



Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B : p. 33.

Guide « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales : p. 35.

N° 9/1999

2 mars 1999

ÉTUDE

COMPARAISON ENTRE LES RISQUES DE PREMIÈRES ATTEINTES DÉMYÉLINISANTES CENTRALES AIGUËS ET LES BÉNÉFICES DE LA VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

Daniel LÉVY-BRUHL, Isabelle REBIÈRE, Jean-Claude DÉSENCLOS, Jacques DRUCKER

Réseau National de Santé Publique

CONTEXTE

L'incapacité de la vaccination hépatite B ciblée sur les seuls groupes à risque à maîtriser la diffusion du virus de l'hépatite B (VHB) a conduit l'OMS à recommander des stratégies vaccinales élargies à l'ensemble des enfants d'une cohorte, pour tous les pays, quel que soit leur niveau d'endémicité pour l'hépatite B [1]. C'est dans ce contexte que la France a, en 1994, décidé d'inscrire la vaccination hépatite B dans le calendrier du nourrisson et de mettre en œuvre une campagne de vaccination en milieu scolaire, ciblée sur les pré-adolescents en classe de 6^e. Ces campagnes devaient être interrompues après 10 ans, lorsque la première cohorte d'enfants vaccinés dans les 2 premières années de vie aurait atteint l'âge du secondaire [2]. À l'exception des pays d'Europe du Nord, où le taux de portage de l'AgHBs est plus faible qu'en France, tous les pays industrialisés ont intégré dans leur calendrier vaccinal la vaccination des nourrissons et/ou des adolescents [3].

En France, la vaccination des pré-adolescents a connu un très large succès puisque la couverture des enfants de 6^e pour les trois premières années de vaccination scolaire a varié entre 75,0 % et 79,4 % [4]. La promotion de la vaccination a cependant largement débordé des cibles recommandées, puisque, fin 1997, plus de 75 millions de doses de vaccin avaient été vendues, dont plus de 80 % depuis 1994 (Agence du Médicament, communication personnelle). Plus d'un tiers de la population française a été vaccinée. La couverture dans la tranche d'âge des 16-20 ans, trop âgés pour avoir bénéficié de la campagne en milieu scolaire, étant fin 1997 de 80 %. Par contre, la vaccination des nourrissons a été moins bien acceptée, la couverture vaccinale dans cette tranche d'âge restant voisine de 30 % [5].

En raison de signalements, à l'Agence du Médicament, de troubles neurologiques évoquant des poussées de sclérose en plaques (SEP) dans les suites d'une vaccination hépatite B, une enquête nationale de pharmaco-vigilance a été initiée en 1994. Dans le cadre de cette enquête, trois études cas-témoins ont été menées chez l'adulte depuis 1994, deux dans des services de neurologie français, la troisième à partir de la base de données « General Practitioners Research Database » du Department of Health du Royaume-Uni. Les résultats préliminaires des deux dernières études ont été présentés à l'Agence du Médicament le 21 septembre 1998. Les trois études aboutissent à une estimation du risque relatif de première atteinte démyélinisante centrale (PADC) après vaccination variant entre 1,4 et 1,8 selon les enquêtes et les modalités d'analyse retenues. Aucun des tests d'association n'était significatif au seuil α de 5 % [6]. Cependant, devant la convergence des estimations, le Ministre chargé de la Santé a demandé au Réseau National de Santé Publique de réaliser, dans les plus brefs délais, une analyse bénéfices-risques de la vaccination hépatite B. Cette analyse était destinée à éclairer la décision concernant une éventuelle révision des stratégies de vaccination.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Évaluation des risques liés à la vaccination

L'analyse a porté sur les PADC notifiées dans les suites d'une vaccination hépatite B entre 1990 et 1997. Ces données ont été transmises au RNSP par l'Agence du Médicament. Les taux d'incidence des PADC attribuables à la vaccination ont été estimés en fonction de l'âge de vaccination et du délai de survenue de l'événement neurologique. Sous l'hypothèse d'un taux d'exhaustivité de la notification de ces événements se situant entre 50 et 100 %, deux scénarios ont été considérés, utilisant respectivement les bornes inférieure et supérieure de cet intervalle. Dans l'incertitude qui persiste quant à la réalité du risque, l'hypothèse défavorable au vaccin de l'existence d'une relation causale entre la vaccination hépatite B et la survenue d'une PADC a été retenue. En l'absence d'estimation du risque relatif chez l'enfant, deux

valeurs, dérivées des enquêtes cas-témoins menées chez l'adulte, ont été utilisées pour l'ensemble des classes d'âge : 1,4 et 1,8.

Le nombre de sujets vaccinés a été estimé à partir des données de vente de vaccins. Les risques de PADC pour un sujet vacciné ont été calculés sous l'hypothèse d'un risque identique pour chacune des doses d'une série comportant trois injections. Le taux de perte du vaccin a été estimé à 5 % des doses vendues. Afin d'effectuer une analyse spécifique de la stratégie de vaccination des pré-adolescents, le nombre de PADC éventuellement induites, sous ces différentes hypothèses, par la vaccination contre l'hépatite B d'une cohorte fictive de 800 000 pré-adolescents âgés de 11 ans a été réalisée.

Évaluation des bénéfices de la vaccination

Le bénéfice de la vaccination a été mesuré en termes d'hépatites B aiguës fulminantes et de complications sévères de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (cirrhoses et hépato-carcinomes) évitées. L'analyse a été conduite pour la stratégie de vaccination des pré-adolescents et pour deux niveaux d'incidence : celui qui prévalait en 1994, avant la campagne de vaccination hépatite B et celui de 1996, le plus bas atteint depuis lors. Le premier scénario permet de comparer le bénéfice épidémiologique des vaccinations effectuées ces dernières années avec les possibles risques de PADC qu'ont encourus les sujets vaccinés. Le second scénario vise à effectuer la même analyse pour les vaccinations à venir.

Le nombre cumulé d'infections par le virus de l'hépatite B, ainsi que des différentes manifestations cliniques résultantes, évitées par la vaccination, a été estimé pour cette même cohorte de 800 000 préadolescents, suivie de manière fictive jusqu'à l'âge de 30 ans. Une efficacité vaccinale de 95 %, entre 11 et 30 ans, a été retenue.

Les données utilisées pour l'incidence des hépatites B aiguës symptomatiques et leur distribution en fonction de l'âge sont issues du Réseau *Sentinelles* de surveillance des maladies transmissibles en médecine générale [7], [8].

Les données concernant l'histoire naturelle de l'infection par le VHB proviennent de la littérature internationale et ont été confirmées auprès des experts français du domaine. L'absence de consensus pour certains paramètres a conduit à envisager deux estimations, haute et basse, de l'incidence des complications de l'infection par le VHB (tableau 1).

Tableau 1 - Valeurs des paramètres utilisés dans les 2 scénarios de l'analyse

	Hypothèse basse de l'incidence des complications	Hypothèse haute de l'incidence des complications	Paramètres Constants
Proportion de formes symptomatiques parmi les infections aiguës	40 %	20 %	
Distribution des formes aiguës symptomatiques par âge (années 1990-1996) *	15-19 ans 6 % 20-29 ans 36 %		
Proportion de formes aiguës fulminantes	1 % **	1 % ***	
Proportion d'infections évoluant vers la chronicité	2 %	5 %	
Proportion d'infections chroniques évoluant vers une cirrhose ou un hépato-carcinome			20 %
Efficacité vaccinale avant l'âge de 15 ans			95 %
Durée de protection conférée par le vaccin			19 ans

* Source : Réseau Sentinelles - INSERM U444 - les infections survenant entre 11 et 14 ans ont été négligées

** Parmi les infections par le VHB

*** Parmi les infections symptomatiques par le VHB

RÉSULTATS

Évaluation des risques liés à la vaccination

Le tableau 2 présente les données de vente de vaccin, le nombre estimé de sujets vaccinés et le nombre de PADC notifiées en fonction de l'âge et du délai de survenue de l'atteinte neurologique. Aucun signalement de PADC n'a été effectué chez les enfants âgés de moins de 7 ans, tranche d'âge dans laquelle plus de 6 millions de doses de vaccin hépatite B ont été administrées. Chez les enfants vaccinés entre 7 à 15 ans, 26 signalements ont été recueillis, pour environ 14 millions de doses administrées. L'incidence des PADC paraît indépendante de la couverture vaccinale dans les différentes tranches d'âge de 3 ans considérées.

Tableau 2 - Nombre de doses de vaccin contre l'hépatite B vendues, nombre de sujets vaccinés et nombre de PADC notifiées à l'Agence du Médicament en fonction de l'âge de vaccination et du délai de survenue – France, 1990-1997

Age de vaccination	Nb de doses vendues 1990-1997 (x 1 000)	Nb de sujets vaccinés (x 1 000)	Nb de PADC en fonction du délai de survenue		
			0-2 mois	0-6 mois	Tous délais
0-6 ans	6 551	2 075	0	0	0
7-9 ans	2 003	634	2	5	6
10-12 ans	8 173	2 588	6	7	8
13-15 ans	4 373	1 385	8	9	12
16 ans et plus	49 361	15 631	105	135	161
Total	70 461	22 313	121	156	187

* Source : Agence du médicament.

Les tableaux 3a et 3b présentent les estimations des risques de PADC attribuables à la vaccination en fonction de l'âge, du taux d'exhaustivité de la notification, du délai de survenue et du risque relatif considéré. Pour l'ensemble des tranches d'âge, les taux d'incidence de PADC attribuables à la vaccination, dans l'hypothèse d'une association causale entre survenue d'une PADC et vaccination, varient peu avec l'âge, les taux minimum étant observés dans la tranche d'âge 10-12 ans. Ces taux de PADC restent inférieurs à 1 pour 100 000 vaccinés, même dans l'hypothèse la plus défavorable à la vaccination.

Tableau 3a - Taux d'incidence (pour 100 000 sujets vaccinés) des PADC attribuables à la vaccination en fonction de l'âge de vaccination, du taux d'exhaustivité de la notification et du délai de survenue – Risque relatif de 1,4 – France, 1990-1997.

Délai de survenue	0-2 mois		0-6 mois		Tous délais		
	Taux d'exhaustivité de la notification	100 %	50 %	100 %	50 %	100 %	50 %
Age de vaccination							
0-6 ans	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7-9 ans	0,09	0,18	0,23	0,45	0,27	0,54	0,36
10-12 ans	0,07	0,13	0,08	0,15	0,09	0,18	0,12
13-15 ans	0,17	0,33	0,19	0,37	0,25	0,50	0,33
16 ans et plus	0,19	0,38	0,25	0,49	0,29	0,59	0,41
Total	0,16	0,31	0,20	0,40	0,24	0,48	0,33

Tableau 3b - Taux d'incidence (pour 100 000 sujets vaccinés) des PADC attribuables à la vaccination en fonction de l'âge de vaccination, du taux d'exhaustivité de la notification et du délai de survenue – Risque relatif de 1,8 – France, 1990-1997.

Délai de survenue	0-2 mois		0-6 mois		Tous délais		
	Taux d'exhaustivité de la notification	100 %	50 %	100 %	50 %	100 %	50 %
Age de vaccination							
0-6 ans	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7-9 ans	0,14	0,28	0,35	0,70	0,42	0,84	0,53
10-12 ans	0,10	0,21	0,12	0,24	0,14	0,27	0,17
13-15 ans	0,26	0,51	0,29	0,58	0,38	0,77	0,55
16 ans et plus	0,30	0,60	0,38	0,77	0,46	0,91	0,65
Total	0,24	0,48	0,31	0,62	0,37	0,74	0,54

Le nombre de PADC induites par la vaccination de 800 000 pré-adolescents se situerait entre 0,56 PADC (pour un risque relatif de 1,4, avec prise en compte des seules PADC survenues dans les 2 mois suivant la vaccination et pour un taux d'exhaustivité des notifications de 100 %) et 2,2 PADC (pour un risque relatif de 1,8, avec prise en compte de l'ensemble des notifications et pour un taux d'exhaustivité des notifications de 50 %) (tableau 4).

Évaluation des bénéfices de la vaccination

Les estimations de l'incidence nationale des infections aiguës symptomatiques issues du Réseau *Sentinelles* sont respectivement de 7 800 et 3 100 cas en 1994 et 1996. Les bénéfices cumulés, en termes de complications de l'hépatite B évitées, obtenus pour ces 2 niveaux d'incidence, pour une population de 800 000 pré-adolescents suivis jusqu'à l'âge de 30 ans figurent également dans le tableau 4.

Tableau 4 - Estimation du risque de première atteinte démyélinisante centrale (PADC) dans l'hypothèse d'une association causale avec la vaccination Hépatite B et des bénéfices de la vaccination pour une cohorte de 800 000 pré-adolescents suivis jusqu'à l'âge de 30 ans

	Incidence des formes aiguës symptomatiques : 7 800 (1994)	Incidence des formes aiguës symptomatiques : 3 100 (1996)		
	Hypothèse haute de l'incidence des complications	Hypothèse basse de l'incidence des complications	Hypothèse haute de l'incidence des complications	Hypothèse basse de l'incidence des complications
Nombre d'hépatites aiguës fulminantes évitées	29	7	12	3
Nombre de cirrhoses et d'hépato-carcinomes évités	147	29	58	12
Nombre de PADC attribuables à la vaccination *	1 à 2 PADC			

* Estimation basse : 0,56 PADC pour un risque relatif de 1,4, prise en compte des notifications dans les 2 mois suivant la vaccination et taux d'exhaustivité des notifications de 100 %

Estimation haute : 2,2 PADC pour un risque relatif de 1,8, prise en compte de l'ensemble des notifications et taux d'exhaustivité des notifications de 50 %.

Bilan bénéfices/risques

Du point de vue de la collectivité, les bénéfices de la vaccination hépatite B apparaissent supérieurs au risque potentiel de la vaccination, même pour le niveau d'incidence de l'infection par le VHB de 1996. Quel que soit le scénario considéré, le risque reste inférieur aux bénéfices cumulés de la vaccination jusqu'à l'âge de 30 ans. Dans le scénario le plus favorable à la vaccination, le bénéfice de la vaccination, pour une cohorte de 800 000 adolescents, est de 29 hépatites fulminantes et 147 cirrhoses ou hépato-carcinomes évités versus 1 à 2 PADC induites par la vaccination. Dans le scénario le plus défavorable, pour un risque vaccinal similaire, la vaccination évite 3 hépatites fulminantes et 12 cirrhoses ou hépato-carcinomes.

DISCUSSION

La quantification des risques éventuels liés à la vaccination hépatite B repose sur certaines hypothèses quant à la vraie valeur du risque relatif de PADC après vaccination et du taux d'exhaustivité réel de la notification à l'Agence du Médicament des PADC survenues dans les suites d'une vaccination hépatite B. La valeur de ce dernier paramètre est certainement supérieure à celle retrouvée habituellement dans le cadre de la pharmacovigilance des médicaments. La très importante médiatisation des possibles effets secondaires du vaccin et la prise en compte, par l'Agence du Médicament, des données de l'association REVHAB, permettent de penser que la plupart des PADC diagnostiquées entre 1990 et 1997 dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B ont été, même tardivement, portées à la connaissance de l'Agence du Médicament. Parmi les 249 atteintes démyélinisantes aiguës (ADC), primitives ou survenant chez un patient souffrant d'une sclérose en plaques, répertoriées au 31/03/98, seules 149, soit 59,8 %, avaient été notifiées avant le 31/03/97, alors que 211 parmi les 246 ADC pour lesquelles la date de survenue était connue, soit 85,8 %, étaient survenues avant 1997. Il est d'autre part permis de penser que les PADC non notifiées sont préférentiellement celles correspondant à des manifestations fugaces et spontanément régressives. La valeur de 50 %, sauf à être infirmée par de nouvelles données, paraît aujourd'hui une estimation raisonnable pour la borne inférieure du taux d'exhaustivité. Elle conduit à des risques de PADC après vaccination, qui, s'ils existent, sont très faibles, inférieurs à un cas pour 100 000 vaccinés. Les valeurs des risques relatifs utilisées dans l'analyse proviennent des conclusions des enquêtes épidémiologiques qui sont, pour les deux plus récentes, des conclusions provisoires. Une nouvelle analyse devra être effectuée si les résultats définitifs suggèrent des hypothèses différentes. Le travail présenté montre cependant comment, dans le contexte d'une demande d'expertise pressante à visée décisionnelle, les données disponibles ont été utilisées.

L'incidence de l'infection symptomatique par le VHB n'est pas non plus connue avec précision en France. Cependant, il n'existe pas d'autre source de données d'incidence de l'infection par le VHB en population générale que celle que nous avons utilisée. L'analyse effectuée à partir de l'incidence de 1996 ne prend pas en compte le fait que la réduction de l'incidence de l'hépatite B observée entre 1994 et 1996 est en grande partie liée à la vaccination, limi-

tant la portée des conclusions que l'on peut faire à partir de cette analyse. Cependant la valeur de 3 100 infections aiguës symptomatiques, représentant l'estimation ponctuelle faite par le Réseau *Sentinelles* en 1996, est proche de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'estimation ponctuelle pour 1994 (4 000 infections aiguës symptomatiques). Les résultats obtenus avec cette valeur peuvent donc être également interprétés comme une analyse de sensibilité correspondant, pour l'incidence de l'infection par le VHB, à la situation la plus défavorable à la vaccination pour 1994.

Les estimations du nombre de complications sévères de l'infection par le VHB n'ont pas intégré les possibilités thérapeutiques actuelles et futures. Au-delà de la difficulté à prendre en compte ce que sera dans ce domaine la réalité de demain, la lourdeur et la relative inefficacité des thérapeutiques aujourd'hui disponibles nous ont conduit à considérer que l'ensemble des cas d'infection par le VHB évitées par la vaccination, même si certains auraient bénéficié d'une thérapeutique antivirale, peuvent être mis en balance avec les PADC survenues dans les suites de la vaccination, dont une certaine proportion, parmi les notifications faites à l'agence du Médicament, sont restées des accidents isolés et totalement régressifs.

Les valeurs choisies concernant la protection vaccinale (efficacité vaccinale de 95 % pendant 19 ans) représentent probablement une sous-estimation de la réalité [9], [10]. Ceci renforce la conclusion que le rapport bénéfices/risques reste en faveur de la vaccination pour les différentes cibles actuelles de la vaccination.

L'absence de signalement d'effets indésirables neurologiques sévères chez le nourrisson devrait conduire à renforcer le message de l'intérêt d'une vaccination la plus précoce possible, à un âge où elle est parfaitement tolérée et de plus particulièrement immunogène [10].

L'hypothèse non vérifiée mais non exclue par les enquêtes cas-témoin d'une possible association entre vaccination hépatite B et première atteinte démyélinisante centrale aiguë ne devrait pas conduire à modifier la stratégie de vaccination de l'adulte. En effet, les indications actuelles pour cette tranche d'âge sont limitées aux sujets à risque d'infection par le VHB, pour lesquels au niveau individuel, le bénéfice de la vaccination dépasse très largement le possible risque. De plus, la définition de ces groupes à risque a été revue récemment dans l'esprit de limiter les indications de la vaccination aux sujets présentant un réel facteur de risque d'infection [11].

Il n'est pas possible à ce jour de conclure à une éventuelle responsabilité de la vaccination dans la survenue des quelques accidents neurologiques notifiés dans les suites d'une vaccination hépatite B chez les enfants de 7 à 15 ans. Cependant, le risque, s'il existe est très inférieur aux bénéfices de la vaccination. Cette conclusion doit toutefois être modulée par deux considérations. D'une part, les bénéfices de la vaccination liés aux complications de l'infection par le VHB évitées se situent dans un horizon pouvant aller jusqu'à plusieurs décennies, alors que les risques de la vaccination, s'ils existent, sont immédiats. D'autre part, le risque éventuel de PADC peut dépasser, au niveau individuel, le risque lié à l'infection par le VHB, dans la mesure où la vaccination de l'ensemble d'une cohorte inclut en majorité des sujets qui seront à très faible risque d'infection par le VHB. Cependant, seule la vaccination de l'ensemble des enfants d'une cohorte d'âge permet de réduire de manière significative l'incidence de l'infection par le VHB et de ses complications [10]. La vaccination des pré-adolescents présente l'avantage par

rapport à la vaccination des nourrissons d'avoir un impact épidémiologique plus rapide et d'être mieux perçue par les professionnels de santé et le public, comme en attestent les niveaux de couverture vaccinale obtenus dans les deux tranches d'âge. Le maintien de la seule vaccination des nourrissons et des sujets à risque aurait comme effet de diminuer la couverture des futurs sujets à risque si la couverture vaccinale chez le nourrisson ne s'élève pas rapidement. À moins de remettre en cause l'objectif, qui s'inscrit dans une perspective mondiale, de contrôle voire d'élimination de l'hépatite B en France, il convient de maintenir des niveaux très élevés de couverture vaccinale chez les pré-adolescents, notamment à travers la promotion de la vaccination hépatite B en médecine libérale. Ce n'est que lorsqu'une couverture vaccinale très élevée chez le nourrisson aura été également atteinte qu'il pourra être envisagé de mettre fin à la vaccination des pré-adolescents ou de la limiter au rattrapage des enfants non vaccinés.

Nos remerciements au Dr Anne Castot (Agence du Médicament) et au Pr Jean-Louis Imbs (Centre Régional de Pharmaco-vigilance, Strasbourg) pour nous avoir fourni dans des délais très brefs les données de pharmaco-vigilance.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] WHO 45th World Health Assembly, Expanded Programme on Immunization and Vaccine Quality, Progress report by the Director General, A 45/8, 9 April 1992, WHO, Geneva.
- [2] Direction Générale de la Santé, Calendrier vaccinal 1995, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 1995, 2 : 5-6.
- [3] WHO 15th meeting of the European Advisory Group of the Expanded Programme on Immunization, EPI Progress Report : Measles, Hepatitis B, Colette Roure, 9-10 November 1998, WHO/EURO CMDS 01 01 02/6.
- [4] Baltagi J., Senéterre E., La vaccination des élèves de sixième des collèges contre l'hépatite B, Actualité et Dossier en Santé Publique, 1997 ; n° 20 : 7-10.
- [5] Observatoire de la vaccination contre l'hépatite B, le bilan au 31/12/97, Laboratoire SmithKline Beecham, 1998.
- [6] Dossier de Presse, Conférence de presse du Secrétaire d'État à la Santé, 01/10/98.
- [7] Réseau Sentinelles, INSERM U 144, Surveillance épidémiologique des médecins Sentinelles, Rapport d'activité 1994.
- [8] Réseau Sentinelles, INSERM U 144, Surveillance épidémiologique des médecins Sentinelles, Rapport d'activité 1996.
- [9] WEST J.W., CALANDRA G.B., Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implications for policy on booster vaccination, Vaccine, 1996 ; 14 : 1019-27.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable diseases, The Pink Book, 4th Edition, September 1997.
- [11] Direction générale de la Santé, Avis du Comité Technique des Vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B, séances du 17 et du 23 juin 1998, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 1998 ; 31 : 133-4.

ANNONCE

NOUVELLE ÉDITION ACTUALISÉE DU GUIDE « 100 Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales »

Une nouvelle édition actualisée du guide « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales » vient de paraître.

Ce guide donne des orientations pour la poursuite et le développement du programme de lutte contre ces infections dans les établissements de santé.

Ce document est diffusé à l'ensemble des établissements de santé, aux directeurs d'ARH et aux services déconcentrés. Des exemplaires supplémentaires seront disponibles notamment pour les hygiénistes et membres de CLIN, auprès des cinq centres inter-régionaux de la lutte contre les infections nosocomiales.

Tarif 1999 – France : 46,00 € – 301,74 FF TTC, Europe : 51,50 € – 337,82 FF TTC

DOM/TOM et Pays R.P. (Régime Particulier : Pays de la Zone Francophone de l'Afrique [hors Maghreb] et de l'Océan Indien), avion économique : 50,00 € – 327,98 FF HT.

Autres pays, avion économique : 53,00 € – 347,66 FF HT ; suppl. par avion rapide : 3,80 € – 24,93 FF HT.