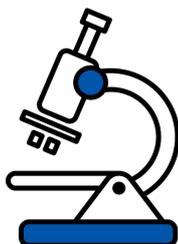


6 Recherche : Quelles sont les recherches menées en Suisse ?



La recherche dans le domaine de la santé personnalisée fait des progrès rapides. Dans cette section seront présentés des projets de recherche concrets et des initiatives de recherche fédérales. Cependant, il convient également de faire la lumière sur les défis auxquels la recherche fait face.

6.1 Exemples de projets de recherche en Suisse

6.1.1 Des lueurs d'espoir dans la lutte contre la cécité

La *rétinite pigmentaire (retinitis pigmentosa)* est une maladie héréditaire qui généralement survient pendant l'adolescence et qui entraîne dans la plupart des cas la cécité partielle ou totale chez les personnes touchées. Carlo Rivolta est chercheur au Département de biologie computationnelle de l'Université de Lausanne où il explore les causes de cette maladie afin de mettre au point des approches thérapeutiques.

Entretien avec Carlo Rivolta

Sur quoi vos recherches portent-elles et quelles sont les méthodes que vous appliquez ?

L'objet de nos recherches, la *rétinite pigmentaire*, est une maladie héréditaire qui entraîne la mort inéluctable des cellules photosensibles de la rétine. Dans un premier temps, les personnes touchées souffrent d'une mauvaise vision dans la pénombre. Leur champ de vision rétrécit progressivement ce qui peut aller jusqu'à de graves troubles de la vision. Cette maladie est extrêmement rare. Dans le monde entier, environ une personne sur 4'000 en souffre. La cause de cette maladie est entièrement génétique, l'environnement ou le style de vie ne joue aucun rôle.

Dans notre laboratoire, nous essayons de déceler les mutations génétiques susceptibles de provoquer la maladie ; en théorie, une centaine de gènes ont été associés avec cette pathologie et nous en connaissons à peu près la moitié. Dans cette quête, l'informatique nous rend bien service car nous analysons l'ADN d'un patient à partir d'un échantillon de son sang et le comparons avec le génome humain déjà séquencé. Le but est d'identifier les rares paires de bases défectueuses parmi les 6 milliards de paires de bases – une tâche que seuls les ordinateurs sont capables d'accomplir grâce à leur énorme capacité de calcul. Une deuxième étape consiste à vérifier si les résultats obtenus par l'informatique ont du sens sur le plan biologique. Nous avons par exemple la possibilité de comparer l'ADN d'une personne concernée avec celui d'un parent sain ou avec des bases de données internationale. Mon groupe de recherche fait partie d'un réseau européen qui regroupe de nombreux chercheurs impliqués dans la recherche sur cette maladie.

Vos recherches, sont-elles directement applicables dans la pratique ?

Nous pratiquons une recherche fondamentale pour développer des approches de thérapie génique qui commencent déjà à porter leurs premiers fruits. Étant donné que l'œil est un organe bien séparé du

reste du corps, il est peu probable qu'une intervention génétique ait des conséquences ailleurs. C'est pourquoi la thérapie génique est déjà très avancée dans le domaine des maladies oculaires. Des essais cliniques sur une maladie très similaire à la rétinite pigmentaire ont consisté à remplacer le gène identifié comme défectueux par sa version saine ; on s'est servi d'un virus rendu inoffensif comme d'un « taxi génétique », que l'on a d'abord injecté dans l'un des deux yeux. Le succès de l'intervention a pu être vérifié par comparaison avec l'autre œil non traité. Les essais cliniques étaient si prometteurs que cette approche thérapeutique pourra bientôt être intégrée dans la routine médicale.

Où voyez-vous le lien entre vos recherches et la santé personnalisée ?

Notre travail est grandement personnalisé : nos recherches portent sur une maladie rare qui peut d'ailleurs être provoquée par des mutations présentes sur différents gènes ; cela génère des sous-groupes de patients encore plus petits pour lesquels il faut développer un traitement individuel adapté.

Pensez-vous que la santé personnalisée qui s'appuie sur de petits groupes de patients pourrait s'avérer problématique pour d'autres domaines des soins médicaux ?

Comme on l'a déjà mentionné, on travaille forcément sur de petits groupes de patients lorsque l'on s'intéresse à des maladies rares. Toutefois, la collaboration internationale peut nous fournir un nombre suffisant de données en vue d'obtenir des conclusions scientifiques fiables et des applications pour des groupes de personnes plus étendus. Dans ce cas, la statistique est un outil complémentaire utile : aux Etats-Unis par exemple, une étude épidémiologique à large échelle suivie d'une étude sur la rétinite pigmentaire a démontré que les personnes concernées qui consommaient de la vitamine A en tant que complément alimentaire conservaient la vision jusqu'à 10 ans plus longtemps que les personnes qui ne consommaient pas un tel complément. C'est pourquoi l'administration de vitamine A s'est établie comme une solution thérapeutique contre certaines formes de cette maladie.

6.1.2 Des maladies rares aux multiples facettes

Le projet de recherche clinique sur les maladies rares, la « Rare Disease Initiative Zurich » (radiz), regroupe les compétences de plusieurs sites zurichoïses, à savoir l'Hôpital des enfants, l'Université et l'Hôpital universitaire. Le projet radiz est dirigé par le professeur Matthias R. Baumgartner, spécialiste des maladies métaboliques à l'Université de Zurich et directeur médical du dépistage néonatal en Suisse à l'Hôpital des enfants de Zurich.

Entretien avec Matthias Baumgartner

Sur quoi vos recherches portent-elles et quelles sont les méthodes que vous appliquez ?

Il existe plus de 500 maladies métaboliques congénitales. Pour mes propres recherches, je me suis concentré en particulier sur deux d'entre elles. Dans ces deux maladies, on observe un dysfonctionnement du métabolisme cellulaire de la vitamine B12. Il n'existe que deux enzymes pour lesquelles cette vitamine est essentielle ; l'une se trouve dans les mitochondries, l'autre dans le cytosol. Suivant l'enzyme touchée, les patients développent soit une homocystinurie soit une acidurie méthylmalonique, des combinaisons des deux étant également possibles. Nous basons nos recherches sur des analyses génétiques et des cultures de cellules, sur le modèle de la souris, ainsi que sur l'étude de métabolites afin de mieux comprendre la maladie, de passer au crible les mutations génétiques et leur incidence sur la voie de transformation de la vitamine B12 et de découvrir des formes jusque-là inconnues du métabolisme cellulaire.

Vos recherches sont-elles directement applicables dans la pratique ?

Nous sommes l'un des deux seuls laboratoires de référence au monde spécialisés dans le diagnostic de ces maladies difficiles à diagnostiquer. Les symptômes sont multiples et s'étendent de perturbations neurologiques jusqu'à la cécité totale du patient, en passant par des modifications de l'hémogramme. Si l'anomalie est diagnostiquée dès que l'enfant est né, il y a de bonnes chances pour qu'un grand

nombre des symptômes puisse être évité grâce à un traitement approprié. Nous nous préoccupons aussi de la qualité de vie des patients qui sont contraints à respecter un régime strict et souffrent d'autres restrictions également. Pour cela, nous avons élaboré un questionnaire particulier.

Où voyez-vous un éventuel lien entre vos recherches et la santé personnalisée ?

Les deux maladies sont particulièrement complexes. La transformation de la vitamine B12 se déroule en plusieurs étapes et chacune d'entre elles peut être perturbée. Il est possible que l'enzyme elle-même soit défectueuse ou bien que le co-facteur ne fonctionne pas. L'identité de la protéine touchée et la nature de la mutation présente dans la protéine sont également importantes. Il est possible que la protéine elle-même soit instable et donc sa fonction altérée ou bien qu'elle ne soit pas synthétisée du tout. Le traitement doit être adapté aux causes exactes de la maladie, d'où son degré de personnalisation très poussé. Si par exemple, l'enzyme possède encore une activité résiduelle, elle peut être stabilisée par l'injection intramusculaire de fortes doses de vitamine B12. Cela a pour effet de supprimer les symptômes de la maladie ou de les atténuer. Dans le cas où l'enzyme est totalement inactive, ce traitement restera cependant sans effet.

Quels sont les domaines où des progrès sont indispensables pour que la santé personnalisée continue à se développer ?

C'est la coopération qui est indispensable ! Nous devons partager nos données pour que nous puissions baser nos recherches sur un nombre suffisant de cas de ces maladies extrêmement rares. À cet effet, nous avons élaboré un registre qui recense tous les cas connus dans le monde. Il est impératif que les cas soient enregistrés sous forme numérique et de la même manière, à savoir selon des critères identiques. C'est ainsi seulement qu'il sera possible de comprendre les différents «-omics» et de traiter chaque patient de façon optimale.

6.1.3 Modifications dans les cellules tumorales

La santé personnalisée se fonde sur une quantité considérable de données. Giovanni Ciriello dirige le groupe de recherche d'oncologie computationnelle (Computational Systems Oncology) à l'Université de Lausanne où il exploite des données génomiques pour mieux comprendre les tumeurs.

Entretien avec Giovanni Ciriello

Sur quoi vos recherches portent-elles et quelles sont les méthodes que vous appliquez ?

Nous nous appuyons sur différentes techniques informatiques pour analyser les données génomiques de tumeurs. Aujourd'hui, nous sommes en mesure, grâce aux progrès techniques significatifs de ces dernières années, de comprendre dans quelle mesure les cellules tumorales sont différentes des cellules normales, par exemple comment elles induisent des mutations dans les protéines pour modifier leur fonction. Mon groupe de recherche ne s'intéresse pas seulement aux modifications individuelles, il analyse aussi et en particulier des ensembles de variations. Nous procédons ainsi pour comprendre quelles combinaisons se présentent plus fréquemment ou sont particulièrement destructrices. On peut peut-être comparer cela à un menu au restaurant : une chair tendre de poisson s'accorde mieux avec un vin blanc léger qu'avec un Bordeaux capiteux. Nous cherchons donc des groupes de modifications cellulaires qui se manifestent simultanément car elles fonctionnent bien ensemble.

Vos recherches sont-elles directement applicables dans la pratique ? Et où voyez-vous un éventuel lien entre vos recherches et la santé personnalisée ?

Nous effectuons une recherche fondamentale qui n'est pas encore directement appliquée dans la pratique médicale. Notre travail est fondamental pour la recherche pharmaceutique. Ainsi, nous avons démontré qu'en présence d'une modification génétique spécifique d'une tumeur il ne suffit pas par exemple de recommander tel ou tel principe actif. Il arrive souvent que différents patients présentant la même modification caractéristique dans la cellule tumorale réagissent différemment envers un

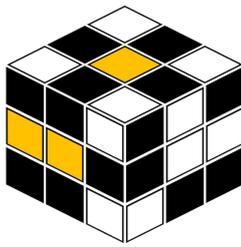
principe actif qui cible pourtant précisément cette modification. Cela s'explique par le fait que chaque patient possède également d'autres mutations à l'intérieur de ses cellules tumorales et que ces mutations sont susceptibles d'influer sur la réponse au traitement.

Quels sont les domaines où des progrès sont indispensables pour que la santé personnalisée puisse continuer à se développer ?

Pour faire progresser davantage la santé personnalisée, il faudrait pouvoir suivre de près les modifications tumorales. Cela nécessiterait l'utilisation de techniques de suivi tumoral non invasives, basées par exemple sur des analyses sanguines. Lorsque nous traitons un patient, il peut arriver que la tumeur se modifie fortement en l'espace d'un mois, si bien qu'on devrait pouvoir adapter le traitement à cette nouvelle situation.

Il est également essentiel de garder à l'esprit qu'une tumeur individuelle est composée de cellules contenant une multitude de modifications. Il est possible qu'un médicament qui s'avère efficace contre une certaine modification demeure sans effet contre une autre. Par conséquent, toutes les cellules tumorales ne sont pas anéanties et celles qui survivent au traitement se répandent ensuite d'autant plus fortement. Il faudrait arriver à mieux comprendre de tels phénomènes pour garantir le succès du traitement médical.

6.2 Le maniement des données, un défi pour la recherche



La recherche dans le domaine de la santé personnalisée ne cesse de progresser. Les données jouent ici un rôle important. Grâce aux nouvelles technologies, on les génère toujours plus rapidement, leur qualité est meilleure et leurs quantités de plus en plus grandes. Ainsi, par exemple, le séquençage d'un génome entier est aujourd'hui relativement facile et n'est plus très onéreux. La séquence en tant que telle n'apporte toutefois pas de nouvelles connaissances : les données doivent être analysées et interprétées.

La recherche dans le domaine des maladies rares ou, en partie, même très rares vise normalement à trouver dans le génome des patients une ou deux mutations responsables de la maladie. Ces mutations sont souvent les seuls facteurs déclencheurs de la pathologie. Or le défi est de trouver et d'identifier les mutations significatives parmi toutes les altérations du génome. En effet, étant donné que les génomes humains diffèrent par des milliers de paires de base, ceci indépendamment de toute maladie (polymorphisme normal), il est nécessaire de disposer de systèmes informatiques très performants afin d'identifier les différences spécifiques de la pathologie. La recherche de la mutation responsable de la maladie est donc souvent comparée à la recherche d'une aiguille dans une botte de foin.

Pour l'exploration de maladies non rares, les maladies cardiovasculaires par exemple, de grands ensembles de données sont également essentiels. Dans la plupart des cas, ces maladies ne sont pas seulement déterminées génétiquement, mais résultent de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Pour en comprendre la cause, il faut, ici en particulier, de grandes quantités de données issues d'une population aussi hétérogène que possible. C'est la seule façon de rechercher quelles sont les modifications génétiques pertinentes ou non.

Chaque séquençage complet d'un génome humain génère un volume de données d'au moins 300 giga-octets, ainsi les chercheurs ont besoin de moyens de stockage adaptés, non seulement pour le traitement de ces données mais aussi pour leur sauvegarde. Le facteur le plus important demeure néanmoins l'expertise des personnes qualifiées. Pour l'analyse et l'interprétation des données, il est nécessaire d'avoir des spécialistes qui possèdent des connaissances dans plusieurs domaines : compétences biologiques et médicales ainsi qu'une expertise en statistique et en technologies informatiques.

6.3 Initiatives en Suisse



Pour promouvoir et coordonner les activités de recherche dans le domaine de la santé personnalisée, il existe d'importantes initiatives de recherche. Le Swiss Personalized Health Network (SPHN) qui est une initiative lancée par le Secrétariat d'Etat à la formation, la recherche et l'innovation et par l'Office fédéral de la santé publique. Le principal objectif de l'initiative est la mise en place d'une infrastructure de données coordonnée au niveau national. L'axe de recherche « Personalized Health and Related Technologies » des institutions du domaine des EPF est également focalisé sur cet aspect.

6.3.1 Swiss Personalized Health Network - SPHN

En 2016, le Secrétariat d'Etat à la Formation, à la Recherche et à l'Innovation (SEFRI) et l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) ont lancé l'initiative « Swiss Personalized Health Network » (SPHN). L'objectif du SPHN est de soutenir et de promouvoir la santé personnalisée en Suisse. Une première phase (2017-2020) est consacrée à la construction d'une infrastructure des données qui soit coordonnée à l'échelle nationale. Celle-ci permettra un échange de données harmonisées entre les différents hôpitaux et institutions de recherche. A long terme, l'intégration des données de santé publique et des données des citoyens en bonne santé est également envisageable. L'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) est responsable des aspects organisationnels du SPHN.

Entretien avec Adrien Lawrence, directeur général du SPHN

Quel est l'objectif global du SPHN ?

Il s'agit de mettre sur pied une infrastructure des données qui soit coordonnée à l'échelle nationale. Celle-ci permettra un échange de données harmonisées entre les différents hôpitaux et institutions de recherche.

Quels types de projets bénéficient du soutien du SPHN ?

Le SPHN soutient différents types de projets :

- Les projets qui implémentent l'infrastructure et qui créent un système de données pouvant être partagées. Ceci permet d'obtenir une interopérabilité sur le plan national.
- Les projets qui visent à mettre au point de nouvelles méthodes, technologies et infrastructures pour la recherche en santé personnalisée.
- Les projets ancrés dans un domaine de recherche spécifique qui testent l'interopérabilité des données dans tout le réseau.

Une liste des projets soutenus est disponible sur la page Web du SPHN.

Pourquoi est-il souhaitable que des données puissent être échangées entre les hôpitaux et les instituts de recherche ?

Une quantité critique de données est nécessaire pour que les études médicales aboutissent à des résultats significatifs. Pour que cette quantité de données soit atteinte dans un pays relativement petit comme la Suisse, les acteurs principaux concernés dans le domaine de la médecine et santé personnalisée doivent mettre en commun leurs ressources et optimiser l'utilisation des ressources.

Pourquoi un patient devrait-il donner accès à ses données ?

La recherche est fondée sur l'exploitation de données. Souvent, cette recherche n'est pas directement profitable au patient individuellement mais elle est primordiale pour les futurs patients et patientes et, avant tout, pour la société dans son ensemble. On peut donc considérer la mise à disposition de ses propres données comme un acte de solidarité étant donné que nous profitons tous de soins de santé de haute qualité. Nous pouvons ainsi apporter notre contribution à cet effort collectif.

Qui a accès à ces données ?

Les hôpitaux sont tenus de prendre des mesures adéquates pour protéger les données médicales et les échantillons. Afin qu'une autorisation puisse être accordée à un projet de recherche, une commission d'éthique vérifie si ces mesures de protection sont réellement appliquées. Outre cette responsabilité institutionnelle, on peut aussi compter sur la responsabilité individuelle ; chaque médecin et chaque chercheur est responsable du traitement conforme des données et des échantillons de ses patients.

Toutes les données et tous les échantillons mis à la disposition de la recherche sont cryptés, à savoir le donneur ou la donneuse ne peut pas être identifié. Seules les personnes autorisées (par exemple le médecin traitant) ont accès aux données non cryptées. Les conditions de décryptage sont réglées dans l'article 27 de l'Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain.

SR810.305 Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain

6.3.2 Personalized Health and Related Technologies - PHRT

PHRT est un axe de recherche stratégique des institutions du domaine des EPF. Celles-ci jouent un rôle primordial dans le développement de nouvelles technologies, destinées d'une part, à la santé personnalisée, et d'autre part, au développement et à l'usage de grandes infrastructures de recherche hautement spécialisées. L'objectif de la santé personnalisée est de rassembler des données pertinentes en matière de santé au moyen de technologies appropriées et d'en faire usage pour optimiser les soins médicaux grâce à un diagnostic plus précoce et plus précis, basé en partie sur la composition moléculaire unique d'un patient. Outre l'optimisation de la thérapie individuelle, l'accent porte sur la promotion généralisée de la santé de la population, grâce à la possibilité offerte par les données disponibles de détecter précocement d'éventuels risques de maladie. L'axe PHRT rend le savoir-faire du domaine des EPF dans les sciences de base et la technologie accessible aux cliniques et au domaine de la santé. Cette coopération permet de concevoir et d'établir la médecine personnalisée sur la base de la recherche de pointe effectuée dans ce domaine dans les institutions des EPF.

Entretien avec Daniel Vonder Mühl, directeur général du PHRT

Quel est l'objectif supérieur du PHRT ?

En mettant la priorité stratégique sur le PHRT, les institutions du domaine des EPF poursuivent, d'une part, le but de continuer à compter parmi les institutions leaders au niveau de la révolution mondiale actuelle en sciences de la vie. D'autre part, le PHRT apporte les compétences et expériences du domaine des EPF (notamment recherche et technologie) à la recherche médicale et clinique grâce à la collaboration avec les cliniques et les patients. Concrètement, il s'agit du financement de projets innovants par exemple afin de perfectionner les techniques d'imagerie de pointe pour des applications médicales, ou de développer des micro- et nanosystèmes destinés à des appareils implantés/portables. Le PHRT a de plus créé deux plateformes afin d'obtenir qualitativement d'excellentes données moléculaires, à partir d'échantillons cliniques: la plateforme génomique se trouve à Genève, la plateforme protéomique à Zurich. Celles-ci permettant - conjointement à d'autres données cliniques - une thérapie individualisée.

Sur quel type de données met-on l'accent ?

Grâce aux progrès dans les sciences de la vie et les technologies informatiques, on dispose actuellement de quantités croissantes de données pertinentes pour la santé: données cliniques, données génomiques et phénotypiques ou encore données provenant de biobanques. La « médecine personnalisée » a pour but d'utiliser ces données afin d'étudier et comprendre les processus et mécanismes à l'origine de pathologies concrètes en vue d'optimiser la prise en charge médicale de chaque patient individuellement. Le concept de « santé personnalisée » va encore plus loin en intégrant également les données que les individus collectent eux-mêmes (« self-tracking », « citizen data »). Les connaissances acquises profitent non seulement aux patients mais également à la

population saine en permettant par exemple d'identifier précocement les risques de maladie et de développer des stratégies de santé appropriées.

Pourquoi ne peut-on pas encore utiliser ces données et qui y aura accès à l'avenir ?

Pour pouvoir analyser les « Big Data », il faut rassembler et homogénéiser les données. Actuellement, les systèmes IT des hôpitaux suisses diffèrent. Une mission centrale du réseau SPHN est donc d'assurer la compatibilité des données entre les hôpitaux suisses et les institutions de recherche. Le SPHN n'existe que depuis 2017.

Outre la faisabilité technique, il convient également de garantir le traitement responsable des données ainsi que la sécurité des données. Des efforts considérables sont entrepris pour protéger ces données contre tout abus. Concernant leur sécurité, il est toujours pris le chemin le plus sûr et non le plus rapide. Nos institutions s'efforcent de répondre aux standards les plus élevés afin de nous assurer la confiance du public.

Quels projets sont soutenus par le PHRT ?

Le PHRT soutient quatre types de projet, en lien les uns avec les autres :

- Plateformes technologiques générant des profils moléculaires individualisés d'excellente qualité et des cohortes cliniques. Les données devraient pouvoir s'échanger facilement (être « interopérables ») entre partenaires de recherche. Le projet vise deux phases: (a) dans un premier temps, des technologies abouties, bien établies, pour la génomique et la protéomique d'échantillons cliniques, (b) dans un deuxième temps, de nouvelles plateformes technologiques issues de projets de technologie translationnelle (translational technology en anglais) et servant à la prise de décision clinique.
- Projets de technologie translationnelle : technologies avancées, innovantes, développées dans le domaine des EPF et appliquées en médecine. Quelques-unes pourraient constituer la base de plateformes technologiques ou compléter des plateformes déjà existantes.
- Projets de recherche en médecine/santé personnalisées d'intérêt direct pour le patient.
- Recherche interdisciplinaire et formation de la prochaine génération de chercheurs dans le domaine de la santé personnalisée. Il existe deux niveaux de projets : (a) projets de doctorat interdisciplinaires (« iDoc ») établissant le pont entre les sciences naturelles/l'ingénierie et la médecine, et (b) bourses postdoctorales interdisciplinaires pour le passage de jeunes scientifiques à une culture de recherche interdisciplinaire en santé personnalisée.

Dans la mesure du possible, ces projets sont sponsorisés par le Swiss Data Science Center (SDSC). Quelques projets sont encouragés conjointement avec le SPHN.

Littérature

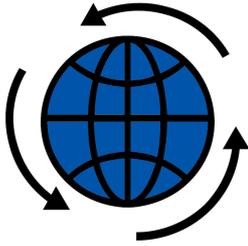
Lawrence A, Selter L (2017) L'initiative nationale en un clin d'œil. Bulletin des Médecins Suisses, DOI: 10.4414/saez.2017.05640

Meier-Abt P et al (2018) The Swiss approach to Precision Medicine, Swiss Medical Weekly.

SPHN (2018) SPHN at a Glance.

Vayena E (2017) Un cadre éthique pour l'échange de données. Bulletin des Médecins Suisses, DOI: 10.4414/saez.2017.05941

A propos du portail



Le portail "Santé personnalisée" est un produit du Forum Recherche génétique de l'Académie suisse des sciences naturelles.

Ce portail thématique fournit des informations de base et présente de possibles domaines d'application ainsi que des travaux de recherche en cours. La version de base du portail a été publiée en 2018 et sera continuellement mise à jour avec d'autres sujets.

Le portail a été créé dans le cadre du projet "L'humain sur mesure - santé personnalisée".

Membres du groupe d'experts:

Martine Jotterand, Prof hon CHUV et Université de Lausanne

Eric Kübler, Fachhochschule Nordwestschweiz

Stefan Kohler, Vischer AG

Patrick Matthias, Friedrich Miescher Institut Basel

Vincent Mooser, CHUV

Heinz Müller, Eidgenössisches Institut für geistiges Eigentum

Carlo Rivolta, Université de Lausanne

Rédaction:

Luzia Guyer, Secrétariat Forum Forum Recherche génétique

Andres Jordi, Communication SCNAT

Stefan Kohler, Vischer AG

Franziska Oeschger, Secrétariat Forum Forum Recherche génétique

Lucienne Rey, texterey

Benedikt Vogel, Dr. Vogel Kommunikation

Traductions:

CVB-International

Martine Jotterand, Prof hon CHUV et Université de Lausanne

Illustrations:

Natascha Jankovski (Grafiken)

<https://thenounproject.com> (Icons)