

## Prévalences des virus des hépatites B et C, de l'HTLV-1 et du VIH dans les syndromes lymphoprolifératifs de type B au Gabon.

J.-L. Perret (1)\*, J. B. Moussavou-Kombila (2), E. Delaporte (3), D. Minko-Mi-Etoua (4), L.-F. Pemba (2), J.-B. Boguikouma(2), J.-R. Nzenze (2), X. Deparis (5) & B. Larouzé (6)

(1) Institut de médecine tropicale, service de santé des armées, Le Pharo, Marseille, France.

(2) Service de médecine A, Centre hospitalier, Libreville, Gabon.

(3) Laboratoire de rétrovirologie, Institut de recherche pour le développement, Montpellier, France.

(4) Service d'anatomie pathologique. Faculté de médecine de Libreville, Gabon.

(5) Service de médecine des collectivités, HIA Legouest, Metz, France

(6) Institut de médecine et épidémiologie africaine, Paris, France.

\*Correspondance: Pr J.-L. Perret, Fédération de médecine, Hôpital Legouest, 27 Avenue de Plantières, 57000 Metz, France. Fax: 03.87.56.23.70. Email: jluiperret@infnie.fr

Manuscrit n°2462. "Virologie". Reçu le 3 septembre 2002. Accepté le 11 juin 2003

**Summary: Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, HIV and HTLV-1 infections prevalences in Gabonese patients with B lymphoproliferative disorders. A case-control study.**

B lymphoproliferative disorders (B-LPD) are the most frequent types of lymphoid malignancies encountered in Gabon where HCV, HBV, HTLV-I and HIV are highly prevalent and all known for lymphotropism. Prevalences of HBs Ag, antibodies to HCV, HTLV-I and HIV were compared in 40 patients (21 men, 19 women; 17 < age < 75 years) with newly diagnosed B-LPD (low grade lymphoma = 6, intermediate grade = 21, high grade = 8: chronic lymphocytic leukaemia = 5) and 160 age and sex-matched controls. None of the B-LPD patients had got transfusion or parenteral care from the onset of symptoms to the inclusion day. In the B-LPD group, 13 patients had HBs Ag and antibodies to HCV, HIV and HTLV-1 were detected in 11, 6 and 10 subjects. In univariate analysis, HBs Ag, antibodies to HIV or HTLV-1 were risk factors for B-LPD but antibodies to HCV were not associated with such diseases. Multivariate analysis showed only a relationship between HBs Ag and B-LPD (OR = 3.86; IC: 1.11-13.48). In such patients, reactivation of B hepatitis by treatment of B-LPD may be an important concern. If a background poor immune system could explain both susceptibility to long standing virus carriage and lymphoma development, a participating action of the HBV in lymphomagenesis could not be excluded.

**Résumé :**

Les syndromes lymphoprolifératifs de type B sont au premier rang des affections malignes d'origine lymphoïde rencontrées au Gabon où les prévalences des virus des hépatites B et C, du VIH et de l'HTLV-1 sont élevées. Tous ces virus étant doués à divers titres de lymphotropisme, une étude de prévalence a été réalisée chez 40 patients consécutifs (21 hommes, 19 femmes âgées de 17 à 75 ans) nouvellement hospitalisés pour une de ces affections (lymphome de bas grade = 6; lymphome de grade intermédiaire = 21; lymphome de haut grade = 8; leucémie lymphoïde chronique = 5) au cours d'une période de suivi de 48 mois. Aucun de ces sujets n'avait reçu de transfusion ou de traitements parentéraux entre le début des symptômes et le prélèvement. Ils ont été appariés selon l'âge et le sexe à 160 témoins hospitaliers. Parmi les cas, l'Ag HBs, les anti-VHC, les anti-VIH et les anti-HTLV-1 ont été détectés respectivement 13, 11, 6 et 10 fois. En analyse univariée, l'Ag HBs, les anti-VIH et anti-HTLV-1 étaient significativement associés à ces syndromes alors que les anticorps anti-VHC n'apparaissent pas comme un facteur de risque. En analyse multivariée, seule subsistait la liaison avec l'Ag HBs (OR = 3,86; IC: 1,11-13,48). En pratique, de tels patients doivent faire envisager le risque d'exacerbation de l'infection par le VHB sous chimiothérapie. Sur un plan fondamental, la question d'une participation du VHB dans le processus oncogène peut être posée mais la persistance de la répllication virale et l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs peuvent être deux conséquences indépendantes d'une perturbation immunitaire préalable.

HBV  
HCV  
HTLV-I  
HIV  
B lymphoproliferative disorder  
Gabon  
Sub-Saharan Africa

VHB  
VHC  
VIH  
HTLV-1  
syndrome lymphoprolifératif  
lymphome  
Gabon  
Afrique intertropicale

### Introduction

au Gabon, les syndromes lymphoprolifératifs constituent une part croissante du recrutement hospitalier (21) et sont le plus souvent développés à partir de lignées de type B

(24). Les 1 300 000 habitants de ce pays d'Afrique équatoriale sont fortement exposés à quatre virus doués de lymphotropisme prédominant ou annexe, le VIH, l'HTLV-1, le virus de l'hépatite C (VHC) et celui de l'hépatite B (VHB). La séroprévalence de l'infection par le VIH était comprise entre 2,2

et 16,2 % au début des années 90 et n'a fait que croître depuis lors (7). Celle de l'HTLV-1 peut atteindre 30% au-dessus de 54 ans (6). Si plus de 60% des Gabonais possèdent au moins un marqueur de l'infection par le VHB (9, 23), le portage de l'antigène (Ag) HBs concerne de 9,2 à 19 % des échantillons représentatifs testés (3, 23), tandis que les anticorps anti-VHC ont été détectés dans 6,5 % des cas en population générale selon un profil croissant avec l'âge (8).

Dans ce contexte épidémiologique, l'évaluation des prévalences de ces infections virales chroniques dans les syndromes lymphoprolifératifs a un intérêt pratique puisque les effets immunologiques des traitements antimitotiques pourront aggraver l'immunodépression chez les porteurs de rétrovirus ou les dégâts hépatiques chez ceux atteints par le VHC ou le VHB. L'identification d'éventuelles associations a aussi un intérêt théorique dans une perspective étiopathogénique car des actions oncogènes lymphotropes ont été établies ou suspectées pour ces virus.

C'est pourquoi les séroprévalences du VIH, de l'HTLV-I, du VHC et du VHB ont été étudiées dans une étude cas-témoin chez les porteurs de syndromes lymphoprolifératifs de type B (SLPB) au Gabon.

## Patients et méthodes

### Population d'étude

L'étude s'est déroulée pendant 48 mois discontinus entre octobre 1990 et juin 1998 (3 mois en 1990, 7 mois en 1991, 10 mois en 1992, 6 mois en 1993, 7 mois en 1994, 8 mois en 1995, 1 mois en 1996, 6 mois en 1998) au sein du service de médecine interne du Centre hospitalier de Libreville qui reçoit des sujets de plus de 15 ans venant de la capitale ou évacués de l'intérieur. La population d'étude a été constituée par 1 204 sujets nouvellement hospitalisés (700 hommes et 504 femmes d'âge compris entre 15 et 84 ans) qui avaient donné leur accord pour leur participation à ce protocole, dont les dossiers étaient exploitables et chez qui les sérums avaient pu être correctement prélevés et testés. Cette population représentait 83 % de l'ensemble des sujets reçus en hospitalisation inaugurale pendant la période considérée.

### Diagnostic de syndrome lymphoprolifératif

Quarante patients consécutifs (21 hommes, 19 femmes) d'âge compris entre 17 et 75 ans ont fait l'objet d'un diagnostic de SLPB par des examens histologiques et cytologiques réalisés à partir d'exérèses ganglionnaires ou spléniques, de biopsies ostéomédullaires, de myélogrammes et de frottis sanguins. Selon la "Working Formulation", 35 cas de lymphomes non hodgkiniens (LNH) se distribuaient en 8 présentations de haut grade, 21 de grade intermédiaire et 6 de bas grade. Cinq sujets présentaient des tableaux de leucémie lymphoïde chronique classables en stades 2 (2cas) et 3 (3 cas) de Binet. Aucun patient ne présentait d'atteinte cutanée à l'examen clinique ni de cellules foliées sur les frottis. Aucun d'entre eux n'avait non plus de signes de cirrhose ou de carcinome hépato-cellulaire.

### Témoins

Chaque cas a été apparié à 4 patients de même âge et de même sexe, hospitalisés la même année et qui n'étaient pas suspects d'affection lymphoproliférative, de cirrhose ou de carcinome hépato-cellulaire. Les principaux diagnostics rencontrés chez ces témoins étaient des pathologies infectieuses (31 %), des

affections malignes (15%), un diabète (10 %), des affections cardiovasculaires (9 %) et rhumatologiques (7,5 %).

### Sérologies

Tous les patients de l'étude ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin avec séparation du sérum et congélation immédiate à  $-20^{\circ}\text{C}$ . À leur sortie, les données d'état civil, le diagnostic retenu et les résultats des principaux examens complémentaires étaient saisis dans une base de donnée informatique anonyme. Les sérums congelés étaient acheminés en France à un rythme pluriannuel et conservés ultérieurement à  $-80^{\circ}\text{C}$ . La mise en évidence d'Ag HBs a été réalisée par méthode ELISA (Monalisa Ag HBs plus<sup>®</sup>, Sanofi Diagnostics Pasteur SA, France), celle d'anticorps anti-VHC par un test ELISA (Innotest HCV Ab III<sup>®</sup>, Innogenetics N.V. Belgique), la positivité n'étant retenue qu'après confirmation par un test d'immuno-capture (Inno-Lia HCV Ab III<sup>®</sup>, Innogenetics N.V., Belgique). Le dépistage d'anticorps anti-HTLV-1 était réalisé par ELISA (Dupont de Nemours, États-Unis) et la confirmation par Western blot (Dupont de Nemours, États-Unis). Pour le VIH, toute réactivité détectée en ELISA (Murex HIV 1.2.0<sup>®</sup>, Abbott, États-Unis) donnait lieu à un contrôle par immuno-capture (Inno-Lia HIV 1:2 Ab<sup>®</sup>, Innogenetics N.V., Belgique).

### Techniques statistiques

Les analyses en fonction de l'âge ont porté sur des tranches d'âge de 10 ans isolées ou regroupées. Tous les intervalles de confiance ont été établis pour un risque de 1<sup>er</sup> espèce de 5 %. Les comparaisons ont été réalisées par le test de <sup>2</sup> de Mac Nemar. Les associations ont été évaluées par le calcul des Odds ratio (OR) avec leurs bornes d'intervalle de confiance à 95 %.

Une analyse multivariée par régression logistique conditionnelle pour tenir compte de l'appariement a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 10.0.5 (SPSS Inc., États-Unis).

## Résultats

Vingt-six sujets du groupe SLPB présentaient au moins un des marqueurs d'infection virale contre 50 chez les témoins. Il y avait 13 porteurs d'Ag HBs Ag dans le groupe SLPB contre 14 chez les témoins ( $p < 0,001$ ; OR = 5,3 CI: 2 - 14,1). Des anticorps contre l'HTLV-I étaient décelés chez 10 cas et 11 témoins ( $p < 0,005$ ; OR = 5,8 CI: 2 - 17,3) alors que les anti-VIH étaient présents chez 6 cas et 5 témoins ( $p < 0,01$ ; OR = 10,5 CI: 1,9 - 58,4).

Avec 11 sujets porteurs d'anticorps anti-VHC chez les cas et 28 chez les témoins, les proportions n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes. Treize sujets avec SLPB et 7 du groupe témoin associaient au moins deux marqueurs (tableau I). Un de chaque catégorie présentait le profil triple: anti-VHC +, anti-HTLV1 + et Ag HBs +.

En analyse multivariée, on ne retenait plus qu'une seule différence significative pour les porteurs d'Ag HBs dont la proportion était supérieure chez les malades atteints de SLPB (OR = 3,86 CI: 1,11 - 13,48)

## Discussion

En Afrique, peu de travaux ont concerné les prévalences de l'HTLV-I et du VIH dans les syndromes lymphoprolifératifs de type B, et apparemment aucun pour celles du VHB

Tableau I.

	Prévalences des marqueurs virologiques. Prevalences of virological markers.		
	syndromes lymphoprolifératifs n = 40	témoins n = 160	analyse statistique
<b>marqueurs isolés</b>			
AgHBs +	13 (32%)	14 (8,8%)	p <0,001
Anti-VHC +	11 (27%)	28 (17,5%)	ns
Anti-VIH+	6 (15%)	5 (3%)	p <0,01
Anti-HTLV1 +	10 (25%)	11 (7%)	p <0,005
<b>marqueurs associés</b>			
AgHBs + / anti-VHC +	3 (8%)	2 (1,3%)	ns
AgHBs + / anti-VIH +	2 (5%)	2 (1,3%)	ns
AgHBs + / anti-HTLV1 +	3 (8%)	1 (0,8%)	p <0,05
anti-VIH + / anti-HTLV1 +	2 (5%)	1 (0,8%)	ns
anti-VHC + / anti-HTLV1 +	4 (10%)	2 (1,3%)	p <0,05
anti-VIH + / anti-VHC +	1 (2%)	1 (0,8%)	ns

ou du VHC. Dans notre série, une relation apparaît entre le portage d'Ag HBs et la présence de SLPB, alors qu'il n'y en a pas pour les trois autres marqueurs étudiés.

La portée de ce travail est certes limitée par son faible effectif et par l'indisponibilité d'autres témoins virologiques d'infection par le VHB (anticorps, ADN circulant), de profil sérologique anti-EBV et de marqueurs immunologiques de caractérisation des clones proliférants. Il n'a donc pas été possible d'apprécier le rôle de contacts anciens avec le VHB, éventuellement réactivés dans un contexte d'immunodépression péri-oncologique, ou occultés par une surinfection par le VHC. Le typage des lymphomes sur des critères uniquement morphologiques expose à une certaine marge d'erreur dans leur attribution à une origine T ou B. Cependant, aucun des cas retenus n'a eu de présentation ou d'évolution clinique pouvant évoquer par ailleurs une clonalité de type T. Durant la période d'étude, la quasi-totalité des examens complémentaires était à la charge des hospitalisés et les moyens concédés n'ont pas permis de satisfaire l'ambition d'une exhaustivité paraclinique. Des difficultés logistiques ont également altéré la linéarité souhaitée mais ces événements imprévisibles ne paraissent pas pouvoir être tenus responsables de biais de recrutements.

La lympho-oncogénicité de l'HTLV-1 est bien établie mais elle ne concerne que les lignées T, avec notamment de nombreux exemples africains (11). Une étude nigérienne n'a pas mis en évidence de relation entre ce virus et d'autres variétés de lymphomes ou avec des LLC (2). L'association entre lymphomes non hodgkiniens de type B et VIH a été retrouvée en Afrique, mais son risque relatif serait moindre que dans les pays développés (5). Il est donc possible que le faible effectif de notre cohorte ait limité son expression. Des relations entre VHC et LNH ont été signalées dans certaines séries émanant de l'hémisphère nord (18), avec toutefois une grande hétérogénéité géographique dans la prévalence des formes associées à une séropositivité pour ce virus (10, 13). Le fait d'avoir utilisé ici des témoins hospitaliers a pu jouer contre la mise en évidence d'une éventuelle liaison. Atteignant 17,5 %, la prévalence enregistrée chez eux est en effet supérieure à celle recensée en population générale (8). Les transfusions sanguines ne semblent cependant pas à mettre en cause, puisqu'elles n'ont pas de rôle épidémiologique chez les adultes porteurs d'anticorps anti-VHC en milieu hospitalier au Gabon (20).

Bien que le lymphotropisme du VHB soit avéré (15), sa prévalence dans les syndromes lymphoprolifératifs a été peu étudiée. CUCUAINU *et al.* ont néanmoins constaté, en Roumanie, une prévalence de l'Ag HBs significativement élevée dans une série de 68 LNH de type B de haut et bas grades, comparés à des témoins de population générale (4). Une telle relation a été signalée dans une comparaison de 300 LNH avec des témoins

hospitaliers en Italie (22). Au Japon, dans une étude de 347 LNH et de témoins donneurs de sang, KUNYOSHI *et al.* ont observé des différences dans les distributions comparées de l'Ag HBs en fonction du sexe (14). Des malades atteints de syndromes lymphoprolifératifs pourraient avoir un surcroît de risque nosocomial les exposant à ce virus, surtout dans les contextes précaires. Dans notre étude, la recherche des marqueurs viraux a été effectuée au début de la première hospitalisation et aucun des malades du groupe SLPB n'avait reçu de transfusion ou de soins conventionnels depuis le début de ses symptômes. Des soins traditionnels ou des injections avec du matériel mal stérilisé, à titre antipalustre notamment, ne peuvent cependant être exclus, mais il n'y a pas de raison de penser qu'ils aient été plus fréquents chez eux que dans d'autres affections subaiguës du groupe témoin. Une altération antérieure du statut immunitaire pourrait expliquer à la fois la persistance d'une réplication virale et le développement de syndromes lymphoprolifératifs par des mécanismes distincts. Des désordres immunitaires de diverses origines sont effectivement associés à un risque de développement de lymphomes (19), mais aucun de nos malades ne présentait d'antécédents évocateurs de telles situations. Une participation directe de l'infection par le VHB à la lymphogénèse peut enfin se concevoir. Ce virus à ADN peut s'intégrer au génome cellulaire, comme cela a été largement établi au niveau hépatique, et la prolifération clonale de cellules lymphoïdes infectées a pu être observée (16). En outre, du matériel viral a été extrait de localisations lymphomateuses (12).

Quel que soit le mécanisme en cause, dans des pays de forte prévalence du VHB comme le sont la plupart des pays africains, une telle relation pourrait avoir des incidences dès lors que la prise en charge des affections malignes sera accessible. En effet, on sait que les chimiothérapies peuvent induire des réactivations virales susceptibles d'entraîner des décès par exacerbation de la cytolysé hépatique et que la lamivudine peut être utile dans ces situations, en curatif (17) ou en préventif (1). Il y a donc un intérêt pratique immédiat à identifier ce type d'association.

## Conclusion

Avec la mise en évidence du rôle du virus d'Epstein Barr dans le lymphome de Burkitt et de celle du VHB dans le carcinome hépatocellulaire, l'Afrique a donné des exemples fondateurs du concept d'oncogénèse virale chez l'homme. À l'heure où les syndromes lymphoprolifératifs semblent voir leur incidence augmenter dans le monde entier, la question de la responsabilité de divers virus lymphotropes mérite une attention particulière. Si les techniques cytologiques et moléculaires nécessaires supposent des environnements techniques sophistiqués, il n'en reste pas moins que les populations africaines fortement exposées à ces virus devraient être concernées par les investigations à réaliser dans ce domaine.

## Remerciements

Cette étude a été financée par des fonds de la Communauté économique européenne (Projet STD3, DGXII).

## Références bibliographiques

1. AI-TAIE OH, MORK H, GASSEL AM, WILHELM M, WEISSBRICH B & SCHEURLEIN M - Prevention of hepatitis flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of the literature. *Ann Hematol*, 1999, **78**, 247-249.

2. ANALO HI, AKANMU AS, AKINSETE I, NJOKU OS & OKANY CC – Seroprevalence study of HTLV-1 and HIV infection in blood donors and patients with lymphoid malignancies in Lagos, Nigeria. *Cent Afr J Med*, 1998, **45**, 130-134.
3. BERTHERAT E, GEORGES-COURBOT MC, NABIAS R, GEORGES AJ & RENAUT A – Seroprevalence of four sexually transmitted diseases in a semi-urban population of Gabon. *Intern J STD AIDS*, 1998, **9**, 31-36.
4. CUCUIANU A, PATIU M, DUMA M, BASARAB C, SORITAU O *et al.* - Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol*, 1999, **107**, 353-356.
5. DAL MASO L, SERRAINO D & FRANCESCHI S – Epidemiology of AIDS-related tumours in developed and developing countries. *Eur J Cancer*, 2001, **37**, 1188-1201.
6. DELAPORTE E, DUPONT A, PEETERS M, JOSSE R, MERLIN M *et al.* -Epidemiology of HTLV-I in Gabon (western equatorial Africa). *Intern J Cancer*, 1988, **42**, 687-689.
7. DELAPORTE E, JANSSENS W, PEETERS M, DIBANGA G, PERRET JL *et al.* - Epidemiological and molecular characteristics of HIV infection in Gabon, 1986-1994. *AIDS*, 1996, **10**, 903-910.
8. DELAPORTE E, THIERS V, DAZZA MC, ROMEO R, MLIKACABANNE N *et al.* - High level of hepatitis C endemicity in Gabon, equatorial Africa. *Trans R Trop Soc Med Hyg*, 1993, **87**, 636-637.
9. DUPONT A, DELAPORTE E, JEGO JM, SCHRIJVERS D, MERLIN M & JOSSE R - Prevalence of hepatitis B antigen among randomized representative urban and rural populations in Gabon. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1998, **68**, 157-158.
10. FERRI C, LA CIVITA L, ZIGNENO AL & PASERO G - Viruses and cancers: possible role of hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest*, 1997, **27**, 711-718.
11. FOUCHARD N, MAHE A, HUERRE M, FRAITAG S, VALENSI F *et al.* - Cutaneous T cell lymphomas: mycosis fungoides, Sezary syndrom and HTLV-1 associated adult T cell leukemia (ATL) in Mali, West Africa: a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. *Leukemia*, 1998, **12**, 578-585.
12. GALUN E, ILAN Y, LIVNI N, KETZINEL M, NAHOR O *et al.* - Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors. *Am J Pathol*, 1994, **145**, 1001-1007.
13. HAUSFATER P, ROSENTHAL E & CACOUB P - Lymphoproliferative diseases and hepatitis C virus infection. *Ann Med Int*, 2000, **151**, 53-57.
14. KUNIYOSHI M, NAKAMUTA M, SAKAI H, ENJOJI M, KINUKAWA N *et al.* - Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, **16**, 215-219.
15. LAMELIN JP & TREPO C – The hepatitis B virus and the peripheral blood mononuclear cells: a brief review. *J Hepatol*, 1990, **10**, 120-124.
16. LAURE F, ZAGURY D, SAIMOT AG, GALLO RC, HAHN BH & BRECHOT C – Hepatitis B virus DNA sequences in lymphoid cells from patients with AIDS and AIDS-related complex. *Science*, 1985, **229**, 561-563.
17. LIAO CA, LEE CM, WU HC, WANG MC, LU SN & ENG HL – Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, 2002, **116**, 166-169.
18. MIZOROGI F, HIRAMOTO J, NOZATO A, TAKEKUMA Y, NAGAYAMA K *et al.* - Hepatitis C infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Intern Med*, 2000, **39**, 112-117.
19. PENN I - Depressed immunity and the development of cancer. *Cancer Detect Prev*, 1994, **18**, 241-252.
20. PERRET JL, DELAPORTE E, MOUSSAVOU-KOMBILA JB, BOGUIKOUMA JB & NGUEMBY-MBINA C - La transfusion sanguine n'est pas un facteur de risque pour les infections par HTLV-I et VHC au Gabon. Résumé WOP 12. 8<sup>e</sup> Conférence Internationale sur le SIDA et les MST en Afrique, Marrakech, 1993.
21. PERRET JL & NGUEMBY-MBINA C – Aspects de la morbidité rencontrée en médecine interne au Gabon. *Sem Hôp Paris*, 1993, **36**, 71-74.
22. PIOLTELLI P, GARGANTINI L, CASSI E, SANLORELI L, BELLATI G *et al.* - Hepatitis C virus in non-Hodgkin lymphoma. A reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients. Lombart Study Group of HCV-Lymphoma. *Am J Hematol*, 2000, **64**, 95-100.
23. RICHARD-LENOBLE D, TRAORE O, KOMBILA M, ROINGEARD P, DUBOIS F & GOUDEAU A - Hepatitis B, D, C and E markers in three rural equatorial african villages (Gabon) *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 338-341.
24. WALTER PR, KLOTZ F, ALFY-GATTAS T, MINKO-MI-ETOUA D & NGUEMBY-MBINA C - Malignant lymphomas in Gabon (Equatorial Africa): Amorphologic study of 42 cases. *Hum Pathol*, 1991, **10**, 1040-1043.