Genève 41e année N° 1499 64 pages (1 – 64) 5 janvier 1983

Med 2s 1033
41 (1983) No 1499-1511

Médecine et Hygiène

JOURNAL SUISSE D'INFORMATIONS MÉDICALES
Réservé à la corporation médicale Paraît chaque semaine

Dr Léon WEBER-BAULER †
Premier rédacteur en chef (1943-1956)

Rédacteur en chef: Dr Pierre Rentchnick
Président du Conseil d'administration: Dr R. Joris
Directeur: J.-P. Balavoine

Farbe wechseln: rot

ACQUISITIONS THÉRAPEUTIQUES 1982

- Allergie
- Chirurgie
- Dermatologie
- Hématologie
- Hépatologie
- Hypertension
- Ophtalmologie
- Pneumologie
- Radiothérapie
- Rhumatologie
- Urologie

Le bilan de l'année médicale 1982

10. Jan. 1983
Z s K
UB Basel

SZ ISSN 0025 6749

Le problème des médicaments dans le lait

Méd. et Hyg.
41, 928-933, 1983

par B. Krauer (Genève)

Au cours de ces dernières années nous avons assisté à un regain de la popularité de l'allaitement auquel s'est associé le souci que le nourrisson pourrait ingérer des substances indésirables avec le lait maternel. En effet, la plupart des médicaments présents dans le sang maternel peuvent être retrouvés dans le lait et le nourrisson pourrait devenir la cible non visée de médicaments destinés à sa mère. Si certains médicaments peuvent provoquer des effets néfastes chez l'enfant allaité il importera de connaître les aspects quantitatifs de leur transfert dans le lait et de leur accessibilité à l'enfant. De multiples facteurs influencent le processus de diffusion par laquelle presque tous les médicaments passent dans le lait: certaines propriétés physicochimiques, les cours de concentrations plasmatiques chez la mère et la notion de compartiments du lait et du plasma dans lesquels s'équilibrent les médicaments sont les éléments clés qui permettront quelque prédiction quant à l'importance du passage des médicaments dans le lait. Une approximation des courbes plasmatiques résultant chez le nourrisson pourra être obtenue en fonction des courbes de concentrations dans le lait, du mode de l'allaitement et du profil pharmacocinétique de ces substances chez l'enfant.

L'allaitement semble résulter d'un accord subtil de la physiologie de la lactation et du nouveau-né, de la psychologie de la mère et d'éléments socio-économiques et culturels (*Vaucher*, 1981). Du point de vue physiologique le lait maternel offrant un équilibre idéal des composants nutritifs et immunologiques est l'unique aliment dont le nouveau-né sain aurait besoin pendant les premiers mois de sa vie extra-utérine. On estime que dans des conditions favorables plus de 95% des femmes pourraient nourrir leur enfant. Pourtant dans le monde occidental, sous l'influence de divers facteurs socio-économiques, culturels et psychologiques, le pourcentage de mères allaitant leur enfant est généralement moins élevé.

Les changements de modes ainsi que de l'enthousiasme avec lequel les avantages de l'allaitement sont propagés («Breast is best») constituent d'importants éléments qui inciteront à donner le sein ou non (*Jepson* et al. 1976; *Jeliffe* et *Jeliffe* 1977, 1978). Ainsi l'histoire de l'allaitement nous démontre qu'au fil du temps donner le sein sera considéré tantôt indispensable, indésirable, nécessaire, facultatif, désirable, etc. Au cours de notre siècle par exemple l'allaitement diminue fortement dans les pays industrialisés à partir des années 30 pour regagner de sa popularité dans les années 70 (*Fomon* 1974; *Vahlquist* 1975; *Biering-Sørensen* et al. 1980; *Baerlocher* et *Berger* 1957, *Wilson* 1981).

Le lait maternel pourrait-il être une source d'exposition du nourrisson à des substances indésirables?

Avec la reprise de l'allaitement – due notamment à la reconnaissance de sa valeur nutritive, anti-infectieuse autant que psychologique – le souci va se manifester que le nourrisson pourrait ingérer des substances (médicaments ou polluants) indésirables avec le lait maternel. En effet, la physiologie de la sécrétion mammaire et les concepts pharmacologiques peuvent généralement faire supposer que le lait maternel pourrait présenter une source importante d'exposition du nourrisson à des substances pharmacologiquement actives et donc potentiellement toxiques. Il est bien établi que la plupart des médicaments présents dans le plasma apparaissent dans le lait – à des concentrations variées – souvent toutefois bien inférieures à celles du plasma. D'une façon générale on peut considérer que la quantité de médicaments à laquelle sera exposé le nourrisson dépendra des concentrations dans le lait maternel et du volume de lait ingéré. Habituellement les quantités de médicaments ingérés avec le lait sont peu importantes et les concentrations plasmatiques résultantes s'avèrent trop basses pour susciter des effets pharmacologiques chez le nourrisson. Théoriquement il serait pourtant possible que – malgré des concentrations relativement faibles – la quantité de médicaments contenue dans un volume de 600 à 900 ml de lait ingérée au cours de 24 heures par le jeune nourrisson puisse représenter une dose journalière thérapeutique pour ce dernier. En outre, certaines substances pourraient avoir – même à des concentrations extrêmement basses – des effets indésirables chez des enfants particulièrement susceptibles (l'acide nalidixique, la nitrofurantoïne ou certains sulfamidés excrétés en petites quantités dans le lait maternel peuvent provoquer des anémies hémolytiques chez des enfants déficients en G6PD). Chez le nouveau-né, et en particulier le jeune prématuré, l'immaturité de fonctions éliminatoires hépatiques et/ou rénales ralentira la métabolisation et l'élimination de certains médicaments qui seront par conséquent retenus longtemps dans l'organisme du nourrisson. A la suite de tétées répétées, ils pourront être accumulés et atteindront des taux considérables – voire toxiques – en dépit de leur faible concentration dans le lait maternel. La possibilité d'une toxicité due à l'accumulation de métabolites pharmacologiquement actifs doit également être considérée – comme par exemple pour ceux du diazépam ou de la carbamazépine (*Erkkola* et *Kanto* 1972; *Pynnönen* et *Sillanpaa* 1975; *Pynnönen* et al. 1977).

En revanche, il est important de signaler que la présence de médicaments dans le lait maternel à des concentrations relativement élevées (égales ou même supérieures à celles du plasma maternel) ne produira pas nécessairement – voire même rarement – des concentrations plasmatiques suffisamment élevées chez le nourrisson pour susciter des effets pharmacologiques. Les médicaments ingérés avec le lait n'étant par ailleurs souvent pas absorbés entièrement par le tube gastro-intestinal du nourrisson et/ou partiellement métabolisés, leur biodisponibilité diminuera considérablement.

Effets de médicaments ingérés avec le lait chez le nourrisson?

Jusqu'ici relativement peu d'effets défavorables ont été décrits chez des nourrissons allaités par des mères qui suivaient un traitement médicamenteux (*Shirkey* 1980), mais cer-

→

tains effets indésirables potentiels ont été évoqués pour des substances prises en quantités excessives par la mère (*Vorherr* 1974). Une liste de médicaments plus généralement prescrits à des femmes allaitantes et les éventuels effets suscités chez le nourrisson a été publiée dans cette revue par *Lacourt* (1978).

Nos connaissances des effets immédiats des médicaments ingérés avec le lait maternel chez le nourrisson se sont quelque peu élargies au cours de ces dernières années, mais les effets à moyen ou/et long terme (sensibilisation, potentiels cancérigènes, effets de certains stéroïdes sexuels, effets tardifs sur le comportement, etc) posent de sérieux problèmes. A ce jour, une contre-indication à l'allaitement ne semble justifiée que pour quelques rares substances: agents radioactifs, antimétabolites, antithyroïdiens (?) (selon *Kampmann* et al. (1980) des quantités insignifiantes de propylthiouracil sont excrétées dans le lait et il n'existe par conséquent pas de contre-indication à l'allaitement. Il sera toutefois indiqué de monitorer la thyroxine plasmatique du nourrisson), tétracyclines, chloramphénicol, ergot (*Abramowicz* 1979; *Hervada* 1978). Il est néanmoins important de réaliser que nos informations sont fragmentaires et que pour la plupart des médicaments il est encore impossible de donner des conseils fondés quant à l'allaitement ou au sevrage.

Les principes du passage des médicaments dans le lait – aspects quantitatifs: le rapport des concentrations des médicaments entre le lait et le plasma

Les mécanismes de passage des médicaments dans le lait sont basés essentiellement sur le principe de la diffusion passive et dépendent par conséquent des concentrations des médicaments dans le plasma maternel et de leurs propriétés physicochimiques (pK_a, liposolubilité, poids moléculaire, liaison aux protéines).

La plupart des médicaments possèdent un poids moléculaire entre 250 et 500 leur permettant de passer à travers les membranes biologiques. Par ailleurs, selon la théorie de la diffusion non-ionique transmembranaire, seule la forme non ionisée (neutre), plus liposoluble traverse facilement les membranes cellulaires. Beaucoup de médicaments sont de nature faiblement acide ou basique. Ils sont donc partiellement ionisés dans les liquides biologiques et le degré de leur dissociation (ionisation) est influencé par leur pK_a et le pH du milieu environnant. Par exemple, des substances faiblement basiques seront plus fortement ionisées dans un milieu acide que dans un milieu basique. Le pH du lait maternel étant légèrement plus bas que celui du plasma, la forme non ionisée (neutre) de substances faiblement basiques sera plus importante dans le plasma que dans le lait. Les molécules neutres diffuseront rapidement en fonction de leur gradient de concentration du plasma dans le lait jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint de part et d'autre de la membrane. Dans le milieu plus acide du lait les molécules seront à nouveau partiellement ionisées et par conséquent retenues dans ce compartiment. Par ce processus, généralement appelé «ion-trapping», des concentrations totales plus élevées de médicaments légèrement basiques seront atteintes dans le lait par rapport au plasma. Pour des médicaments faiblement acides le processus sera inversé.

Le rapport de concentration entre le lait et le plasma M/P sera donc différent suivant que la molécule est neutre, acide ou basique. Pour des molécules acides le rapport de concentrations M/P sera inférieur à 1 tandis que pour les bases le rapport M/P augmentera d'autant plus que le pK_a et la différence entre le pH du lait et celui du plasma seront élevés. Pourtant, si le pK_a se situe nettement au-delà des valeurs physiologiques des milieux environnants (lait, plasma) les substances seront presque totalement ionisées. La concentration de molécules non ionisées et diffusibles restera peu importante et ne sera plus que très peu influencée par les faibles différences du pH entre le lait et le plasma.

Théoriquement ce ne sera donc que pour des substances ayant un pK_a entre 5 et 9 que des changements de pH entre le lait et le plasma pourraient effectivement influencer le rapport M/P.

Bien que l'on admette généralement que la liposolubilité est le facteur décisif pour le passage transmembranaire et l'apparition des médicaments dans le lait, leur répartition dans les différentes fractions lipidiques est encore mal connue. Néanmoins, il a été démontré qu'il existe une relation inverse entre la concentration de médicaments dans du lait écrémé et le coefficient de liposolubilité (*Rasmussen* 1971). On en déduira que des substances basiques et très lipophiles pourront se concentrer dans le lait en se fixant sur la phase lipidique.

L'affinité des médicaments pour les protéines du plasma et du lait est un autre facteur qui joue un rôle dans la distribution des médicaments dans ces deux milieux. En principe, ce sont les substances peu liées aux protéines plasmatiques qui diffuseront le plus librement tandis qu'une fixation aux protéines plasmatiques limitera la diffusion.

Basées sur ces critères certaines prédictions quant au passage des médicaments dans le lait sont possibles: *les substances liposolubles, non ionisées, non ou peu liées aux protéines seront celles qui diffuseront en plus grande quantité* (tableau 1). Néanmoins, de telles prédictions ne restent pourtant qu'approximatives, particulièrement lorsque certaines variables comme la composition changeante du lait ou des informations supplémentaires comme celles du temps écoulé depuis la dernière dose à la mère et les connaissances du temps nécessité

Tableau 1. Caractéristiques physicochimiques et rapport des concentrations lait – plasma pour quelques médicaments

Médicament	*pK_a*	*Fix. prot. %*	*[Lait]/[Plasma]*
Pénicilline	2,7	79	0,03 – 0,2
Aspirine	3,5	50-90	< 1
Phénylbutazone	4,5	98-99	0,1
Méthotrexate	4,3/5,5	~50	0,1
Sulfisoxazol	4,9	84	0,06
Tolbutamide	5,3	95-97	0,25
Dicoumarol	5,7	> 99	0,01-0,02
Ac. nalidixique	6,7	93-97	0,08-0,13
Phénobarbitone	7,2	50-60	0,17-0,28
Amylobarbitone	7,7	61	0,6
Codéine	8,2	7	1,3-2,5
Phénytoïne	8,3	87-93	0,4-2,0
Halopéridol	8,7	92	≤ 1,0
Théophylline	8,75	53-65	0,67
Erythromycine	8,8	73	2,5-3,0
Pindolol	8,8	57	1,6
Chlorpromazine	9,3	98-99	0,3
Propranolol	9,45	90-96	0,4
Imipramine	9,5	80-95	0,08-0,5
Aténolol	9,6	25	4,5
Métoprolol	9,68	10-13	3,5
Nadolol	9,7	28	4,6
Sotalol	9,8	–	5,4

→

pour atteindre l'équilibre entre les compartiments du plasma et du lait ne sont pas prises en considération.

Les aspects compartimentaux

Selon l'hypothèse classique compartimentale il existe un équilibre dynamique entre les compartiments du plasma maternel et du lait. L'équilibre étant atteint la concentration du lait variera parallèlement à celle du plasma. Si l'échange entre les deux compartiments est rapide et l'équilibre atteint presque immédiatement, l'administration d'une dose suscitera un pic de la concentration plasmatique suivie presque simultanément d'un pic semblable dans le lait. Ceci est par exemple le cas pour la théophylline (*Stec* et al. 1980). Les concentrations dans le lait variant parallèlement à celles du plasma la relation M/P restera constante. Pour d'autres substances l'échange entre le plasma et le lait est moins rapide, et l'équilibre moins vite atteint. Le processus de la diffusion du médicament du plasma au lait continuera jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint entre les deux compartiments, ce qui correspondra au pic de concentration dans le lait. Plus l'échange entre les deux compartiments sera lent plus le pic de concentration dans le lait sera bas et décalé par rapport à celui du plasma. Simultanément à cet échange intercompartimental le médicament sera éliminé du plasma par l'intermédiaire des fonctions hépatiques et rénales. Par conséquent, les concentrations plasmatiques baisseront progressivement et deviendront finalement inférieures à celles du lait. Des valeurs M/P variables allant $< 1 \rightarrow 1 \rightarrow > 1$ seront obtenues. Ceci est par exemple le cas pour la cimétidine (*Somogyi* et *Gugler* 1979). Cet aspect est important car il peut expliquer les différentes valeurs de M/P rapportées dans la littérature lorsqu'il s'agit de résultats obtenus sur des échantillons prélevés à des temps différents par rapport à l'administration de la dose à la patiente et avant que l'état d'équilibre entre les deux compartiments se soit installé.

Utilité d'études pharmacocinétiques?

En vue d'effets défavorables possibles à la suite d'ingestion de médicaments avec le lait maternel les aspects quantitatifs du passage des médicaments dans le lait et une prévision des concentrations atteintes dans le plasma du nourrisson semblent essentiels. Celles-ci dépendront de la vitesse du transfert des médicaments du plasma maternel dans le lait, des conditions des tétées (temps, volume) et de la disposition du médicament chez l'enfant. Elles reflèteront donc la dose ingérée et les paramètres cinétiques d'absorption, de distribution et d'élimination du nourrisson (tableau 2).

Une prédiction des doses de médicaments auxquelles l'enfant sera exposé suivant l'ingestion de lait maternel peut être basée sur la connaissance des courbes de concentration du médicament dans le lait par rapport à celles du plasma maternel, d'une caractéristique des tétées (temps, durée) par rapport à ces courbes, du volume du lait ingéré et de la biodisponibilité chez l'enfant. De telles informations restent souvent fragmentaires et les analyses quantitatives intégrales comprenant les profils simultanés des concentrations dans le plasma maternel, dans le lait et dans le plasma de l'enfant n'ont à ce jour été obtenues que pour très peu de médicaments. Seules de telles études pharmacocinétiques pourront nous éclairer sur le comportement des médicaments chez la femme allaitante et son enfant et nous fournir les données nécessaires qui nous permettront d'établir des pronostics sur l'exposition de l'enfant.

Tableau 2. Les facteurs qui déterminent la quantité de médicament dans le lait maternel ainsi que la dose absorbée et les concentrations plasmatiques résultantes chez le nourrisson.

Médicament:
- Solubilité (lipophile et hydrophile).
- pK_a (degré de ionisation au pH du lait et du plasma).
- Liaison aux protéines.
- Poids moléculaire.

Pharmacologie maternelle:
- Dose (fréquence et voie d'administration).
- Profil pharmacocinétique (absorption, distribution, élimination).

Lait:
- Perfusion de la glande mammaire.
- Quantité.
- Composition (eau, graisses, protéines).
- pH.

Nourrisson:
- Tétées (temps, nombre, intervalles).
- Volume de lait absorbé.
- Relation du temps des tétées par rapport à la courbe de concentration du médicament dans le lait.
- Profil pharmacocinétique (absorption, distribution, élimination).

Bibliographie

Abramowicz L.: Drugs in Breast-Milk. (Ed.) Update. *Med. Letter 21,* 21-24, 1979.

Baerlocher Ch. und *Berger H.:* Das Stillen der Säuglinge im Gebiet des Kantons Basel-Stadt im Jahre 1957. *Ann. Paediat. 199,* 250-288, 1962.

Biering-Sørensen F., Hilden J. and *Biering-Sørensen K.:* Breast-feeding in Copenhagen 1938-1977. *Danish Medical Bulletin 27,* 42-48, 1980.

Erkkola R. and *Kanto J.:* Diazepam and Breast-feeding. *Lancet 1,* 1235-1236, 1972.

Fomon S. J.: Infant Nutrition. 2nd Edition Saunders Philadelphia p. 7-12, 1974.

Hervada A. R., Feit E. and *Sagraves R.:* Drugs in Breast-Milk. *Perinatal Care 2,* 19-25, 1978.

Jeliffe D. B. and *Jeliffe E. F. D.:* Breast is Best: Modern Meanings. *New Engl. J. Med. 297,* 912-916, 1977.

Jeliffe D. B. and *Jeliffe E. F. P.: Human Milk in the Modern World.* Oxford University Press, London, 1978.

Jepson M. E., Smith B. A. M., Pursall E. W. and *Emery J. L.:* Breast-feeding in Sheffield. *Lancet 2,* 425-426, 1976.

Kampmann J. P., Johansen K., Mølholm Hansen J. E. and *Helweg J.:* Propylthiouracil in Human Milk – Revision of a Dogma. *Lancet 1,* 736-738, 1980.

Lacourt G.: Allaitement maternel et thérapeutique du post-partum. *Med. et Hyg. 36,* 1054-1056, 1978.

Pynnönen S. and *Sillanpaa M.:* Carbamazepine and Mother's Milk. *Lancet 2,* 563, 1975.

Pynnönen S., Kanto J., Sillanpaa M. and *Erkkola R.:* Carbamazepine: Placental Transport, Tissue Concentrations in Fœtus and Newborn, and Level in Milk. *Acta Pharmacol. Toxicol. 41,* 244-253, 1977.

Rasmussen F.: Excretion of Drugs by Milk. Concepts in Biochemical Pharmacology In: Brodie and Gillette (Eds.) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1971.

Shirkey H. C.: Paediatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. In: Drug Treatment Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Ed.: G. S. Avery, Sec. Ed. Adis Press, Sidney, New York, 1980.

→

Somogyi A. and *Gugler R.*: Cimetidine Excretion Into Breast Milk. *Br. J. Clin. Pharmacol. 7*, 627-628, 1979.

Stec G. P., Greenberger P., Ruo T. I. Henthorn T., Morita Y., Atkinson A. J. and *Patterson R.*: Kinetics of Theophylline Transfer to Breast Milk. *Clin. Pharmacol. Ther. 28*, 404-408, 1980.

Vahlquist B.: Evolution of Breast Feeding in Europe. *J. Trop. Pediatr. Env. Chld. Hlth. 21*, 11-18, 1975.

Vaucher A.: L'allaitement: aspect physiologique, culturel, pratique. *Méd. et Hyg. 39*, 3602-3606, 1981.

Vorherr H.: Drug Excretion in Breast Milk. *Postgrad. Med. 556*, 97-104, 1974.

Wilson J. T., Brown R. D., Cherek D. R., Dailey J. W., Hilman B., Jobe P. C., Manno B. R., Manno J. E., Redetzki H. M. and *Stewart J. J.*: Drug Excretion in Human Breast Milk: Principles, Pharmacokinetics and Projected Consequences. *Clin. Pharmacokin. 5*, 1-66, 1980.

Wilson J. T.: *Prevalence and Advantages of Breast Feeding. In:* Drugs and Breast Milk p. 2. MTP Press Limited International Medical Publishers Adis Press, 1981.

Adresse de l'auteur: Dr *B. Krauer*, Département de gynécologie et d'obstétrique, Hôpital Cantonal Universitaire, 1211 Genève 4.

Tiré à part No 3148

Nouveaux cabinets médicaux

Dr *L. Aepli*, chir. orthop. 2, rue de Romont, 1700 Fribourg, tél. (037) 22 16 33.

Dr *A. Agten-Russi*, méd. gén. FMH, 3984 Fiesch, tél. (028) 71 26 36.

Dr *M. Bendel-Steger*, méd. gén. FMH, Poststrasse 20, 8867 Niederurnen, tél. (058) 21 27 21.

Dr *C. F. Beretta-Piccoli*, néphrol. FMH, Ospedale Italiano di Lugano, 6900 Lugano, tél. (091) 51 55 21.

Dr *E. Berger*, pédiat., Kornplatz 12, 7000 Coire, tél. (081) 22 14 44.

Dr *H.-P. Bochsler*, méd. gén., Kiesackerstrasse 3, 8304 Wallisellen, tél (01) 830 46 96.

Dr *H. Bühlmann*, chir. FMH, Falkenstrasse 4, 8008 Zürich, tél (01) 47 25 25.

Dr *Cl. Breitenstein*, méd. gén. FMH, Eggstrasse 24, 4402 Frenkendorf, tél. (061) 94 66 66.

Dr *Ch. Bigler*, méd. gén., Bahnhofstrasse 156D, 4203 Grellingen, tél. (061) 70 12 00.

Dr *H. Eberhard-Furrer*, méd. int. FMH, Gotthardstrasse 3, 6460 Altdorf, tél. (044) 2 89 66.

Dr *M. Egloff*, méd. int. FMH, Rickenstrasse 14, 9014 St-Gall, tél (071) 27 14 11.

Dr *M. Elöd*, psychiat. FMH, Bellefontaine 8, 1003 Lausanne, tél (021) 20 84 66.

Dr *U. Enggist* et Dr *H.J. Gerth-Kull*, méd. gén., Juchstrasse 15, 8116 Würenlos, tél. (056) 74 14 14.

Dr *H. Faes*, méd. gén. FMH, Dorfstrasse 14, 5422 Oberehrendingen, tél. (056) 22 15 15.

Dr *U. Guekos-Thöni*, pédiat. FMH, Kreuzplatz 2, 8032 Zürich, tél. (01) 251 00 15.

Dr *L. Gaillard*, méd. int., 25, rue Daubin, 1203 Genève, tél. (022) 44 73 40.

Dr *H. Gerber*, psychiat. FMH, Neufeldstrasse 128, 3012 Berne, tél. (031) 23 68 16.

Dr *N. Guanella*, méd. int. FMH, 13, cours des Bastions, 1205 Genève, tél. (022) 46 69 34.

Dr *R. Haag*, méd. int. FMH, Wilerstrasse 17, 8370 Sirnach, tél. (073) 26 44 26.

Dr *Ph. Haldy* et Dr *F. Stauffer*, méd. int. FMH, route de Cossonay 6, 1008 Prilly, tél. (021) 24 82 23.

Dr *M. Hasler*, méd. gén., Bellerivestrasse 7, 8008 Zürich, tél (01) 252 66 33.

Dr *R. Hauswirth*, méd. gén. FMH, Oelhofstrasse, 4353 Leibstadt, tél. (056) 47 13 77.

Dr *I. Hoeger-Imhof*, pédiat. Leimernweg 22, 3270 Aarberg, tél. (032) 82 13 27.

Dr *J. Hösli*, méd. int. FMH, Poststrasse 22, 9630 Wattwil, tél. (074) 7 32 44.

Dr *A. Jud*, chir. FMH, Marktgasse 7, 3001 Berne, tél. (031) 22 28 21.

Dr *J. Knecht*, méd. gén. FMH, Aathalstrasse 19, 8610 Uster, tél. (01) 940 48 77.

Dr *J. Limmacher*, méd. gén., Quellenstrasse 1, 6010 Kriens, tél. (041) 45 23 33.

Dr *U. Lips*, pédiat. FMH, Freiestrasse 121, 8032 Zürich, tél. (01) 252 14 74.

Dr *L. Litschgi*, méd. gén., Lehenmattstrasse 248, 4052 Bâle, tél. (061) 41 11 66.

Dr *B. Loser*, méd. gén., Bederstrasse 94, 8002 Zürich, tél. (01) 202 00 66.

Dr *H. P. Maier*, psychiat. FMH, Freiestrasse 17, 4051 Bâle, tél. (061) 25 69 11.

Dr *P. Marković*, chir. FMH, Dorfstrasse 16, 6340 Baar, tél. (042) 31 20 83.

Dr *G. Meier*, méd. gén. FMH, 6222 Gunzwil/Linden, tél. (045) 51 20 33.

Dr *D. Mottu*, pédiat. FMH, 75, route de Suisse-6 ch. Vandelle, 1290 Versoix, tél. (022) 55 58 48.

Dr *F. Mottu*, méd. gén., 75, route de Suisse-6 ch. Vandelle, 1290 Versoix, tél. (022) 55 52 62.

Dr *V. Mustur*, méd. gén., Schaffhauserstrasse 347, 8050 Zurich, tél. (01) 312 02 00.

Dr *J. Nick*, gynécol., Bahnhofstrasse 33, 8196 Wil, tél. (01) 22 37 37.

Dr *P. Oesterlé* et Dr *M. Petitpierre*, méd. int. et méd. gén. FMH, route des Marettes, 1261 Givrins, tél. (022) 69 14 64.

Drs *A. et H. Pestalozzi*, méd. int. FMH, Kawazen, 8503 Hüttwilen, tél. (054) 9 24 24.

Dr *S. Peters*, méd. int. FMH, Näfelserstrasse 12, 4055 Bâle, tél. (061) 39 39 80.

Dr *H.W. Reber*, chir. FMH, Zentralstrasse 32a, 2502 Bienne, tél. (032) 23 62 66.

Dr *A. Rohner*, méd. gén. FMH, via Pedemonte 12, 6962 Viganello, tél. (091) 52 60 51.

Dr *J. Schlageter*, oto-rhino-laryngol. FMH, Freistrasse 52, 4051 Bâle, tél. (061) 25 57 56.