Health*. 2005;8:57-8
- 83 Page-Sharp M, Kristensen JH, Hackett LP et al. Transfer of lamotrigine into breast milk. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1470-1. Letter

- 84 Rambeck B, Kurlmann G, Stodieck SRG et al. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51:481-4
- 85 Ivana K, Milan G, Blanka K, Hana B. Therapeutic monitoring of lamotrigine during delivery, in the neonatal period, and during lactation. *Ther Drug Monit.* 2007;29:477. Abstract 52
- 86 Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Drug interaction between lamotrigine and valproic acid used at delivery and during lactation - a case report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109:134.
- 87 Kohn E, Brandriss N, Soback S et al. Levetiracetam and lamotrigine excretion in breast milk. *Reprod Toxicol.* 2016;60:184
- 88 Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Serum levels of lamotrigine in breastfeeding mothers, maternal milk and nursed infants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109:134.
- 89 Cibert M, Gouraud A, Vial T, Tod M. A physiologically-based pharmacokinetic model to predict neonate exposure to drugs during breastfeeding: application to lamotrigine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24 (Suppl 1):51. Abstract 246
- 90 Popescu L, Marceanu M, Moleavin I. Withdrawal of lamotrigine caused by sudden weaning of a newborn: a case report. *Epilepsia.* 2005;46 (Suppl 6):407. Abstract p1351.
- 91 Ando H, Matsubara S A & al. Two nursing mothers treated with zonisamide: Should breast-feeding be avoided? *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:275-8.
- 92 Kawada K, Itoh S, Kusaka T et al. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain Develop.* 2002;24:95-7
- 93 Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Monitoring of zonisamide in human breast milk and maternal plasma by solid-phase extraction HPLC method. *Biomed Chromatogr.* 1999;13:370-2
- 94 Ohman I, Tomson T. Pharmacokinetics of zonisamide in neonatal period and during lactation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109 (Suppl 1):73. Abstract P55.