

## FORMATION CONTINUE - ARTICLE DE SYNTHÈSE

## Perspectives de vaccination anti-dermatophytique chez les carnivores domestiques

DESCAMPS F., BROUTA F., LOSSON B., MIGNON B.

Service de Parasitologie et de Pathologie des Maladies Parasitaires

Faculté de Médecine Vétérinaire - Université de Liège

Boulevard de Colonster, 20 (B43), B-4000 Sart Tilman

Descamps Frédéric est mandataire d'une bourse du Fonds pour la Formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture (F.R.I.A.)

Correspondance :

Bernard Mignon, E-mail: bmignon@ulg.ac.be

**RESUME** : Le développement de vaccins anti-dermatophytes chez les animaux domestiques a été proposé à la fois pour des motifs de santé animale, des raisons économiques, mais aussi pour des raisons épidémiologiques, c'est-à-dire pour réduire le réservoir d'infections potentielles par ces micro-organismes, qui représentent un risque zoonotique important. L'immunoprophylaxie semble être un moyen particulièrement adéquat pour lutter contre les dermatophytoses. En effet, une infection par un dermatophyte entraîne généralement chez l'animal guéri l'apparition d'une immunité protectrice contre une réinfection. Dès la fin des années 60, des tentatives de mise au point de vaccins anti-dermatophytes ont été effectuées. Cependant, à l'heure actuelle, seul un vaccin atténué contre la dermatophytose bovine à *Trichophyton verrucosum* s'est avéré réellement efficace. La mise au point d'un vaccin anti-dermatophyte efficace semble dépendre du développement d'une immunité cellulaire plutôt que humorale. Les progrès récents en vaccinologie, notamment dans le domaine des vaccins sous-unitaires et celui des adjuvants, ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes pathophysiologiques liés à l'infection par un dermatophyte pourraient permettre à moyen terme le développement d'un vaccin anti-dermatophyte efficace chez les carnivores domestiques.

### INTRODUCTION

L'usage des vaccins constitue un moyen important dans le contrôle et parfois l'élimination d'un certain nombre de maladies infectieuses d'origine virale ou bactérienne. La vaccination n'a pas encore rencontré le même succès dans le contrôle des maladies fongiques, notamment à cause de la complexité moléculaire des champignons et du manque relatif de connaissance de l'immunité antifongique. Cependant, des opportunités existent en mycologie médicale et plus particulièrement dans le domaine des dermatophytoses animales. Outre le fait que ces mycoses sont parfois très difficiles à guérir, elles sont responsables de pertes économiques importantes pour les propriétaires d'animaux atteints. De plus, ces

infections représentent un risque zoonotique important. Il apparaît donc tout à fait logique d'envisager l'immunoprophylaxie comme moyen de lutte contre les infections provoquées par les dermatophytes. La vaccination du bétail et des animaux de compagnie est d'ailleurs recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'*International Society for Human and Animal Mycology* (Pier, 1997 ; Mignon et Losson, 1997).

Depuis plusieurs années, des tentatives de mise au point de vaccins contre les infections causées par différents dermatophytes ont vu le jour chez plusieurs espèces animales. Certaines d'entre elles ont été couronnées de succès. L'exemple le plus marquant a été la réduction majeure par la vaccination de la dermatophytose bovine à *Trichophyton verruco-*

*sum* en Russie et dans certains pays scandinaves et de l'Europe de l'Est (Segal, 1989). Le développement de vaccins est favorisé par la connaissance des mécanismes susceptibles de conférer une immunité protectrice contre le pathogène spécifique et implique la recherche des constituants capables de promouvoir une réponse immunitaire adéquate permettant, dans le meilleur des cas, l'élimination de l'agent infectieux.

### IMMUNITÉ ANTI-DERMATOPHYTE

Ce sont plus généralement les jeunes animaux qui sont atteints de dermatophytose. Ceux-ci sont la plupart du temps infectés par une seule espèce de dermatophyte et, une fois l'infection guérie, une réinfection par la

même ou une autre espèce est rare (Pier, 1997). Cela suggère fortement qu'une immunité spécifique, mais aussi croisée, peut se développer effectivement contre les dermatophytoses animales (Pier, 1997). Par conséquent, la vaccination constitue un moyen de contrôle potentiel de ces maladies. L'immunité est cependant relative, c'est-à-dire qu'elle peut être surmontée par la présence d'une dose infectante suffisamment importante (Jones *et al.*, 1974).

### Immunité innée

La structure physique de la peau représente un moyen de défense contre des agents infectieux tels que les dermatophytes. La compétition avec la flore commensale et le renouvellement naturel de l'épiderme constituent un environnement hostile pour les agents infectieux potentiels. L'épiderme est capable d'augmenter la vitesse de remplacement des cornéocytes en réponse à une variété de stimuli, avec comme effet possible l'élimination des organismes pathogènes présents. Beaucoup d'auteurs ont suggéré que ce processus pourrait être important dans la défense contre les dermatophytes (Kligman, 1952 ; Lepper et Anger, 1976). Les cellules basales de l'épiderme se divisent d'ailleurs plus rapidement en périphérie d'une lésion de dermatophytose que dans une peau saine (Berk *et al.*, 1976). Certains acides gras saturés contenus dans le sébum pourraient également intervenir dans la défense anti-dermatophyte (Rothman *et al.*, 1947). Le fait que seul le sébum des personnes adultes semble contenir ce type d'acides gras pourrait expliquer pourquoi les teignes du cuir chevelu sont rares chez eux, tandis qu'elles sont relativement fréquentes chez les enfants. La présence de transferrine insaturée au niveau de l'épiderme pourrait expliquer en partie le fait que les dermatophytes, même chez les individus immunodéprimés, restent confinés aux tissus kératinisés. En effet, cette protéine est capable d'inhiber la croissance des dermatophytes par un mécanisme impliquant sa liaison à la paroi fongique (King *et al.*, 1975). Enfin, le rôle de l'inflammation est primordial

dans la lutte anti-dermatophyte (*cfr infra*).

### Immunité adaptative

En dépit de la nature superficielle des infections, les dermatophytoses sont accompagnées par le développement de réponses immunitaires humorale et cellulaire.

#### Immunité humorale

Plusieurs études ont clairement démontré la présence d'une réponse humorale spécifique lors d'infections à dermatophytes chez l'homme et l'animal. Chez le chat, des IgG et des IgM spécifiques ont pu être détectées (DeBoer et Moriello, 1993 ; Sparkes *et al.*, 1993 ; Mignon *et al.*, 1999a). Chez l'homme, des IgG spécifiques apparaissent, à la fois dans les infections aiguës et chroniques. Par contre, les IgA, IgE et IgM ne sont présentes que dans les dermatophytoses chroniques (Svejgaard, 1985).

Le rôle exact de la réponse humorale dans les dermatophytoses reste inconnu. Il n'y a apparemment pas de relation entre la présence ou la concentration en anticorps et la susceptibilité à l'infection (Cox et Moore, 1968). Par exemple, chez l'homme, le titre en IgG diminue chez les personnes qui développent une réponse à médiation cellulaire et qui surmontent l'infection, tandis qu'il reste souvent élevé chez les individus infectés de manière chronique. Néanmoins, on ne peut pas exclure que les anticorps aient effectivement une fonction dans l'élimination du champignon, notamment via l'opsonisation ou encore l'activation du complément (Swan *et al.*, 1983). Les anticorps pourraient également jouer un rôle dans l'inactivation de protéases kératolytiques sécrétées par le champignon (Grappel et Blank, 1972). Ces protéases sont considérées par la plupart des auteurs comme des facteurs de virulence potentiels des dermatophytes (Mignon *et al.*, 1998 ; Brouta *et al.*, 2001).

#### Immunité à médiation cellulaire

La réponse immune à médiation cellulaire semble déterminante dans

l'élimination du champignon. En général, la résolution de l'infection primaire s'accompagne d'une réaction d'hypersensibilité de type retardé, aussi bien chez l'homme que chez les animaux (Svejgaard, 1985 ; Mignon *et al.*, 1999b). Une étude récente sur l'infiltration cellulaire et le profil cytokinique lors d'intradermoréaction chez des chats récemment guéris d'une infection à *M. canis* a confirmé ces observations (Robinson *et al.*, 2000).

L'importance de la réponse immune auxiliaire de type Th1 a pu être mise en évidence grâce à un modèle murin d'infection expérimentale à *Trichophyton quinckeanum* dans lequel la protection contre la maladie a pu être conférée par transfert adoptif de lymphocytes T auxiliaires (Th) de souris préalablement infectées, mais pas par transfert du sérum (Calderon et Hay, 1984).

Les mécanismes par lesquels la réponse cellulaire permettrait d'éliminer l'infection ne sont que partiellement compris. Néanmoins, les macrophages et les polymorphonucléaires neutrophiles présents au niveau du site de l'infection contribuent certainement à la destruction du champignon et ce, via la production de produits oxydants (Calderon et Shennan, 1987). De plus, l'inflammation liée à la réponse immune pourrait permettre la perfusion de sérum sur le site de l'infection (Pier *et al.*, 1993), entraînant l'arrivée sur place de transferrine insaturée et d'alpha2-macroglobuline, cette dernière étant un inhibiteur de protéases (Yu *et al.*, 1972). Enfin, la prolifération épidermique observée lors de dermatophytose constitue probablement un mécanisme dépendant de la réponse cellulaire spécifique (Tagami, 1985). Il semble donc qu'il y ait une corrélation directe entre le développement d'une réponse inflammatoire, la prolifération de lymphocytes T de phénotype Th1, et la guérison.

### DÉVELOPPEMENT DE VACCINS ANTI-DERMATOPHYTES

L'immunisation des animaux de compagnie et du bétail contre leurs dermatophytes spécifiques a été propo-

sée à la fois pour réduire les pertes économiques liées à l'infection par ces organismes mais aussi pour réduire le réservoir de ces agents zoonotiques (Pier *et al.*, 1995). La vaccination contre des dermatophytes est la mieux documentée chez le bétail, les chevaux et les animaux à fourrure. Pour ces espèces animales, des vaccins à base de spores vivantes ont été développés en Europe dans les 35 dernières années contre différentes espèces de *Trichophyton* (Segal, 1989). Parmi ces vaccins, celui destiné à lutter contre la dermatophytose à *T. verrucosum* chez le bétail s'est avéré le plus efficace. Il s'agit d'un vaccin vivant (souche LTF 130) injecté par voie intramusculaire deux fois à 10-14 jours d'intervalle. Des programmes de vaccination massifs en Europe de l'Est et dans les pays scandinaves à l'aide de ce vaccin ont contribué à la réduction voire même à l'élimination d'infections à *T. verrucosum* dans les troupeaux de bétail (Gudding et Naess, 1986) et indirectement à la réduction de ces infections chez les humains (Pier *et al.*, 1994). Ce vaccin était disponible sur le marché belge jusqu'il y a peu (Ringvac®, Intervet). Un autre vaccin est actuellement disponible en Belgique (Insol® *Trichophyton*, Boehringer). C'est un vaccin trivalent, constitué de souches inactivées de *T. verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes* et *Trichophyton sarkisovii*. Nous ne disposons cependant pas de données scientifiques suffisantes pour évaluer son efficacité. Il existe également un vaccin vivant contre *T. equinum* chez le cheval et un autre contre *T. mentagrophytes* chez les animaux à fourrure. Ces deux derniers vaccins, qui ne sont pas aussi efficaces que le vaccin vivant destiné à lutter contre *T. verrucosum* (Pier, 1997), ne sont pas disponibles en Belgique.

Vu les dangers potentiels concernant l'emploi de vaccins vivants et les nouvelles tendances en vaccinologie, certains auteurs ont tenté de mettre au point des vaccins anti-dermatophytes en employant des fractions subcellulaires du champignon. Ainsi, la fraction ribosomiale de *T. verrucosum* pourrait servir de base au développe-

ment d'un vaccin contre ce pathogène chez le bétail puisque cette fraction, utilisée à raison de deux injections sous-cutanées à quinze jours d'intervalle, a significativement réduit la durée de la maladie clinique (Elad et Segal, 1994a). Les deux composantes de la réaction immune spécifique, humorale et cellulaire, ont été stimulées lors de cette étude.

Sur base des succès obtenus dans les autres espèces, le développement de vaccins contre *M. canis* a été préconisé chez le chat. Mais chez les carnivores domestiques, étant donné la proximité humaine, l'emploi de spores vivantes semble tout à fait exclu dans le cadre de la mise au point d'un vaccin (DeBoer et Moriello, 1994). Les premières études sur les vaccins contre *M. canis* chez le chat font état de l'emploi de vaccins inactivés dans lesquels les immunogènes, souvent constitués d'extraits bruts solubles de mycélium ou de paroi fongique, ne sont pas caractérisés. Tantôt un effet thérapeutique ou prophylactique a été observé, tantôt une aggravation des lésions (DeBoer et Moriello, 1994).

DeBoer et Moriello ont testé l'efficacité d'un vaccin non-adjuvanté à base de constituants de paroi de *M. canis* en l'administrant par voie intradermique, cinq fois à deux semaines d'intervalle à des chats âgés de 8 à 9 semaines et en les soumettant ensuite à une infection expérimentale (DeBoer et Moriello, 1994) ou naturelle (DeBoer et Moriello, 1995). Les chats vaccinés ont développé des titres en anticorps (IgG) similaires à ceux développés chez des chats ayant surmonté une infection naturelle; par contre, l'immunité cellulaire induite était significativement plus faible que celle observée typiquement après guérison. Tous les chats vaccinés ont développé des lésions de dermatophytose dans les 16 semaines après l'épreuve d'infection. Cette étude démontre que l'induction d'une réponse humorale dirigée contre *M. canis* ne suffit pas à protéger les chats contre une infection ultérieure. Récemment, le même auteur a obtenu des résultats semblables en testant l'efficacité d'un vaccin commercial et d'un vaccin expérimental combiné

vivant-inactivé : tous les chats ont contracté l'infection et seule l'immunité humorale a été stimulée lors de la vaccination. L'immunisation n'a pas non plus permis d'accélérer la guérison (DeBoer *et al.*, 2000).

Des essais de vaccination sur cobayes contre *M. canis* se sont quant à eux révélés partiellement efficaces : la fraction ribosomiale de *M. canis* injectée par voie intradermique a permis de réduire significativement la durée de l'infection (Elad et Segal, 1994b). Dans une autre étude, l'usage d'un vaccin multivalent inactivé a protégé des cobayes contre une infection expérimentale à *M. canis* qui a induit une maladie clinique chez 70 % des animaux non-vaccinés (Pier *et al.*, 1995). Dans ces deux cas, le protocole d'immunisation a permis le développement des réponses humorale et cellulaire.

De la même manière que dans les autres espèces, des vaccins commerciaux destinés au chat ont fait leur apparition sur le marché. C'est ainsi qu'un vaccin inactivé destiné à lutter contre *M. canis* (Fel-O-Vax MC-K, Fort Dodge) existe aux Etats-Unis; il est destiné à la fois au traitement et à la prévention de l'infection chez le chat. Néanmoins, les effets d'un tel vaccin sur l'immunité anti-*M. canis* et son efficacité ne sont pas encore connus. De même, un vaccin inactivé à base de 8 souches de dermatophytes (dont *M. canis* et *T. verrucosum*) a été développé pour le marché allemand et sera bientôt disponible en Belgique (Insol® *Dermatophyton*, Boehringer). Les espèces-cibles sont le chat, le chien, le cheval, le cobaye et le lapin. Le protocole d'immunisation prévoit deux injections par voie intramusculaire, à répéter chaque année. Sur base des données dont nous disposons (Fenner et Karle, 2000), il est cependant hasardeux d'évaluer son efficacité thérapeutique et prophylactique.

## CONCLUSION

Il apparaît donc possible de développer des vaccins anti-dermatophytes efficaces. Les résultats obtenus en vaccinologie bovine n'ont cependant pas pu être reproduits à ce jour chez

les carnivores domestiques. Concernant ces derniers, les essais de vaccination décrits dans la littérature sont malheureusement peu nombreux, peu concluants et souffrent d'un manque de caractérisation des immunogènes.

Pour la mise au point d'un vaccin efficace, il est probablement nécessaire de favoriser les événements associés au développement d'une réponse immune de type Th1 puisque cette réponse semble la plus adéquate pour conférer la protection. La caractérisation des antigènes utilisés dans les essais de vaccination est une étape primordiale ; elle n'est cependant que peu documentée (Mignon *et al.*, 1998 ; Brouta *et al.*, 2001). Les antigènes potentiellement intéressants pourront dans un second temps être testés, tout en étudiant la possibilité d'orienter la réponse immune vers une réponse de

type Th1, notamment en modulant la dose ou la voie d'administration, voire en utilisant des adjuvants appropriés.

## SUMMARY

### Perspectives on vaccination against dermatophytosis in dogs and cats

The development of vaccines against animal dermatophytosis has been proposed both for economical and epidemiological reasons, i. e. to reduce the reservoir of the zoonotic agents causing the disease. Immunoprophylaxis appears to be an adequate tool for the control of dermatophytosis. Indeed an infection by a dermatophyte generally induces the development of a protective

immunity against reinfection. Since the end of the sixties, trials of immunization against dermatophytosis were performed. To date only a single live vaccine against cattle ringworm has been used with success. The design of an effective vaccine against dermatophytosis appears to require the induction of cellular rather than humoral immunity. Recent progress in vaccinology, particularly in the field of subunit vaccines and adjuvants, as well as a better understanding of the pathogenesis of dermatophytosis could allow further development of effective vaccines against these diseases, notably in dogs and cats.

---

## BIBLIOGRAPHIE

- BERK S. H., PENNEYS N. S., WEISTEIN G. D. Epidermal activity in annular dermatophytosis. *Arch. Dermatol.*, 1976, **112**, 485-488.
- BROUTA F., DESCAMPS F., FETT T., LOSSON B., GERDAY C., MIGNON B. Purification and characterization of a 43.5 kDa keratinolytic metalloprotease from *Microsporum canis*. *Med. Mycol.*, 2001, **39**, 269 - 275.
- CALDERON R. A., HAY R. J. Cell-mediated immunity in experimental murine dermatophytosis II. Adoptive transfer of immunity to dermatophyte infection by lymphoid cells from donors with acute or chronic infections. *Immunology*, 1984, **53**, 465-472.
- CALDERON R. A., SHENNAN G. I. Susceptibility of *Trichophyton quinckeanum* and *Trichophyton rubrum* to products of oxidative metabolism. *Immunology*, 1987, **61**, 283-288.
- COX W. A., MOORE J. A. Experimental *Trichophyton verrucosum* infections in laboratory animals. *J. Comp. Pathol.*, 1968, **78**, 35-41.
- DEBOER D. J., MORIELLO K. A. Humoral and cellular immune responses to *Microsporum canis* in naturally occurring dermatophytosis. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1993, **31**, 121-132.
- DEBOER D. J., MORIELLO K. A. The immune response to *Microsporum canis* induced by a fungal cell wall vaccine. *Vet. Dermatol.*, 1994, **5**, 47-55.
- DEBOER D. J., MORIELLO K. A. Investigations of a killed dermatophyte cell wall vaccine against infection with *Microsporum canis* in cats. *Res. Vet. Sci.*, 1995, **59**, 110-113.
- DEBOER D. J., MORIELLO K. A., BLUM J. L., VOLK L. M., BREDAHL L. K., MAULDIN E. Safety and immunologic effects of a combined live-inactivated dermatophytosis vaccine in cats. Proceedings of the 4th World Congress of Veterinary Dermatology, San Francisco, Augustus 2000, p.39.
- ELAD D., SEGAL E. Immunogenicity in calves of a crude ribosomal fraction of *Trichophyton verrucosum* : a field trial. *Vaccine*, 1994a, **13**, 83-87.
- ELAD D., SEGAL E. Immunogenicity in guinea pigs of a crude ribosomal fraction from *Microsporum canis*. *Vaccine*, 1994b, **12**, 134-138.
- FENNER A., KARLE J. Therapeutic vaccination against dermatophytosis in horses with Insol (R) Dermatophyton - results of a field-study in eleven German counties. *Prakt. Tierarzt.*, 2000, **81**, 574-578.
- GRAPPEL S. F., BLANK F. Role of keratinases in dermatophytosis. *Dermatologica*, 1972, **145**, 245-255.
- GUDDING R., NAEISS B. Vaccination of cattle against ringworm caused by *Trichophyton verrucosum*. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, **47**, 2415-2417.
- JONES H. E., REINHARDT J. H., RINALDI M. G. Acquired immunity to dermatophytes. *Arch. Dermatol.*, 1974, **109**, 840-848.
- KING R. D., KHAN H. A., FOYE J. C., GREENBERG J. H., JONES H. E. Transferrin, iron and dermatophytes. I. Serum dermatophyte inhibitory component definitively identified as unsaturated transferrin. *J. Lab. Clin. Med.*, 1975, **86**, 204-212.
- KLIGMAN A. M. The pathogenesis of *tinea capitis* due to *Microsporum audouinii* and *Microsporum canis*. *J. Invest. Dermatol.*, 1952, **18**, 231-246.
- LEPPER A. W. D., ANGER H. S. Experimental bovine *Trichophyton verrucosum* infection. Comparison of the

- rate of epidermal cell proliferation and keratinization in non-infected and reinoculated cattle. *Res. Vet. Sci.*, 1976, **20**, 117-121.
- MIGNON B. R., COIGNOUL F., LECLIPTEUX T., FOCANT C., LOSSON B. J. Histopathological pattern and humoral immune response to a crude exo-antigen and purified keratinase of *Microsporium canis* in symptomatic and asymptomatic infected cats. *Med. Mycol.*, 1999a, **37**, 1-9.
- MIGNON B., LECLIPTEUX T., FOCANT C., NIKKELS A., PIERARD G., LOSSON B. Humoral and cellular immune response to a crude exo-antigen and purified keratinase of *Microsporium canis* in experimentally infected guinea pigs. *Med. Mycol.*, 1999b, **37**, 123-129.
- MIGNON B., LOSSON B. Vaccination against ringworm in cattle. In : Pastoret P.-P., Blancou J., Vannier P., Verschueren C. (Eds.), *Veterinary Vaccinology*, Elsevier Science B. V., Amsterdam, 1997, 490-491.
- MIGNON B., SWINNEN M., BOUCHARA J. P., HOFINGER M., NIKKELS A., PIERARD G., GERDAY C., LOSSON B. Purification and characterization of a 31.5 kDa keratinolytic subtilisin-like serine protease from *Microsporium canis* and evidence of its secretion in naturally infected cats. *Med. Mycol.*, 1998, **36**, 395-404.
- PIER A. C. Dermatophyte vaccines. In : Jacobs P. H., Nall L. (Eds.), *Fungal disease. Biology, immunology and diagnosis*, Marcel Dekker, New York, 1997, 317-319.
- PIER A. C., ELLIS J. A., MILLS K. W. Development of immune response to experimental bovine *Trichophyton verrucosum* infection. *Vet. Dermatol.*, 1993, **3**, 131-138.
- PIER A. C., HODGES A. B., LAUZE J. M., RAISBECK M. Experimental immunity to *Microsporium canis* and cross reactions with other dermatophytes of veterinary importance. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1995, **33**, 93-97.
- PIER A. C., SMITH J. M. B., ALEXIOU H., ELLIS D. H., LUND A., PRITCHARD R. C. Animal ringworm-its aetiology, public health significance and control. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1994, **32** (suppl 1), 133-150.
- ROBINSON A., SPARKES A. H., DAY M. J. Local cell recruitment and cytokine production following intradermal injection with *Microsporium canis* antigen in cats. Proceedings of the 4<sup>th</sup> World Congress of Veterinary Dermatology, San Francisco, Augustus 2000, 7-8.
- ROTHMAN S., SMILJANIC A., SHAPIRO A. L., WEITKAMP A. W. The spontaneous cure of *tinea capitis* in puberty. *J. Invest. Dermatol.*, 1947, **8**, 81-98.
- SEGAL E. Vaccines for the management of dermatophytes and superficial yeast infections. *Curr. Top. Med. Mycol.*, 1989, **3**, 36-49.
- SPARKES A. H., STOKES C. R., GRUFFYDD-JONES T. J. Humoral immune response in cats with dermatophytosis. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, 1869-1873.
- SVEJGAARD E. Immunologic investigations of dermatophytes and dermatophytosis. *Sem. Dermatol.*, 1985, **4**, 201-221.
- SWAN J. W., DAHL M. V., COPPO P. A., HAMMERSCHMIDT D. E. Complement activation by *Trichophyton rubrum*. *J. Invest. Dermatol.*, 1983, **80**, 156-158.
- TAGAMI H. Epidermal cell proliferation in guinea pigs with experimental dermatophytosis. *J. Invest. Dermatol.*, 1985, **85**, 153-155.
- YU R. J., GRAPPEL S. F., BLANK F. Inhibition of keratinases by alpha2-macroglobulin. *Experimentia*, 1972, **28**, 886.