

QFT NEWS

Mar 2009

Importance de la Sensibilité et de la Spécificité dans les tests de dépistage de la tuberculose

Une entrevue avec le docteur James Rothel, Chief Scientific Officer de Cellestis.

QFT News « Le test QuantiFERON-Gold In-Tube est disponible sur le marché depuis à présent près d'un an aux Etats-Unis, en Europe et dans certaines régions de l'Asie, depuis quelques années. Comment définiriez-vous la performance de ce produit par rapport à la version antérieure de ce test ? »

Jim Rothel « Tout d'abord, je peux vous dire que le nouveau format du test In-Tube est plus simple dans son utilisation, ce qui signifie qu'un plus grand nombre de personnes de différents modes d'exercices (spécialistes privés ou institutions) est capable d'utiliser le test QFT. Dans la version précédente, les tubes de sang devaient absolument être au laboratoire dans les 12 heures afin que soient effectuées les quelques manipulations nécessaires. Ce critère rendait le test QFT inabordable pour nombre d'entre eux. Pour ce nouveau format de test, il suffit juste de secouer les tubes QFT pendant encore quelques secondes, puis de les placer dans un incubateur, ce qui est possible même dans les coins isolés du monde. Ce procédé rend l'utilisation du test QFT beaucoup plus aisée.

Néanmoins, je pense que le plus grand avantage du test In-Tube n'a peut-être pas encore été entièrement perçu : des études comparatives directes montrent en effet que la sensibilité du test QFT In-Tube pour le diagnostic de la tuberculose active est souvent 6 à 10% plus élevée que dans la version précédente avec l'antigène liquide. En ce qui concerne le thème de la sensibilité du test, pour beaucoup, il existe encore des malentendus. »

QN « Des malentendus ? Pouvez-vous préciser votre pensée en nous donnant un exemple. »

JR « On écrit tant de choses concernant le test QFT en ce moment. Ce qui est souvent cité, ce sont des estimations de sensibilité et de spécificité dérivant de méta-analyses qui se basent sur des cas de tuberculose active. Pour être franc avec vous, ces données sont souvent dépassées au moment même où elles sont imprimées. En réalité, une analyse à jour, indépendante n'existe pas pour le moment et cela ne peut que provoquer des méprises.

Si nous observons par exemple la sensibilité du test QFT, on remarque qu'elle varie clairement d'étude à étude. Pourtant, une constante persiste : les études effectuées dans les pays en voie de développement font preuve de valeurs plus faibles que celles effectuées dans les pays industrialisés tel que le Japon, l'Europe de l'Ouest ou les Etats-Unis. Cela a probablement un rapport avec le taux de gravité de la tuberculose maladie au moment du test et à la vraisemblance d'une immunodéficience ou de malnutrition dans des zones faibles en ressources. C'est pourquoi, lorsque l'on veut prendre les estimations de sensibilité en compte, il est judicieux de considérer les études conduites au sein d'une population qui ressemble à celle que vous allez

tester. Il est aussi recommandé de s'assurer que cette étude a bien utilisé la même version du test QFT que celle que vous avez l'intention d'utiliser. Dans le cas de QuantiFERON-Gold In-Tube, la sensibilité moyenne pour la tuberculose active mesurée au cours d'études réalisées dans les pays industrialisés est approximativement de 85%. Cela ne concorde pas avec le résultat de plus de 90% qui est relevé dans d'autres études. Cependant, il est important de rappeler que ce résultat est obtenu dans les cas de tuberculose active—nombre de ces patients sont immunodéprimés—et que la sensibilité du test QFT est presque certainement encore plus élevée chez les personnes en bonne santé, donc avec un système immunitaire intact, mais qui sont atteintes d'infection tuberculeuse latente. »

QN « Lorsque les tests de tuberculose sont mentionnés, beaucoup énoncent la sensibilité des tests IGRA. Par contre, à entendre leurs propos, la spécificité semble avoir moins d'importance. Quel est votre avis là-dessus ? »

JR « Manifestement, dans le cas de diagnostics de maladies infectieuses, la sensibilité d'un test est très importante. Nous sommes fiers qu'elle atteigne un aussi haut niveau avec le test QFT et, en particulier, qu'elle soit plus élevée que celle de l'intradermoréaction tuberculique (IDR), vu qu'elle constituait un des principaux critères lors de la conception du test QFT. Cependant, dans les pays industrialisés, la prévalence de l'infection tuberculeuse au sein de la majorité des populations testées est très faible et indubitablement, cela accentue d'une certaine manière l'importance de la haute spécificité par rapport à celle de la sensibilité.

Je crois que nous devrions tout d'abord définir le terme spécificité avant d'en discuter son importance. La spécificité est l'identification exacte des échantillons négatifs—c'est-à-dire, le test donne une réponse négative pour un individu qui n'est pas atteint par la maladie. Lors du développement du test QFT, les cliniciens nous ont fait savoir qu'ils avaient besoin d'un test à haute spécificité afin de pouvoir diagnostiquer une infection tuberculeuse latente (ITL). En effet, la faible spécificité de l'intradermoréaction tuberculique représentait pour eux un problème majeur lors de l'identification d'une infection tuberculeuse latente. La faible spécificité de l'IDR est connue, puisque l'on a constaté qu'une vaccination préalable au BCG et les mycobactéries non-tuberculeuses (MNT) ont une influence sur les résultats. Si l'on considère en outre le fait que dans la majorité des zones industrialisées dans le monde, la prévalence de la tuberculose est faible, il est clair que la spécificité devient le facteur crucial. A titre d'exemple : dans un environnement, dans lequel 5 personnes testées sur 100 sont positives au test de l'infection tuberculeuse latente, un test tel que le QFT avec ses 99% de spécificité donne un faux-positif et identifie

correctement les 5 individus infectés par la tuberculose. Ainsi, dans ce cas, 6 individus sont reconnus positifs, pour trouver les 5 personnes réellement infectées. Supposons que nous utilisions un test qui n'a que 90% de spécificité, tout en gardant le même pourcentage de sensibilité : 15 personnes seront reconnues positives, mais un tiers d'entre elles seulement seront en réalité infectées. De ce fait, 2 personnes sur 3 seront suivies, soumises à des thérapies médicamenteuses et autres traitements, etc—tout cela, pour une maladie qu'elles n'ont jamais eue. Le pourcentage des résultats réellement positifs diminue en même temps que la spécificité. Par conséquent, il est simple à mon avis, de constater que sans très haute spécificité, le diagnostic et le traitement de l'infection tuberculeuse latente ne sont, dans la plupart des contextes, que faiblement couronnés de succès. Pour répondre de manière plus directe à votre question, je crois que la plupart des gens font une fixation sur le thème de la haute sensibilité, et négligent ainsi de considérer l'aspect important que revêt la très haute spécificité du test QFT. »

QN « Il y a un instant, vous avez mentionné les critères de conception. Quelles étaient les spécifications auxquelles vous vouliez aboutir lorsque vous avez commencé à développer le QuantiFERON-TB Gold In-Tube ? »

JR « Notre principal objectif consistait à développer un test précis et pratique pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse, dont la spécificité et la sensibilité seraient en toutes circonstances en mesure de dépasser celles de l'IDR. En clair, cela signifie que les critères de spécificité originaux devaient obligatoirement dépasser les 98%, et je suis heureux de pouvoir dire que, avec une spécificité de plus de 99%, nous avons très largement atteint notre objectif. Le test ne pouvait en outre être influencé ni par des MNT, ni par le BCG, avoir une sensibilité aussi élevée que la spécificité et le niveau de la science le permettraient—et de surcroît, il devait être clairement plus performant que l'IDR. Ici de même, je suis heureux d'annoncer que nous avons satisfait à ces critères, comme les études le confirment. Nous savions en outre, grâce aux réactions des clients sur la version du QFT à antigène liquide, que le nouveau test devait pouvoir être automatisé afin d'être utilisé dans les laboratoires à haut rendement, dans lesquels le nombre des manipulations est réduit à un minimum. Les activités des laboratoires ne devaient pas être interrompues. Le test devait également être facile à utiliser, en ce sens que l'espace de temps attribué au transport de l'échantillon sanguin du site de prélèvement au laboratoire devait être suffisant, et aucune manipulation compliquée ne devait être réalisée lors de son arrivée au laboratoire. Le personnel de laboratoire ne devrait pas être obligé d'interrompre ses activités, juste pour réaliser un nouveau test de tuberculose. Le QuantiFERON-TB Gold In-Tube répond tout à fait à ses exigences. »

« Des études comparatives directes montrent en effet que la sensibilité du test QFT In-Tube pour le diagnostic de la tuberculose active est souvent 6 à 10% plus élevée qu'avec la version précédente à antigènes liquides. »

QN « Il est clair que vous avez choisi une valeur limite (cut-off) offrant une haute spécificité, mais quel effet cela a-t-il eu sur la sensibilité du test ? »

JR « En fait, pour de nombreux tests diagnostiques, il faut faire un compromis entre la sensibilité et la spécificité : changez la valeur limite pour augmenter un des deux composants et l'autre diminue automatiquement. À l'aide des données issues d'études cliniques, nous avons procédé à des analyses en utilisant un outil graphique, la courbe de ROC, et nous avons constaté qu'en choisissant une valeur limite qui nous donnait une spécificité plus grande que 98%—qui, vous vous en souviendrez, était un des critères principaux lors de la conception du test—nous obtenions également une très haute sensibilité pour la tuberculose active, plus haute que celle de l'IDR et ce, dans presque toutes les études, même en utilisant la valeur limite non spécifique de 5mm pour l'intradermoréaction tuberculique. C'est-à-dire, une sensibilité meilleure que celle relevée lors de l'interprétation la plus performante du test cutané et une spécificité de loin supérieure. Bien entendu, nous aurions pu choisir une valeur limite plus faible, qui aurait été justifiée par la volonté d'obtenir une sensibilité encore plus élevée, mais pour des raisons que je viens d'évoquer, cela n'est pas le critère le plus important pour un diagnostic efficace de la tuberculose-infection. En réalité, dans les cas de tuberculose latente cela pourrait être plutôt dénué de sens, étant donné que la sensibilité du test QFT est déjà probablement beaucoup plus élevée que les résultats rapportés dans le cas de tuberculose active. De plus, notre objectif était d'avoir une très haute spécificité. L'intradermoréaction tuberculique, avec sa plus faible sensibilité et sa spécificité insuffisante, a entraîné la pratique de prophylaxies par isoniazide (INH) sur des centaines de milliers d'individus qui n'en avaient pas besoin. Combien de personnes ont souffert de lésions du foie, ont eu besoin d'une transplantation de foie, sont mortes suite à une insuffisance hépatique ou se sont suicidées à cause d'une neurotoxicité due à l'INH—tout cela rien qu'en se basant sur un faux résultat positif lors d'une IDR ? Des phénomènes extrêmes relativement rares, j'en conviens, mais vu le nombre de personnes inutilement traitées, cela devrait donner à réfléchir, surtout lorsque l'on doit décider du test à utiliser. »

QN « Qu'en est-il des cas des enfants—un test à haute sensibilité n'est-il pas dans ce cas plus pertinent qu'un test à haute spécificité ? »

JR « Je suis d'accord avec vous sur le fait qu'une haute sensibilité est particulièrement importante dans le cas de jeunes enfants. L'on trouve à présent quelques publications démontrant que le test QFT fait preuve du même taux élevé de sensibilité chez les enfants que chez les adultes. Tout d'abord, je voudrais dire à ce propos ce que je dis toujours—pour les jeunes enfants, chez lesquels le contact avec un cas infectieux est prouvé, procédez selon les directives—passez au traitement, peu importe le résultat du test. Étant donné le risque plus élevé de complications de tuberculose chez les jeunes enfants et vu que la prophylaxie par INH est perçue comme comportant de faibles risques de santé chez les jeunes enfants, certains médecins argumentent en disant que la spécificité est moins importante. Pourtant, même chez les enfants, cette thérapie comporte des risques d'hépatotoxicité et de neurotoxicité. Il est en outre incontestable que, pour l'enfant tout comme pour la famille, une prise quotidienne de médicaments pendant 9 mois est pénible, d'autant plus qu'en réalité elle n'est pas nécessaire. Dans les cas où il y a eu effectivement vaccination au BCG dans le pays d'origine et qu'il n'y a pas de risques spécifiques de contact avec la tuberculose, ces derniers aspects

doivent être pris en considération. En bref, chez les enfants, les tests diagnostiquant la tuberculose infection doivent être spécifiques et sensibles ; tous deux sont des paramètres très importants. Chez les enfants vaccinés au BCG, la spécificité de l'intradermoréaction tuberculinique est notoirement faible. Pour ces enfants, je conseillerais aux médecins qui prescrivent un traitement à l'INH en se basant uniquement sur un résultat d'IDR d'effectuer en plus un test QFT, vu sa plus grande spécificité. Veuillez prendre en compte que j'ai dit « en plus ». En aucun cas, et particulièrement chez les jeunes enfants, le diagnostic d'infection tuberculeuse latente ne peut se baser uniquement sur un résultat d'IDR ou IGRA. Ce ne sont là que des supports diagnostiques. Chaque évidence disponible devrait être examinée par le clinicien—nous devons réellement offrir à chacun les meilleures chances de diagnostic correct. »

QN « Il est à présent clair que la spécificité du test QFT est très élevée et en tant que telle, reproductible. Pourquoi les estimations portant sur la sensibilité du test QFT peuvent-elles différer autant selon qu'elles proviennent d'études cliniques ou de méta-analyses ? »

JR « Il y a en réalité quelques variables en jeu ici. Sommes-nous en train de parler de la sensibilité au niveau de l'infection tuberculeuse latente ou de la tuberculose active ? Le test QFT a une sensibilité plus élevée que l'intradermoréaction tuberculinique dans les deux cas. Premièrement, il y a actuellement deux versions du test QFT sur le marché mondial. Cela dit, la version In-Tube, la plus récente, est pour l'instant exclusivement utilisée en Europe ; quant aux Etats-Unis, le passage à la nouvelle version s'y fait assez rapidement. Je dis cela, car des études ont démontré que la sensibilité de la version In-Tube est 6 à 10% plus élevée que celle de la version du test QFT à antigènes liquides.

Deuxièmement, la sensibilité du test QFT est généralement estimée d'après des études menées auprès de personnes souffrant de tuberculose active—bien que, tel que je l'ai mentionné plus haut, le fait de comparer cette dernière avec la sensibilité dans des cas d'infection tuberculeuse latente est discutable. De nombreuses études sur la sensibilité ont été réalisées dans des régions pauvres, car il est plus facile d'y recruter des patients souffrant de tuberculose active en raison de leur haute prévalence. Les estimations du taux de sensibilité découlant de ces études sont en moyenne significativement plus faibles que les estimations découlant des études menées dans les pays industrialisés. Cet état de choses est probablement dû au fait que, au moment du test, les patients provenant des pays en voie de développement souffraient déjà d'une tuberculose active plus avancée et, en raison du virus de l'immunodéficience humaine (HIV), de la malnutrition et d'autres facteurs, il y a beaucoup de chance qu'ils étaient immunodéprimés.

Pour toutes ces raisons et bien d'autres encore, si l'on veut obtenir des estimations de sensibilité significatives, je recommande de toujours considérer les études reflétant sa propre situation au moment du test. Je dois admettre que je suis un peu sceptique en ce qui concerne la valeur des méta-analyses, à moins qu'il ne s'agisse d'une combinaison d'un très grand nombre d'études et que toutes se concentrent exactement sur le même format de test. Les méta-analyses actuelles portant sur les tests IGRA ne répondent pas à ces critères à mon avis. Elles ont tendance à concentrer des résultats dérivant de différentes versions sous un seul test ; on y retrouve même des résultats de versions de « recherche » sur les tests IGRA, qui sont en réalité des tests très différents de ceux utilisés dans la pratique. Et enfin, il y a tout simplement le pur hasard qui joue un rôle, comme nous pouvons le constater par la présence de larges intervalles de confiance dans certaines études ; ce qui veut dire que

les études risquent de ne pas être du tout contradictoires. Je crois néanmoins, que nous nous approchons à grands pas du moment où les données publiées portant sur les versions commerciales du test existeront en nombre suffisant, de sorte qu'une méta-analyse objective du test QFT In-Tube et peut-être d'autres tests IGRA, pourra être réalisée. Si quelqu'un est intéressé, je lui mets volontiers ma compilation d'études à disposition. »

QN « Quelques critiques insinuent que l'apparition de résultats indéterminés lors de l'utilisation du test QFT est un problème que nous n'avons jamais constaté avec l'intradermoréaction tuberculinique. »

JR « De telles remarques m'agacent à chaque fois. Il faut comprendre que le contrôle mitogène positif du test QFT rend tout d'abord compte du bon déroulement du test et ensuite, donne des indications sur le statut immunitaire de la personne testée. Un résultat indéterminé apparaît lorsqu'il y a des problèmes techniques ou si la personne fait preuve d'une réponse immunitaire insuffisante. Une fois les problèmes techniques éliminés, je pense qu'une réponse indéterminée du test QFT est un résultat tout à fait significatif qui démontre clairement qu'il faut « agir avec prudence ». Par contre, l'IDR n'a aucun contrôle pour attester du bon déroulement du test ou du statut immunitaire et donc, vous ne pouvez pas savoir si un résultat négatif est dû à un de ces facteurs ou s'il s'agit en effet d'une mesure de leur statut d'infection. En effet, si vous examinez des données cliniques comparatives, vous en concluez presque sans exception que les personnes ayant des réponses indéterminées au test QFT sont négatives à l'IDR ! Nous préférons fournir un résultat indéterminé plutôt qu'un faux-négatif, qui apporte un faux sentiment de sécurité aux patients et aux médecins. »

QN « Mais les résultats indéterminés ne sont-ils pas plus fréquents avec le test QFT qu'avec les autres tests IGRA présents sur le marché ? »

JR « Cela semble faire partie des dogmes qui ont été mal interprétés, et évidemment les fabricants des autres tests IGRA ont un intérêt direct à maintenir cette fiction. Mais d'après toutes les données publiées sur le test QuantiFERON-TB Gold In-Tube et sur celles du test commercial ELISpot, cette idée est bel et bien fautive. J'ai récemment consulté toutes les études publiées sur ces deux versions de test, en excluant les travaux sur la version précédente du test QFT ou les documents de recherche sur l'ELISpot, et j'ai trouvé bien plus de résultats indéterminés dans le cas du test commercial ELISpot. Encore une fois, toute personne qui désire se persuader par elle-même, peut consulter ma compilation. Je suis très ouvert et n'ai aucun problème à ce niveau. »

QN « Quelle est la situation des individus séropositifs ? N'êtes-vous pas préoccupé par le fait que le test QFT produise plus de résultats indéterminés parce qu'il ne normalise pas le nombre de cellules T dans de tels échantillons ? »

JR « Pour commencer, je ne suis pas sûr que les déclarations généralisées à propos des résultats indéterminés soient vraies, tout au moins en ce qui concerne ceux avec un nombre significatif de CD4. Il est vrai que le test QFT donne plus de réponses indéterminées chez les individus séropositifs / atteints du SIDA, mais cela concerne uniquement ceux dont le nombre de CD4+ est très faible. C'est là, à mon avis, la réponse appropriée à cette question—s'il n'y a pas de réponse immunitaire mesurable avec le contrôle Mitogène, comment pouvez-vous faire confiance à un résultat basé sur des antigènes spécifiques de la tuberculose ? Au cours d'études menées sur des individus séropositifs dans des régions industrialisées, le taux de

« Pour de nombreux tests diagnostiques, il faut faire un compromis entre la sensibilité et la spécificité : changez la valeur limite pour augmenter un des deux composants et l'autre diminue automatiquement. »

réponses indéterminées au test QFT est habituellement très faible, ce qui est probablement à mettre en relation avec une utilisation plus fréquente de traitements antirétroviraux et donc du nombre de CD4⁺ plus élevés. Dans les pays en voie de développement, toutes les personnes ayant souffert auparavant de tuberculose ont été exclues des études, ainsi que naturellement, celles décédées suite à la tuberculose. Mais la tuberculose maladie frappe dès les premiers stades dans la progression du virus de l'immunodéficience humaine (HIV). Dans ce cas, en considérant les malades à un stade plus avancé et le nombre de CD4⁺ qui se situe en-dessous de 200, les taux d'infection tuberculeuse devraient être clairement plus faibles, mais je ne pourrais pas vous dire de combien—et je doute que qui que ce soit d'autre puisse le dire avec certitude. Cependant, la notion qu'un nombre normalisé de lymphocytes dans un test améliorerait la performance du test chez le patient séropositif me semble assez douteuse. Même en considérant cette idée de plus près, cela manque de logique. Les individus séropositifs ont un nombre de CD4⁺ médiocre, mais la quantité générale de lymphocytes n'est habituellement pas aussi médiocre—dans certains cas même, elle est encore plus élevée que les taux normaux. Ce qui par contre a été modifié, c'est le rapport avec les autres cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC). Pour vous donner un autre exemple, imaginons un cas précoce de séropositivité : les PBMC du sang contiennent 10% de cellules CD4⁺ T. Cela signifie que parmi 250.000 PBMC purifiées, il y a à peu près 25.000 cellules CD4⁺ T. Par contre, chez un patient séropositif ou atteint du SIDA (HIV/SIDA), chez lequel à peu près seul 1% des lymphocytes sont des CD4⁺, les 250.000 PBMC purifiées contiendront uniquement 2.500 cellules CD4⁺ T. En quoi consisterait l'avantage de normaliser le nombre des lymphocytes en standardisant leur nombre ? Cela ne donnerait-il pas une fausse impression de compétence immunitaire puisque la réponse mitogène reste forte ? En fait, essayer de normaliser le nombre de cellules T entraîne uniquement plus de travail pour le laboratoire et augmente le temps et les frais investis dans la procédure du test. Des études menées par Jones, Luetkemeyer et Brock, pour n'en nommer que quelques uns, montrent que les résultats indéterminés du test QFT chez les individus ayant un nombre de CD4⁺ inférieur à 100 par µl (microlitre) sont plus répandus. Des données provenant de ces mêmes études suggèrent que le test QFT est plus sensible et spécifique que l'intradermoréaction tuberculinique pour le

diagnostic de l'infection *M. tuberculosis* chez les personnes séropositives. Tout individu ayant un nombre de CD4⁺ inférieur à 100 par µl est gravement immunodéprimé et chez ses personnes, l'IDR est, elle aussi, en général négative, indépendamment du statut de l'infection. Encore une fois, je réitère—s'il n'y a pas de réponse immunitaire, vous ne pouvez pas la mesurer. »

QN « Docteur Rothel, je vous remercie d'avoir pris le temps de nous parler et d'avoir ainsi clarifié quelques méprises courantes. »

Si vous désirez recevoir une copie de la compilation des études du Dr Rothel sur les résultats indéterminés, veuillez vous adresser par courriel à news@cellestis.com.

Références ayant trait à l'entrevue avec le docteur Rothel :

Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006; 7:56.

Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole-blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1164–70.

Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, Kawabe Y, Fujita A, Sasaki Y, Horiba M, Mitarai S, Yonemaru M, Ogata H, Ariga H, Kurashima A, Wada A, Takamori M, Yamagishi F, Suzuki K, Mori T, Ishikawa N. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect* 2008; 56:348–53.

Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantIFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* 2007; 12:88–92.

Jones S, de Gijssel D, Wallach FR, Gurtman AC, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantIFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:1190–5.

Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, Havlir DV. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:737–42.

Amérique du Nord / Amérique Latine

Cellestis Inc.

Courriel: customer.service@cellestis.com

Fax: +1 661 775 7479

Tél.: +1 661 775 7480 (en-dehors des USA)

Toll free: 800 519 4627 (uniquement aux USA)

Europe / Moyen Orient / Afrique

Cellestis GmbH

Courriel: europe@cellestis.com

Fax: +49 6151 428 59 110

Tél.: +49 6151 428 59 0

Asie / Océanie

Cellestis International

Courriel: quantiferon@cellestis.com

Fax: +61 3 9571 3544

Tél.: +61 3 9571 3500