

**NOTE DE  
CADRAGE**

# Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19

Validée par le Collège le 24 avril 2020

**Date de la saisine** : 11 avril 2020**Demandeur** : Ministère des Solidarités et de la Santé**Services** : Service évaluation des actes professionnels et service évaluation économique et de santé publique**Personnes chargées du projet** : Patricia Minaya Flores (cheffe de projet), Andréa Lasserre (cheffe de projet), Nadia Zeghari-Squalli (adjointe chef de service), Cédric Carboneil (chef de service), Michèle Morin-Surroca (cheffe de service), Suzie Dalour (assistante)

## 1. Présentation et périmètre

### 1.1. Demande

Par saisine ministérielle du 11 avril 2020, en contexte d'urgence épidémique, le Ministre des Solidarités et de la Santé a demandé à la HAS de définir la place des tests sérologiques dans la prise en charge de la maladie COVID-19.

Un premier travail portant sur la qualification des tests sérologiques sous forme de cahier des charges a été récemment publié et peut être consulté en ligne<sup>1</sup>.

Le deuxième volet, objet de cette note de cadrage, consiste à définir la place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19, leur articulation avec les différents types de tests et leur usage potentiel lors du déconfinement.

Cette évaluation des indications n'abordera pas la question du recours aux autotests sérologiques, qui fera l'objet d'un troisième volet.

### 1.2. Contexte

En France, les premiers cas de la maladie COVID-19, pneumonie provoquée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, ont été officiellement détectés le 24 janvier 2020. Après la diffusion des gestes barrières et la mise en place progressive des diverses mesures de distanciation sociale, un confinement a été mis en place le mardi 17 mars 2020.

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3179992/fr/cahier-des-charges-definissant-les-modalites-d-evaluation-des-performances-des-tests-serologiques-detectant-les-anticorps-diriges-contre-le-sars-cov-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179992/fr/cahier-des-charges-definissant-les-modalites-d-evaluation-des-performances-des-tests-serologiques-detectant-les-anticorps-diriges-contre-le-sars-cov-2)

Il est demandé à la population, en plus du confinement, de respecter des mesures barrières, interventions « non médicamenteuses » à visée préventive (hygiène personnelle reposant entre autres sur le lavage des mains régulier et sur la distanciation sociale).

Le but du confinement au niveau national est de i) préserver les capacités du système de santé à la prise en charge de tous les patients, et de ii) diminuer la vitesse de transmission du SARS-CoV-2.

La sortie annoncée du confinement à partir du 11 mai prochain soulève les sujets de la connaissance du statut de la personne, de la capacité à tester, isoler et traiter chaque « cas » et à retracer chaque contact comme recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Ce déconfinement progressif pourrait donc être initié à l'aide de différentes mesures barrières et outils dont les tests sérologiques permettant la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Au-delà de cette période de déconfinement, jusqu'à ce qu'un vaccin ou un traitement efficace soient commercialisés, une phase de « vie collective avec le virus » s'annonce.

Dans ce cadre, le sujet des tests sérologiques, leur nature (automatisables/unitaires), leurs performances (notamment en termes de sensibilité et spécificité cliniques) et intérêt (indications et place dans la stratégie de prise en charge) doit être traité. Les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques ont été définies au sein du cahier des charges produit par la HAS dans le cadre du premier volet. Ce dernier a notamment préconisé l'évaluation systématique de tout test sérologique COVID-19 par le Centre National de Référence (CNR) « virus des infections respiratoires (dont la grippe) ». Ces évaluations ont débuté la semaine dernière et sont actuellement en cours. Ce deuxième volet de travail consistera à définir la **place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19**, leur articulation avec les différents types de tests et leur usage potentiel lors du déconfinement.

**La présente note de cadrage vise à préciser les objectifs et les questions d'évaluation qui seront traitées, ainsi que la méthode de travail qui sera utilisée.**

### 1.3. Problématique

Si les données scientifiques et les publications sont nombreuses, le recul est encore faible sur plusieurs domaines.

#### Immunité collective

Mi-mars, il a été estimé que chaque malade peut contaminer en moyenne trois personnes ( $R_0 \approx 3$ ) [4, 5]. Pour une réduction drastique du SARS-CoV-2, il faudrait donc qu'une proportion de l'ordre de 60-70 % de la population soit immunisée, c'est-à-dire entre 40 et 50 millions de français selon les études de modélisation [4].

D'après le rapport numéro 13 de l'*Imperial College London* du 30 mars 2020, le taux de personnes infectées en France (au 28 mars 2020) était estimé à 3 % [1,1 %-7,4 %] [4]. Des modélisations prennent maintenant en compte le confinement et aboutissent à la date du 11 mai à un ratio de reproduction de 0,5 [6].

D'après la publication de Salje H *et al.*, l'immunité collective en France ne dépasserait pas 5,7 %, pouvant atteindre environ 12 % dans les zones les plus touchées (12,3 % en Ile-de-France et 11,8 % en Grand-Est) [6]. Cela pose donc la question de la prévalence variable de la maladie en France.

## Statut sérologique des patients COVID-19

Les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus. Peu d'études sur la cinétique de la réponse en Ac anti-SARS-CoV-2 chez des patients COVID-19 sont encore disponibles à ce jour. Ces études ont néanmoins permis de statuer sur les éléments suivants :

La production d'IgM et/ou d'IgG n'étant détectable chez les patients symptomatiques qu'à partir de la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes, les tests sérologiques ne sont donc pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection COVID-19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes. Par conséquent, il est rappelé que seul le test moléculaire de détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2 par RT-PCR est aujourd'hui recommandé pour le diagnostic lors de la phase aiguë du COVID-19.

Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer si la personne est contagieuse ou pas. En effet, il n'y a pas de corrélation établie entre production d'anticorps et présence du virus infectieux. D'ailleurs, la séroconversion ne s'accompagne pas d'une baisse de la charge virale. De plus, ni la dose initiant une réponse anticorps, ni la dose infectante du SARS-CoV-2 ne sont aujourd'hui connues [7-10]. Par ailleurs, le caractère infectieux du virus détecté par RT-PCR fait aujourd'hui débat, ce dernier n'étant pas toujours cultivable. Toutefois, en l'attente d'une caractérisation plus précise de la cinétique de production de virus infectieux, tout virus détecté par RT-PCR est aujourd'hui considéré comme potentiellement infectieux.

L'induction d'une réponse immunitaire (immunisation) dirigée contre le SARS-CoV-2 chez l'ensemble des patients symptomatiques et mesurable par les tests sérologiques est aujourd'hui communément admise. Mais, la question d'une immunité protectrice contre le COVID-19 induite par des anticorps produits contre le SARS-CoV-2 fait toujours l'objet de discussions. En effet, immunisation n'est pas systématiquement synonyme d'immunité (ou de protection) contre une nouvelle infection par ce même virus. Pour que l'immunisation soit protectrice, il faut notamment que l'organisme produise des titres importants d'anticorps empêchant l'action du virus (et notamment son entrée dans les cellules cibles). Or, le titre d'anticorps neutralisants nécessaire pour assurer une protection ainsi que la durée de production d'anticorps neutralisants sont encore inconnus. Notons d'ailleurs que si des tests visant à détecter et à titrer des anticorps neutralisants existent en recherche fondamentale et sont en cours de développement pour une utilisation plus large, leur utilisation en routine clinique et notamment à large échelle sera probablement difficile, compte tenu de la lourdeur de ces techniques et du risque important de variabilité inter-laboratoire.

Des connaissances essentielles sont encore manquantes à ce stade. Elles concernent deux domaines distincts mais complémentaires. Un premier domaine relatif à l'infection par le SARS-CoV-2 en elle-même dont les réponses permettront de définir la doctrine de prise en charge, notamment quant à la réalisation de tests :

- L'infection chez les patients asymptomatiques déclenche-t-elle une immunisation protectrice et mesurable par les tests d'anticorps disponibles ?
- L'immunité acquise est-elle de même ampleur et durée :
  - Chez les patients asymptomatiques et symptomatiques ? En fonction de la localisation des symptômes ? De la gravité ?
  - Selon l'âge et le sexe ? Autres facteurs ?
- Quelle est la durée de l'immunité acquise chez les patients infectés ?
- Quelles sont les cinétiques respectives de la sérologie et de la charge virale ?

- Compte tenu de ces cinétiques respectives, quels sont les profils sérologiques pour lesquels le patient peut être contagieux et pour quelle durée ?
- Quelle est la prévalence du COVID-19 dans les différentes populations d'intérêt ?

Le second domaine, plus applicatif, permettra de déterminer la place des tests sérologiques dans cette prise en charge :

- Quelle peut être la place de la sérologie dans le diagnostic de l'infection COVID-19 en complément de la RT-PCR, notamment pour les patients non encore diagnostiqués et avec une apparition des symptômes il y a plus de sept jours ?
- Etant donné que certains patients peuvent être positifs pour la RT-PCR même après le développement d'anticorps, est-il pertinent de coupler un test sérologique et un test RT-PCR (une sérologie positive avec un résultat de RT-PCR négatif pourrait réduire les chances que des personnes encore contagieuses réintègrent la société) ?

### **Pertinence des populations à tester**

En raison du confinement, le taux d'attaque du virus est resté faible, la plupart de la population n'aurait donc pas développé des anticorps (sauf à avoir été exposée). Ainsi, à ce stade, une stratégie de test systématique et exhaustif de la totalité de la population ne semblerait pas pertinente. Cependant, il existe des catégories socio-professionnelles qui ont continuées à être potentiellement exposées durant la période de confinement pour lesquelles le taux d'attaque pourrait être plus important (*i.e.* personnel soignant, personnel d'établissements sociaux ou médico-sociaux, auxiliaires de vie, caissières, pompiers, livreurs, agents de voirie, policiers/gendarmes, professionnels du secteur de l'éducation nationale etc.) et chez lesquelles la réalisation d'un dépistage systématique pourrait avoir un intérêt collectif au-delà de l'intérêt personnel.

De plus, l'évaluation de la pertinence à réaliser des tests sérologiques chez certaines populations en fonction des probabilités d'avoir été en contact avec le virus (patients présentant un diagnostic syndromique suivis en ville ou cas contacts de ceux-ci) pourrait avoir un intérêt dans la conduite du déconfinement et donc être envisagé.

Enfin, la question de la réalisation de tests (par RT-PCR ou sérologie) pour les populations à risque de formes graves de COVID (patients présentant des maladies chroniques...) ou pour les femmes enceintes se pose, que ce soit dans un contexte de déconfinement ou d'accès à des structures de soins.

La définition de la population cible à tester par sérologie est donc nécessaire et la stratégie sera définie lors du présent travail d'évaluation dans une optique d'utilité décisionnelle. Cette évaluation de la pertinence devra être effectuée en fonction d'objectifs explicites et devra notamment prendre en considération la prévalence de l'infection dans les populations considérées.

## **1.4. Enjeux**

Les enjeux sont nombreux et de différentes natures. Quelques exemples :

### **Santé publique**

La grande incertitude scientifique liée à l'émergence du SARS-CoV-2 (apparu il y a moins de quatre mois) portant notamment sur la réaction immunitaire qu'il provoque ou sur la sensibilité et spécificité des tests font que les décisions de santé publique vont se fonder sur des hypothèses qui peuvent évoluer rapidement. La progression constante des connaissances disponibles et l'évolution de la situation épidémique imposent une actualisation des orientations qui auront été recommandées.

Aussi, la HAS estime que les autorités sanitaires devront rester vigilantes et être en capacité à adapter les décisions rapidement.

Les stratégies de dépistage et de diagnostique qui seront envisagées dans les prochaines semaines et notamment dans le contexte de sortie progressive de confinement devront s'accompagner d'une surveillance sentinelle nationale complète et soutenue, et coordonnée par les autorités de santé publique. Le suivi de l'activité syndromique et de l'activité de propagation dans la population est indispensable pour pouvoir prendre des mesures rapides afin de maintenir le R au plus bas niveau possible, idéalement inférieur à 1.

### **Organisationnel**

Les choix de tests considérés comme pertinents à l'issue de l'évaluation auront un impact organisationnel majeur que ce soit en fonction du type de tests choisis (qualitatif et/ou semi-quantitatif) ou de l'effecteur du test (biologistes médicaux en cas d'examen de biologie médicale ou autres professionnels de santé/associations en cas de Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD)).

La question de l'accessibilité des tests de qualité constitue un enjeu important. La capacité de production pour réaliser des tests d'anticorps devra être à la hauteur du besoin.

Les laboratoires publics et privés devraient en assurer l'opérationnalisation. Les autorités devraient alors garantir l'approvisionnement de la chaîne.

### **Éthique**

Les principes fondamentaux de l'éthique biomédicale doivent être particulièrement considérés : pertinence, bienfaisance individuelle et autonomie, bienfaisance collective et solidarité. Par ailleurs, se pose également la question de la balance entre liberté individuelle et contraintes de santé publique. Le recours à des cadres de référence préexistants liés à l'utilisation de tests ou au contexte COVID-19 (CCNE, NHS, OMS) permettra de faciliter l'analyse du domaine éthique [11-13].

### **Sociétal**

En cette période d'acquisition progressive des connaissances, notamment sur l'immunité conférée par l'infection, le principal risque sociétal est que la population assimile la sortie du confinement à la fin de l'épidémie et abandonne les gestes barrières. Le déconfinement ne doit pas encore être perçu/interprété par la population comme un retour à la vie normale. Le maintien des gestes barrières devra être réaffirmé.

Cette problématique de l'abandon de gestes barrières se pose également de la part de personnes se considérant faussement protégées ayant eu recours par exemple à des tests sérologiques non validés scientifiquement. En effet, l'utilisation d'une sérologie « sauvage » non validée avec rendu individuel accompagné d'une possible mauvaise interprétation représente un risque collectif majeur.

L'emploi des tests sérologiques soulève aussi des questions au sein des relations employeurs - employés. Le médecin du travail aura un rôle à jouer très important.

Par ailleurs, l'acceptabilité de l'accès aux tests, notamment en cas de hiérarchisation populationnelle pourrait également présenter un risque sociétal, notamment compte tenu du risque de perception d'inégalité d'accès pour les personnes non prioritaires ou sans accès aux tests (ruptures, territoires etc...).

## Économique

Le confinement touche toutes les activités ce qui a produit un recours massif au chômage partiel. Si la levée progressive du confinement permettra une reprise progressive des activités, la consolidation de cette reprise est étroitement liée à l'évolution de l'épidémie.

### 1.5. Objectifs et périmètre de l'évaluation

L'objectif est de déterminer la place des tests sérologiques (automatisables, unitaires/TROD) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 :

- Dans quelles indications ?
- Pour quelles populations ?
- Par quels acteurs ?
- Avec quelle organisation ?
- Pour quelles priorités (sanitaires ou socio-économiques) ?
- Quels types de tests sérologiques ?

Il conviendra également d'établir l'articulation entre les différents types de tests (*i.e.* RT-PCR/sérologie et sérologie automatisable/unitaire, sérologie qualitative ou semi-quantitative) dans différentes situations.

### 1.6. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation sont les suivantes :

- Quelles sont les indications (voire non-indications) des tests sérologiques :
  - Lors du diagnostic (en cas de diagnostic initial non concluant ? De diagnostic de rattrapage ? Intérêt du diagnostic étiologique ?) ?
  - Lors du suivi de la maladie : évolution du statut immunitaire, orientation en vue d'un ajustement de prises en charge thérapeutiques/préventives lorsque celles-ci seront disponibles (médicaments, vaccination) ?
  - Lors du suivi des nouveaux cas et de leurs cas-contacts rapprochés ?
  - En contexte de sortie du confinement (détermination du statut immunologique en population générale ? Reprise de l'activité professionnelle ? Accès aux établissements de soins, sociaux ou médico-sociaux ? Prise en charge de patients à risque de développer une forme grave de la maladie COVID-19 ?) ?
  - Lors d'enquêtes de séroprévalence en population ?

De plus, pour chacune des indications pertinentes, il sera également traité les questions suivantes :

- Quelles sont les populations cibles (*i.e.* professionnels de santé, personnels des secteurs social et médico-social, employés des opérateurs d'importance vitale, personnes en contact avec des sujets fragiles, population à risque de développer une forme grave de la maladie COVID-19, personnes résidant en hébergement collectif ou en espace clos, population générale, donneurs de sang) ?
- Quelles sont les modalités de réalisation : quels isotypes et à quel moment (*i.e.* sujets asymptomatiques/en bonne santé, patients avec diagnostic syndromique suivis en ville, patients hospitalisés avec diagnostic confirmé, cas contacts) ?
- Quelles sont les limites des tests sérologiques ?

- Quelles sont les situations justifiant de la combinaison (association ou séquence) de différents tests (sérologiques qualitatifs/quantitatifs/PCR) ? Des algorithmes peuvent-ils être proposés dans des circonstances données : prise en charge des patients à l'hôpital, en ville, confirmation de la guérison, enquêtes épidémiologiques de séroprévalence dans une approche d'échantillonnage ?
- Quelles modalités d'interprétation des séquences des tests réalisés (par quels acteurs ? Quel lien avec le contexte clinique du patient ? Avec son exposition ? Quelle traçabilité pour les résultats des tests ? Quelles conduites à tenir en cas de résultats négatifs ?) ?

## 2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

### 2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Certaines questions pourront trouver réponse avant la date limite de la production de cet avis. En revanche, d'autres nécessiteront de disposer d'un peu plus de recul et notamment des résultats de travaux qui sont en cours. Ce travail pourra donc être actualisé ultérieurement en fonction de l'avancée des connaissances scientifiques.

Le présent travail s'appuiera d'une part sur l'analyse de la littérature scientifique, des recommandations nationales et internationales, des rapports nationaux et internationaux en lien avec la thématique. Elle sera réalisée par une équipe d'évaluateurs interne. D'autre part, les positions d'un groupe d'experts et d'un groupe d'appui/relecture seront également prises en compte.

### 2.2. Composition qualitative des groupes

Deux groupes sont constitués :

- Un « groupe de travail » (GT) composé des experts suivants :
  - Pierre-Yves Boëlle (méthodologiste-épidémiologiste),
  - Patrick Castel (sociologue),
  - Marie Citrini (patient-expert),
  - Serge Gilberg (médecin généraliste),
  - Anne Goffard (virologue)
  - Pierre Hausfater (médecin urgentiste),
  - Karine Lacombe (infectiologue)
  - Odile Launay (infectiologue),
  - Astrid Vabret (virologue).

Les liens d'intérêt des membres du GT ont été préalablement analysés par la HAS.

- Un « groupe d'appui/relecture » composé de parties prenantes représentées par :
  - Sibylle Bernard-Stoecklin (Santé Publique France),
  - Sonia Burrel (Société Française de Microbiologie),
  - Franck Chauvin (Haut Conseil de Santé Publique),
  - Jean-Claude Dupont (HAS CEESP, Hospinnomics),
  - Jean-Louis Guéant (Commission Nationale de Biologie Médicale),
  - Xavier de Lamballerie (REACTING),
  - Christelle Ratignier-Carbonneil (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé),
  - Laurence Meyer (INSERM),
  - Franck Molina (CARE),
  - Jean-Pierre Thierry (France Asso Santé),
  - Sylvie van der Werf (Centre National de Référence « virus des infections respiratoires dont la grippe »),
  - Yazdan Yazdanpanah (Conseil Scientifique, CARE).

Le groupe de travail aura pour mission de se positionner en tant qu'experts sur les indications précises pour les tests sérologiques et notamment sur leur place dans la stratégie de prise en charge actuelle du COVID-19 par rapport aux autres tests disponibles. Enfin, il est également attendu du GT d'apporter des commentaires et de compléter, si besoin, la version initiale du rapport d'évaluation réalisé par la HAS.

Le groupe d'appui i) donnera un avis sur les objectifs et questions d'évaluation définis lors du cadrage, et dans un second temps ii) procédera à la relecture du projet de rapport d'évaluation réalisé par la HAS pour émettre leur avis concernant l'acceptabilité des propositions formulées.

### **2.3. Productions prévues**

- Rapport d'évaluation technologique

## **3. Calendrier prévisionnel des productions**

- Rapport d'évaluation relatif aux indications des tests sérologiques (automatisés, TROD), date de validation du collège : 02 mai 2020.

## Définitions

**La sensibilité clinique** correspond à la probabilité d'avoir un test positif chez les malades, c'est-à-dire pour les tests sérologiques en contexte COVID-19 par la capacité à détecter les Ac (IgM et/ou IgG) dirigés contre le virus SARS-CoV-2, sur des sérums de patients préalablement connus pour être atteints du COVID-19 c'est-à-dire chez lesquels le SARS-CoV-2 a été mis en évidence de manière formelle par un test RT-PCR positif conforme aux exigences de la HAS dans son avis du 6 mars 2020.

**La spécificité clinique** correspond à la probabilité d'avoir un test négatif chez les non-malades, c'est-à-dire pour les tests sérologiques en contexte COVID-19 s'assurer que le test ne détecte pas d'Ac (IgM et/ou IgG) dirigés contre le virus SARS-CoV-2, sur des sérums de donneurs sains (donneurs pré-épidémiques par exemple).

## Références bibliographiques

1. Nussbaumer-Streit B, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, 4: CD013574.
2. Ainslie KEC, et coll. Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment. Imperial College London (24-03-2020) <https://doi.org/10.25561/77646>
3. Leung K, et coll. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment, The Lancet, avril 2020 DOI 10.1016/s0140-6736(20)30746-7
4. Flaxman S et coll. Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London (30-03-2020).
5. Di Domenico L et coll. Expected impact of lockdown in Île-de-France and possible exit strategies. Report 9 [www.epicx-lab.com/covid-19.html](http://www.epicx-lab.com/covid-19.html) (under review)
6. Henrik Salje, et coll. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. 2020. pasteur-02548181
7. Wölfel R, et coll. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
8. He X, et coll. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020 Apr 15. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5
9. Lou B, et coll. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. doi: 10.1101/2020.03.23.20041707
10. Zhao J, et coll. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344
11. Comité Consultatif National d'Éthique. La contribution du CCNE à la lutte contre COVID-19 : Enjeux éthiques face à une pandémie.2020. <https://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/la-contribution-du-ccne-la-lutte-contre-covid-19-enjeux-ethiques-face-une-pandemie>
12. Organisation Mondiale pour la santé. 2020. [Distilling existing guidance to support COVID-19 Research & Development](https://www.who.int/publications/m/item/distilling-existing-guidance-to-support-covid-19-research-and-development)
13. National Health Services. 2020. <https://www.hra.nhs.uk/covid-19-research/covid-19-guidance-sponsors-sites-and-researchers/>