



Le coin du prescripteur



Anti-épileptiques

Environ 400.000 personnes en France sont traitées pour une épilepsie. Les hormones sexuelles ont un impact sur l'activité neurologique, et donc sur le risque d'épilepsie. En particulier, les variations du taux d'œstradiol ont un impact sur les synapses de l'hippocampe, et peuvent induire une hyperexcitabilité et faciliter la survenue de crises convulsives. Chez les femmes, le moment des règles et la période de la ménopause sont des moments où les variations sont particulièrement importantes, et sont associées à un type particulier d'épilepsie (épilepsie cataméniale). La plupart des épilepsies sont traitées médicalement : 80 % des patients sont stabilisés par une monothérapie. Les médicaments antiépileptiques les plus utilisés (phénobarbital, acide valproïque, benzodiazépines, carbamazépine et phénitoïne) agissent en diminuant l'excitabilité des membranes des neurones par interaction avec certains neuromédiateurs, certains récepteurs ou certains canaux ioniques.

Lorsqu'une femme épileptique est enceinte, on pourra envisager avec elle les diverses options possibles, allant de la suspension du traitement à la prise de suppléments d'acide folique. La grossesse peut induire une augmentation de la fréquence des crises, et être à l'origine de complications pendant l'accouchement. Les anti-épileptiques présentent un risque pour le fœtus. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée de certains d'entre eux ; pour d'autres, les données existantes consistent uniquement en quelques cas cliniques. Bien souvent toutefois, ces mères pourraient allaiter sans que cela pose un réel problème pour l'enfant.

Acide valproïque (Dépakine®)

C'est un anticonvulsivant couramment utilisé. Il passe peu dans le lait. Une étude (Pionteck) a évalué son taux chez 6 mères allaitantes et leurs enfants. Toutes les mères ont commencé le traitement après leur accouchement, et toutes étaient traitées régulièrement (9,5 à 31 mg/kg/jour). Le taux sérique maternel était compris entre 39,4 et 79 mg/l, soit dans les normes thérapeutiques. Le taux lacté était d'en moyenne 1,4 mg/l, avec un rapport lait/plasma d'en moyenne 0,027. Les taux sériques infantiles étaient compris entre 0,7 et 1,5 mg/l, ce qui correspondait à 0,9-2,3% des taux sériques maternels. Aucun enfant n'a présenté d'effet secondaire. Une étude chez 16 femmes a retrouvé un taux lacté de 0,4 à 3,9 mg/l (von Unruh).

Une étude (Alexander) faisait état d'un taux lacté de 5,1 mg/l avec des posologies allant jusqu'à 1600 mg/jour. Une autre étude (Dickinson) faisait état d'un taux lacté de 0,18 à 0,47 mg/l chez une femme qui en prenait 250 mg 2 fois par jour. Les auteurs concluaient que les enfants allaités par une mère traitée par acide valproïque sont exposés à des doses très faibles de produit actif. L'acide valproïque est considéré comme compatible avec l'allaitement. Il a cependant été rapporté un cas de purpura thrombocytopénique, avec anémie et réticulocytose, suite au traitement maternel par acide valproïque, qui s'est résolu après arrêt de l'allaitement (Stahl). L'enfant sera suivi à

la recherche d'une sédation, d'une succion faible, et d'effets secondaires hépatiques et sanguins.

Phénobarbital (Gardéнал®, Alepsal®, Aparoxal®) et primidone (Mysoline®)

La primidone est partiellement transformée dans l'organisme en phénobarbital. Une étude (Kuhn) a suivi 35 nourrissons dont la mère était traitée soit par phénobarbital, soit par primidone (en monothérapie, ou en combinaison avec un autre anti-épileptique). Le taux sérique de primidone chez 2 nourrissons allaités était respectivement de 2,5 et 0,7 mg/l. Pendant les premières semaines post-partum, le phénobarbital est peu absorbé au niveau du tractus digestif de l'enfant. En revanche, il est plus faiblement lié aux protéines plasmatiques chez le nourrisson, il a une demi-vie très longue, et un volume de distribution important. On estime que la dose reçue par l'enfant sera de 2 à 4 mg/jour, et que son taux sérique représentera 30 à 40% du taux sérique maternel.

Ces molécules sont les plus susceptibles d'induire un syndrome de sevrage chez l'enfant après la naissance (ou au moment du sevrage). De ce point de vue, l'allaitement est considéré comme un bon moyen d'éviter ou de minimiser ce problème. Ils sont considérés comme compatibles avec l'allaitement. Ils doivent être prescrits à la posologie la plus basse possible, et l'enfant sera suivi régulièrement (sédation, succion faible, stagnation staturo-pondérale). Il est préférable de suivre régulièrement le taux sérique de la mère et de l'enfant. Il pourra être utile, dans certains cas (mise en route du traitement après la naissance, par exemple), de prendre la dose quotidienne en une seule prise le soir au coucher, l'enfant recevant du lait industriel pendant la nuit.

Benzodiazépines : diazépam (Diazépam Renaudin®, Valium inj®), clonazépam (Rivotril®), et clobazam (Urbanyl®)

Le diazépam est fortement lié aux protéines plasmatiques (98-99%), il a une demi-vie longue (32 à 47 heures en moyenne) et plusieurs métabolites actifs, le desméthyl-diazépam ayant une demi-vie très longue (risque d'accumulation dans le lait) ; c'est aussi l'une des molécules les plus étudiées, bien que les résultats des études soient variables. La posologie pédiatrique est de 0,1 à 1 mg/kg/jour. Une étude (Cole) effectuée chez 9 femmes allaitantes après la prise d'une dose unique (2,5 à 10 mg de diazépam) n'a pas retrouvé de diazépam dans le lait pendant toute la durée du suivi (jusqu'à 28 heures après la prise). Avec des doses plus élevées (30 à 80 mg/jour) et/ou une utilisation au long cours (1 mois et plus), l'enfant allaité reçoit entre 33 et 115% de la dose la plus basse préconisée en pédiatrie ; des auteurs ont fait état de léthargie, de stagnation staturo-pondérale, et de modifications de l'EEG chez l'enfant. La prise occasionnelle d'une faible dose de diazépam est sans danger

pour l'enfant allaité ; par contre, une dose importante est déconseillée. Un traitement au long cours pourra éventuellement être envisagé si la posologie est basse, à condition de suivre très régulièrement l'enfant, surtout en post-partum précoce.

Le clonazépam a une biodisponibilité élevée (jusqu'à 98%) ; sa demi-vie est de 18 à 45 heures. Une étude de Söderman sur son passage lacté faisait état d'un taux lacté de 11 à 13 µg/l, avec un rapport lait/plasma de 0,33. La mère était traitée pendant sa grossesse et a poursuivi le traitement pendant l'allaitement (la posologie n'est pas donnée) ; le taux sérique de clonazépam de l'enfant passait de 4,4 µg/l à la naissance à 1 µg/l à J14. Dans une étude de Birnbaum, parmi les 11 bébés allaités par une mère prenant du clonazépam, ce dernier était retrouvé dans le sang de 2 enfants, et n'était pas détectable chez les 9 autres enfants.

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion lactée du **clonazépam**. Il a une biodisponibilité élevée (87%) ; il est lié à 90% aux protéines plasmatiques ; sa demi-vie est longue (32 à 38 heures en moyenne), ainsi que celle de son métabolite actif.

Carbamazépine (Tégrétol®)

Son rapport lait/plasma va de 0,4 à 0,6 suivant les auteurs. Chez les enfants de mères traitées par carbamazépine, le taux sérique était inférieur à 1,5 mg/l (taux thérapeutique : 4 à 12 mg/l). Une étude a suivi les taux sériques et maternels de carbamazépine (mère traitée pour psychose maniaco-dépressive) ; 14 heures après la prise (8 mg/kg/jour), ces taux étaient respectivement de 4,7 mg/l chez la mère et de 0,7 mg/l chez l'enfant. Une étude de Niebyl et al estimait que l'enfant allaité par une mère prenant 1000 mg/jour de carbamazépine recevait quotidiennement 2 mg de carbamazépine par litre de lait maternel.

Une étude (Shimoyama) a évalué le taux de carbamazépine (CBZ) dans le sang et le lait de mères allaitantes, ainsi que celui de son métabolite actif, la carbamazépine 10,11-époxyde (CBZE) à l'aide d'une méthode d'extraction et de purification par chromatographie en phase solide puis liquide, d'une grande fiabilité. Les taux sérique et lacté moyens de CBZ étaient respectivement de 6,16 mg/l et 3,5 mg/l. Les taux sérique et lacté moyens de CBZE étaient respectivement de 1,85 mg/l et 1,28 mg/l. Le rapport moyen lait/plasma était de 0,64 pour la CBZ et de 0,79 pour la CBZE.

Un article de Frey et al rapporte un cas de cholestase hépatique, survenue chez un enfant entre 3 et 7 semaines post-partum, probablement induite par l'exposition à la carbamazépine pendant la grossesse et l'allaitement. Ce bébé dont la mère, épileptique, avait été traitée par carbamazépine seule pendant toute sa grossesse puis pendant l'allaitement, a présenté une asphyxie à la naissance, puis un dysfonctionnement hépatique transitoire pendant la première semaine de vie. Après disparition totale des troubles, il a présenté un épisode de cholestase hépatique, qui a duré environ 5 semaines. Divers examens ont été effectués, et les étiologies infectieuses et métaboliques ont été exclues, ainsi que la possibilité d'une atresie biliaire.

La carbamazépine peut avoir des effets secondaires hépatiques chez les enfants et les adultes. Dans la mesure où la carbamazépine traverse le placenta et passe dans le lait, il est possible que l'enfant d'une mère traitée par carbamazépine présente des troubles hépatiques. 2 cas de cholestase avaient déjà été rapportés suite à l'exposition à la carbamazépine pendant la grossesse et l'allaitement. Cette possibilité doit être connue, et le praticien doit y penser devant une cholestase chez l'enfant

d'une mère traitée par carbamazépine, afin d'éviter à l'enfant divers examens inutiles. On considère en général que la carbamazépine est compatible avec l'allaitement. On surveillera l'enfant à la recherche d'une sédation, d'une croissance faible, d'un trouble hépatique. Le taux sérique infantile de carbamazépine pourra être suivi.

Oxcarbazépine (Trileptal®)

Sa structure est proche de celle de la carbamazépine, mais son métabolisme est différent. Sa demi-vie est très courte (environ 2 heures), et elle est rapidement transformée en un dérivé hydroxylé actif dont la demi-vie est d'environ 10 heures. Une seule étude (Bulau) a évalué son transfert à l'enfant allaité, et elle est incomplète. La mère était déjà traitée pendant la grossesse (300 mg 3 fois par jour). Le taux sérique du dérivé actif a été suivi chez le nourrisson pendant les 5 premiers jours post-partum ; il était similaire au taux maternel à la naissance (7 mg/l), mais n'était plus que de 0,2 mg/l à J5 ; à ce moment, les taux sériques d'oxcarbazépine et de son métabolite actif ne représentaient plus que respectivement 12% et 7% du taux à J1. Le nourrisson n'a pas présenté d'effet secondaire.

Éthosuximide (Zarontin®)

Il n'est pas lié aux protéines plasmatiques, sa demi-vie est très longue, et il passe donc davantage dans le lait, avec un rapport lait/plasma d'environ 0,9. Il a été étudié chez 10 mères qui en recevaient 3,5 à 23,6 mg/kg/jour, et chez leurs 13 nourrissons (Kuhnz). A la naissance, le taux sérique était similaire chez les enfants et leurs mères, et le taux sérique des enfants allaités s'est maintenu entre 15 et 40 mg/l. 7 des 12 enfants allaités ont présenté des troubles tels que une sédation, une succion faible, une hyperexcitabilité ; le nourrisson qui n'était pas allaité a présenté un syndrome de sevrage sévère qui a perduré pendant 8 semaines.

L'enfant allaité reçoit une quantité significative d'éthosuximide, mais les effets secondaires liés au passage lacté du produit pourraient être préférables au syndrome de sevrage. Il est éventuellement utilisable pendant l'allaitement (même s'il est préférable de l'éviter), mais des précautions sont indispensables. La posologie sera aussi basse que possible, et l'enfant sera étroitement suivi (sédation, succion faible). Le taux sérique maternel d'éthosuximide est un bon indicateur du niveau d'exposition de l'enfant.

Felbamate (Taloxa®)

Il est bien absorbé par voie orale, il est faiblement lié aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie est d'environ 20 heures. Ses effets secondaires fréquents et sa toxicité hématologique et hépatique potentielle le font réserver aux épilepsies n'ayant pas répondu à d'autres traitements. On ignore tout de son passage lacté. Il est donc fortement déconseillé de l'utiliser pendant l'allaitement.

Gabapentine (Neurontin®)

Sa résorption orale est bonne. Elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques, et n'est pas biotransformée ; sa demi-vie plasmatique est de 5 à 9 heures. Il n'existe qu'un rapport préliminaire sur son passage lacté, non publié (Hale). Chez une mère qui en prenait 1800 mg/jour en 3 prises, 2, 4 et 8 heures après

l'une des prises quotidiennes le taux lacté était respectivement de 11,1, 11,3 et 11 mg/l. Chez une autre femme en prenant 2400 mg/jour, les taux lactés constatés étaient compris entre 7,2 et 9,8 mg/l. On pouvait estimer que l'enfant recevait 3,7 à 6,5% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Aucun effet secondaire n'a été constaté chez les enfants. La gabapentine semble utilisable pendant l'allaitement.

Lamotrigine (Lamictal®)

Elle est très bien absorbée par voie orale, est relativement peu liée aux protéines plasmatiques (55%), et sa demi-vie est de 25 à 30 heures. Une étude effectuée par le fabricant chez 5 femmes fait état d'un taux lacté représentant 40 à 45% du taux sérique maternel, et ne rapporte aucun effet secondaire chez les enfants allaités par ces femmes. Une étude de Tomson a suivi une mère entre 2 et 145 jours après la naissance. Le rapport lait/plasma moyen était de 0,562, et le taux sérique de l'enfant était environ le 1/3 du taux sérique maternel. L'enfant n'a présenté aucun effet secondaire. L'auteur recommandait un suivi régulier de l'enfant (troubles cutanés, vertiges, céphalées, sédation...), ainsi que des dosages du taux sérique infantile de lamotrigine.

Dans une autre étude (Rambeck), une femme prenant 300 mg/jour de lamotrigine pendant sa grossesse et le début de son allaitement, puis 200 mg à partir de 6 semaines post-partum, a été suivie. A J22, le taux lacté de lamotrigine était de 6,51 mg/l, et le taux sérique de l'enfant était de 2,25 mg/l, le taux sérique maternel étant de 9,61 mg/l. Le rapport lait/plasma le plus élevé constaté chez cette femme était de 0,56. Le développement de l'enfant a été parfaitement normal.

Une cohorte de 9 femmes enceintes traitées par lamotrigine a été suivie (Ohman). On a recherché le taux de lamotrigine dans leur plasma et leur lait, ainsi que dans le plasma de leurs 10 enfants ; les échantillons ont été prélevés à la naissance, à J1, J2, J3, puis 2 à 3 semaines après la naissance. A la naissance, le taux de lamotrigine était le même dans le plasma maternel et dans le sang du cordon, indiquant un passage libre de la lamotrigine vers le fœtus. Le taux sérique du nouveau-né était légèrement plus bas, et baissait progressivement après la naissance. A 72 heures post-partum, le taux sérique du nourrisson représentait en moyenne 75% du taux dans le sang du cordon. Le rapport moyen lait/plasma était de 0,61 au dernier prélèvement, et à ce moment le taux sérique de lamotrigine des enfants représentait environ 30% du taux sérique maternel. Ce dernier augmentait significativement après l'accouchement ; cette augmentation était de 170% entre le moment de l'accouchement et 2 semaines post-partum. On pouvait estimer que l'enfant recevait en moyenne 0,2 à 1 mg/kg/jour de lamotrigine.

Il se produit un important changement dans la pharmacocinétique de la lamotrigine en post-partum chez les femmes, qui correspond peut-être aux modifications métaboliques liées à la terminaison de la grossesse. La lamotrigine passe bien dans le lait. Dans la mesure où l'enfant élimine la lamotrigine plus lentement que l'adulte, son taux sérique peut devenir significatif. Toutefois, aucun effet secondaire n'a été constaté chez tous ces enfants, et la lamotrigine est considérée comme compatible avec l'allaitement.

Lévétiracétam (Keppra®)

Cet antiépileptique récent a une bonne biodisponibilité orale, et sa demi-vie est de 7 heures. Son excrétion lactée a été étudiée chez 8 mères allaitantes déjà traitées par lévétiracétam pendant leur grossesse (2 prises par jour), et leurs enfants. Le rapport moyen entre le taux dans le sang du cordon et le sang maternel, mesuré chez 4 femmes, était de 1,14 (0,97 à 1,45). Le rapport lait/plasma, mesuré chez 7 mères, était de 1 (0,76 à 1,33) à J3-J5. Ce rapport était similaire 2 semaines et 10 mois après l'accouchement chez les 5 mères chez qui il a été mesuré (0,85 à 1,38). Le taux sérique de lévétiracétam chez les enfants à J3-J5 était très bas (< 10-15 µM/l), et il l'est resté par la suite. Aucun effet secondaire chez l'enfant n'a été constaté qui puisse être relié à l'exposition pendant la grossesse et pendant l'allaitement. Les auteurs concluaient que le fœtus était exposé à des taux significatifs de lévétiracétam ; malgré la poursuite de l'exposition pendant l'allaitement, les enfants avaient des taux sériques très bas de lévétiracétam, ce qui permet de supposer que son élimination est rapide. Ce produit semble donc utilisable pendant l'allaitement.

Phénytoïne (Di-Hydan®, Dilantin®) et fosphénytoïne (Prodilantin®)

La fosphénytoïne est le précurseur de la phénytoïne ; après absorption, elle est très rapidement métabolisée en phénytoïne, qui est le produit actif. La phénytoïne est un acide faible, fortement lié aux protéines plasmatiques, qui passe peu dans le lait. Avec des posologies comprises entre 200 et 400 mg/jour, le rapport lait/plasma était de 0,18 à 1,68. D'autres études ont, elles aussi, fait état d'un passage faible, et le taux lacté le plus élevé jamais rapporté était de 2,9 mg/l. Souvent, la phénytoïne n'était pas détectable dans le sérum des enfants. L'enfant allaité sera suivi régulièrement : niveau d'éveil, qualité de succion, prise de poids. Un cas de méthémoglobinémie a été rapporté dans la littérature chez un enfant allaité par une mère traitée par phénytoïne, mais dans l'ensemble cette molécule semble ne pas poser de problème. Elle est considérée comme compatible avec l'allaitement, mais il est préférable de ne pas en prendre pendant les 2 premiers jours post-partum.

Prégabaline (Lyrica®)

Très proche de la gabapentine, elle est depuis peu considérée comme utilisable en tant que traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles. Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Il est donc préférable de l'éviter.

Tiagabine (Gabitril®)

C'est un inhibiteur sélectif du captage neuronal et glial de GABA. Sa résorption orale est complète. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (96%). Il n'existe aucune donnée sur son excrétion lactée. Son utilisation est donc déconseillée chez la mère allaitante.

Topiramate (Epitomax®)

Il est bien absorbé par voie orale, il est peu lié (15%) aux protéines plasmatiques. Sa demi vie est de 20 à 30 heures. Son excrétion lactée a été évaluée chez 5 femmes épileptiques traitées par topiramate pendant leur grossesse et leur allaitement

(Ohman). Des échantillons de sang ont été prélevés au moment de l'accouchement chez la mère et dans le sang du cordon, ainsi que chez l'enfant 24, 48 et 72 heures après l'accouchement. Par la suite, des échantillons de sang et de lait ont été donnés par la mère 2 semaines, 1 mois et 3 mois après l'accouchement. Des échantillons de sang ont été prélevés chez 3 enfants pendant l'allaitement. Le rapport sang du cordon / sang maternel à la naissance était proche de 1, ce qui permet de penser que le topiramate passe bien la barrière placentaire. Le rapport lait / plasma était en moyenne de 0,86 (0,67 à 1,1) à 2 semaines post-partum. Ce rapport était similaire à 1 et 3 mois post-partum (respectivement 0,86 et 0,69). 2 à 3 semaines après l'accouchement, le topiramate était détecté dans le sang de 2 des enfants allaités, à un taux très bas (1,3 à 1,9 µM/l), et il était indétectable dans le sang du 3^{ème} enfant chez qui il a été recherché.

Les auteurs concluaient que le topiramate traverse bien la barrière placentaire, et passe significativement dans le lait maternel. Toutefois, le taux de topiramate était très bas dans le sang des enfants, et aucun effet secondaire n'a été rapporté chez ces enfants. Il est considéré comme compatible avec l'allaitement, l'enfant étant régulièrement suivi.

Vigabatrin (Sabril®)

Il est bien absorbé par voie orale, son volume de distribution est important, et sa demi-vie est de 5 à 8 heures. Il n'est pas lié aux protéines plasmatiques. Il n'existe qu'une étude sur son transfert dans le lait maternel, sur 2 femmes, qui faisait état d'un passage lacté représentant 1% de la dose maternelle ajustée pour le poids. Il est utilisé chez les nourrissons pour le traitement des spasmes infantiles. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les enfants allaités par une mère traitée par vigabatrin. Il semble donc utilisable pendant l'allaitement. Cependant, c'est un inhibiteur sélectif irréversible de la GABA-transaminase (l'enzyme responsable du catabolisme du GABA), et on ignore quel pourra être son impact à long terme sur le cerveau d'un nourrisson. Il sera utilisé avec prudence, l'enfant étant régulièrement suivi.

En conclusion

Les anticonvulsivants peuvent le plus souvent être utilisés chez la mère allaitante. L'utilisation de la carbamazépine, du valproate ou de la phénytoïne est considérée comme compatible avec l'allaitement. L'éthosuximide, le phénobarbital et la primidone sont susceptibles d'avoir des effets secondaires chez l'enfant ; leur utilisation chez une femme allaitante nécessite obligatoirement un suivi régulier de l'enfant. La prise de diazépam par une mère allaitante a induit une sédation chez l'enfant ; l'utilisation ponctuelle de benzodiazépines est considérée comme compatible avec l'allaitement, mais en cas de traitement au long cours, l'enfant devra être suivi régulièrement, à la recherche d'une sédation et d'une succion peu efficace. Il existe très peu de données sur les anticonvulsivants les plus récents, et il est donc difficile de faire des recommandations fiables à leur sujet. Si on décide de les utiliser pendant l'allaitement, l'enfant devra être suivi très régulièrement à la recherche d'un quelconque effet secondaire.

Il faudra privilégier les monothérapies, veiller à prescrire à la mère la posologie la plus basse possible, et suivre régulièrement l'enfant. Un suivi des taux sérique et lacté chez la mère sera utile. Éviter les tétées au moment du pic lacté (quand il est connu) aidera à minimiser les risques éventuels pour l'enfant. Les effets secondaires éventuels les plus courants sont une

sédation et une succion faible induisant une stagnation staturo-pondérale. Dans certains cas, il pourra être préférable d'allaiter partiellement, afin d'abaisser la dose d'anti-épileptique reçue par l'enfant. Les inconvénients pour la santé de l'enfant liés à l'alimentation au lait industriel devront toujours être pris en compte dans l'analyse des avantages et des risques de la mise en route ou de la poursuite de l'allaitement.

Références - Bibliographie

- *Medications and Mothers' Milk*. T Hale. Ed Pharmasoft Medical Publishing, 2004.
- *Médicaments et allaitement*. B de Schuiteneer, B de Coninck. Centre anti-poison de Bruxelles, 1996. Ed Arnette Blackwell.
- *Drugs in pregnancy and lactation*. Briggs, Freeman, Yaffe. Ed Williams & Wilkins, Baltimore, 2005.
- *Breastfeeding and maternal medication*. UNICEF-OMS, 2002.
- *Current issues on epileptic women*. Pimentel J. *Curr Pharm Des* 2000 ; 6(8) : 865-72.
- *Antiepileptic drug use during breastfeeding*. Winkler SR. *J Hum Lact* 1999 ; 15 : 63-66.
- *Anticonvulsivant use during lactation*. Hagg S, Spigset O. *Drug Saf* 2000 ; 22(6) : 425-40.
- *Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother-infant pairs*. Piontek CM et al. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61(3) : 170-72.
- *Sodium valproate and pregnancy*. Alexander FW. *Arch Dis Child* 1979 ; 54(3) : 240-5.
- *Transmission of valproic acid (Depakene®) across the placenta : half-life of the drug in mother and baby*. Dickinson RG, et al. *J Pediatr* 1979 ; 94(5) : 832-5.
- *Valproic acid in breast milk : how much is really there ?* von Unruh GE et al. *Ther Drug Monit* 1984 ; 6(3) : 272-6.
- *Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid*. Stahl MM et al. *J Pediatr* 1997 ; 130(6) : 1001-3.
- *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*. Kuhnz W et al. *Dev Pharmacol Ther* 1988 ; 11(3) : 147-54.
- *Diazepam and active metabolite in breast milk and their transfer to the neonate*. Cole AP, Hailey DM. *Arch Dis Child* 1975 ; 50(9) : 741-2.
- *Clonazepam in breast milk*. Söderman P, Matheson I. *Eur J Pediatr* 1988 ; 147(2) : 212-3.
- *Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants : A case series*. Birnbaum CS et al. *Pediatrics* 1999 ; 104(1) : e11.
- *Carbamazepine levels in pregnancy and lactation*. Niebyl JR et al. *Obstet Gynecol* 1979 ; 53(1) : 139-40.
- *Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding*. B Frey et al. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36(4) : 644-47.
- *Monitoring of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide in breast milk and plasma by high-performance liquid chromatography*. R Shimoyama et al. *Ann Clin Biochem* 2000 ; 37(Pt2) : 210-15.
- *Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother*. Bulau P et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1988 ; 34(3) : 311-3.
- *Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placental transfer, serum concentrations in nursed infants and clinical status*. Kuhnz W et al. *Br J Clin Pharmacol* 1984 ; 18(5) : 671-7.
- *Personal communication*. Hale TW et al. 2002 (non publié).
- *Lamotrigine in pregnancy and lactation : a case report*. Tomson T et al. *Epilepsia* 1997 ; 38(9) : 1039-41.
- *Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child*. Rambeck B et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1997 ; 51(6) : 481-4.
- *Lamotrigine in pregnancy : pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation*. I Ohman et al. *Epilepsia* 2000 ; 41(6) : 709-13.
- *Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation*. SI Johannessen et al. *Epilepsia* 2005 ; 46(5) : 775-7.
- *Phenytoin excretion in human breast milk and plasma levels in nursed infants*. Steen B et al. *Ther Drug Monit* 1982 ; 4(4) : 331-4.
- *Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate : preliminary observations*. I Ohman et al. *Epilepsia* 2002 ; 43(10) : 1157-60.