

# Les antifongiques

Muriel Cornet  
Mycologie, CHU de Grenoble

Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses  
Université Grenoble Alpes  
1<sup>ère</sup> session – Janvier 2026

# Muriel Cornet, PU-PH



- *Enseignement* : Parasitologie-Mycologie UFR de Pharmacie, Masters ISM et Licences de l'UGA
- *Recherche* : groupe Candida, équipe TrEE, laboratoire TIMC. Thématiques : nouvelles cibles antifongiques, résistance et tolérance aux antifongiques, mycoses endémiques à Madagascar
- *Activité hospitalière* : laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU Grenoble-Alpes

[mcornet@chu-grenoble.fr](mailto:mcornet@chu-grenoble.fr)

<https://www-timc.fr/>

# Les antifongiques à usage systémique et topique

## Plan du Cours

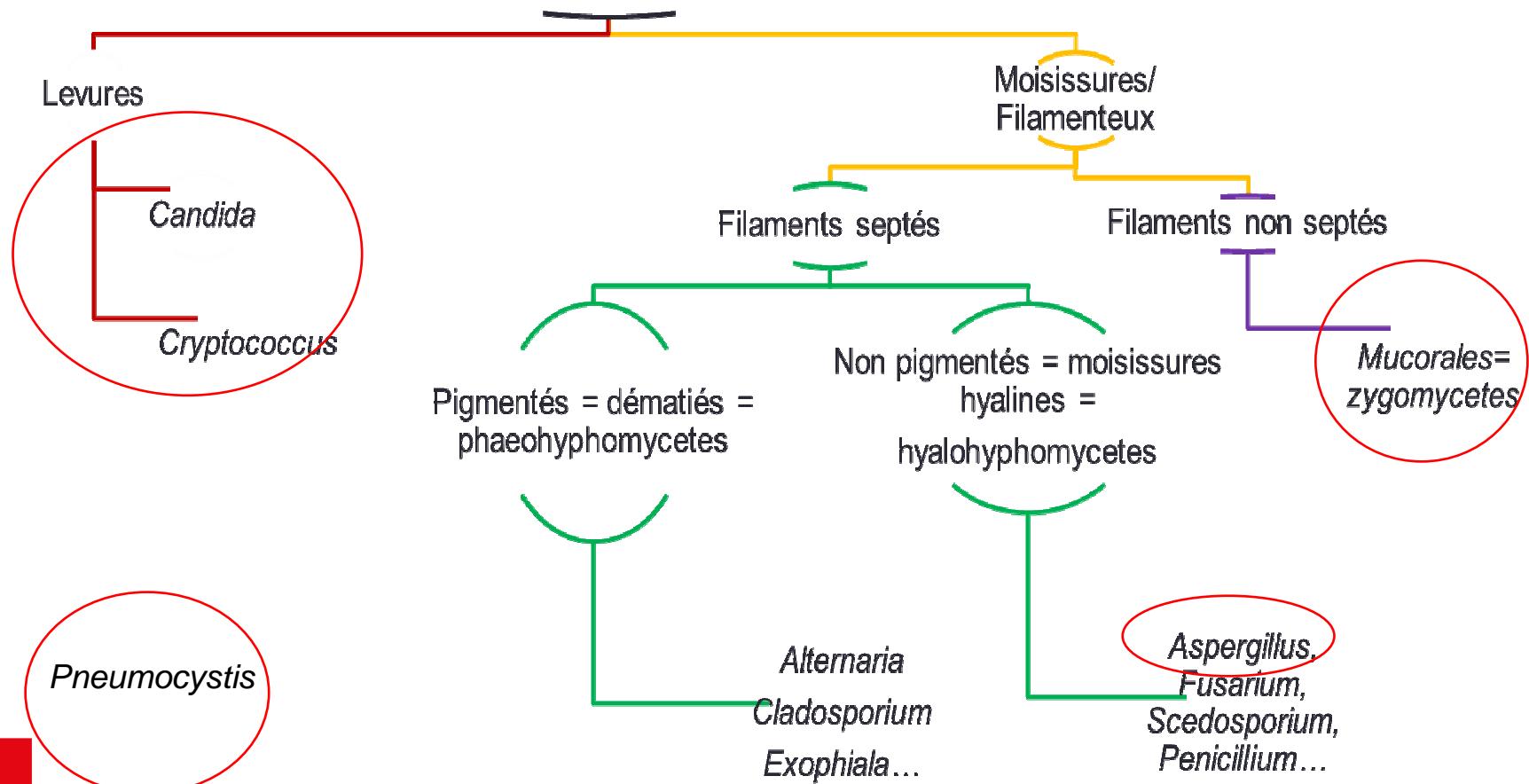
---

- Les antifongiques systémiques
  - Introduction
  - Les principales classes thérapeutiques
  - Les cibles et mode d'action
  - Les propriétés pharmacocinétiques
  - Les spectres d'activité et les principales indications et stratégies thérapeutiques
- Les antifongiques topiques
  - Les principales classes thérapeutiques
  - Les formulations et Indications
  - Les stratégies thérapeutiques

# Les antifongiques à usage systémique

## Introduction

- Rappel des principaux champignons pathogènes responsables des infections fongiques invasives

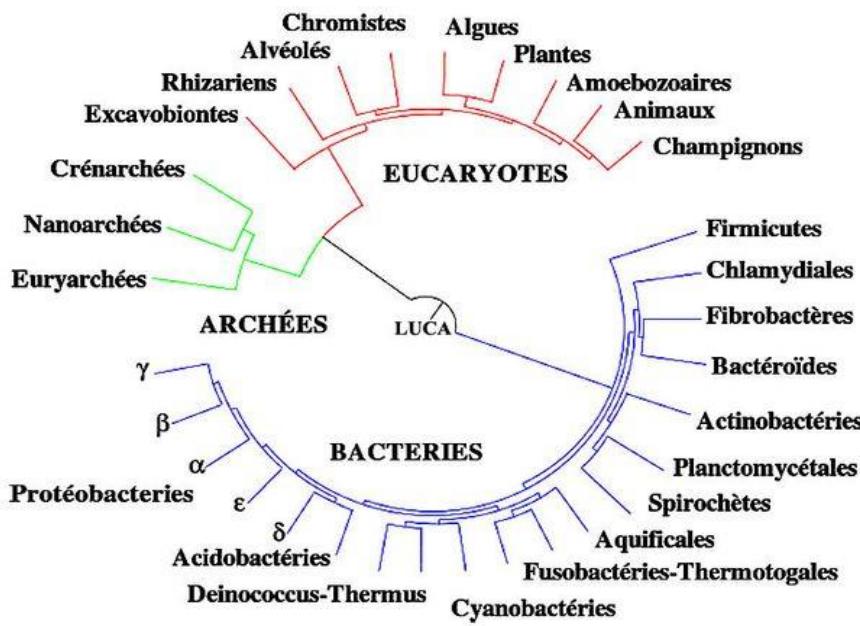


# Les antifongiques à usage systémique

## Introduction

### ■ Arsenal thérapeutique très limité

- Très peu de molécules disponibles
- Par opposition aux bactéries champignons = eucaryotes proches des animaux
- Difficultés de trouver des molécules spécifiques non toxiques pour l'homme



- Préoccupation majeure car apparition rapide de résistance
- Augmentation constante du nombre de patients à traiter
- Espèces fongiques émergentes liées au changement climatique

# Les antifongiques à usage systémique

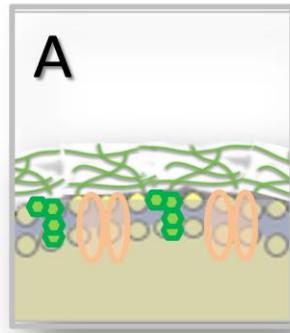
## Les principales classes thérapeutiques

Polyènes	Azolés	Echinocandines	Pyrimidine
Amphotéricine B	Fluconazole	Caspofungine	Flucytosine
Amphotéricine B forme liposomale	Itraconazole	Micafungine	
Amphotéricine B Forme lipidique	Voriconazole	Anidulafungine	
	Posaconazole	Rezafungine	
	Isavuconazole		
Produit par actinomycète = <i>Streptomyces nodosus</i>	Synthèse chimique	Produit par <i>Aspergillus nidulans</i>	Synthèse chimique

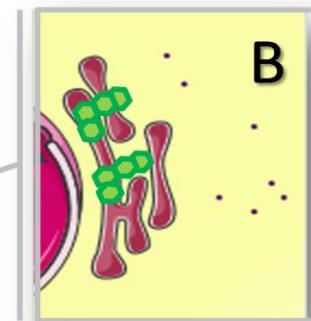
# Les antifongiques à usage systémique

## Les cibles et mode d'action

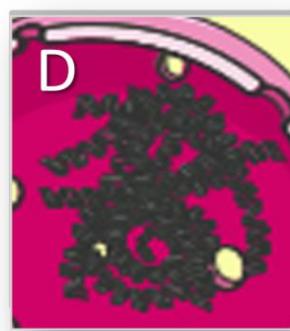
ECHINOCANDINS



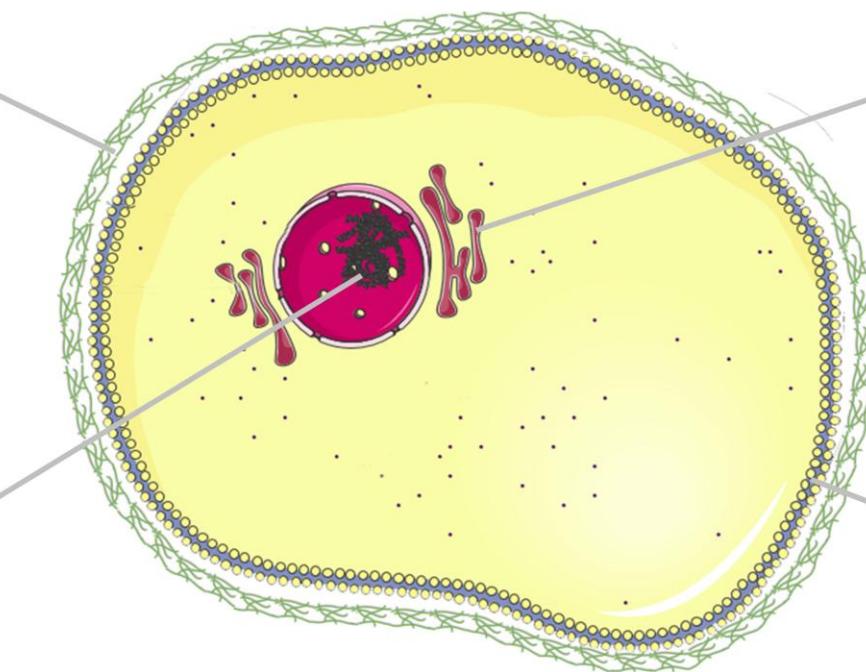
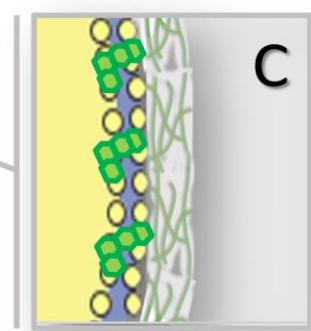
AZOLE



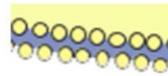
FLUCYTOSINE



POLYENES



Cell wall



Plasma membrane



FKS1-2

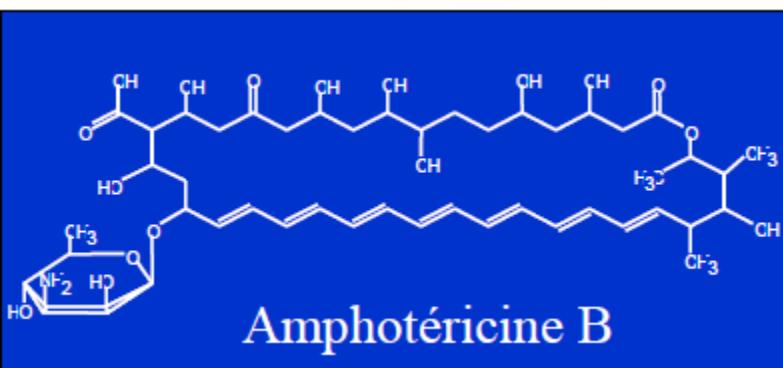
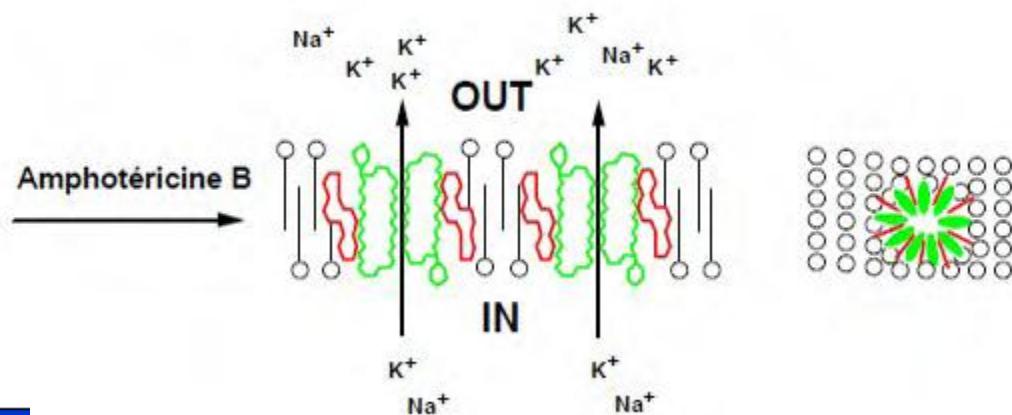
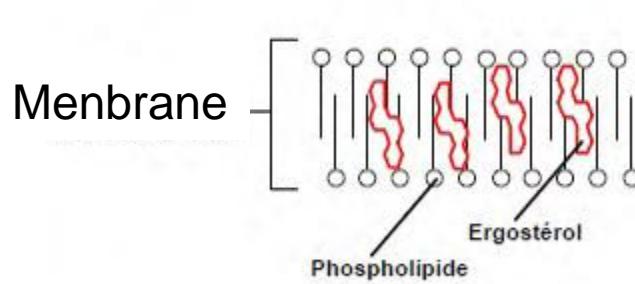


Ergosterol

# Les antifongiques à usage systémique

## Les cibles et mode d'action

- Polyènes :
  - Amphotéricine B
    - Action mécanique au niveau de l'ergostérol membranaire
- dérivés lipidiques :
  - Forme liposomale = Ambisome®
  - Forme lipidique = Abelcet®



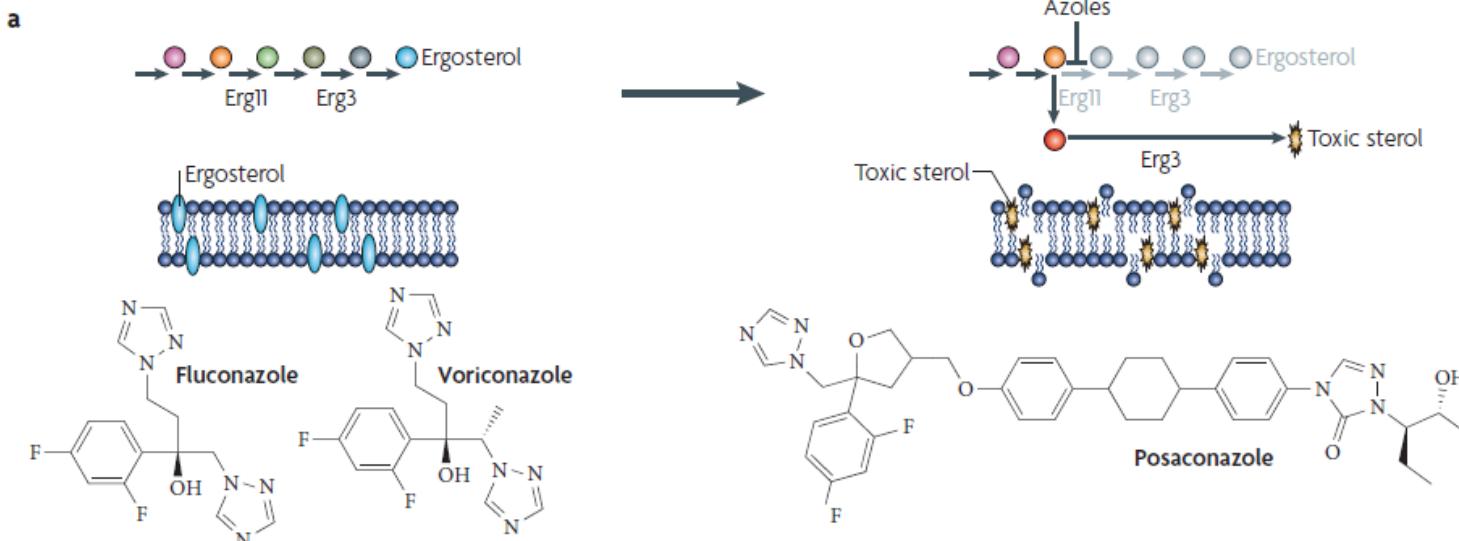
Action fongicide sur levures et filamenteux

# Les antifongiques à usage systémique

## Les cibles et mode d'action

- Les azolés : fluconazole et itraconazole, puis voriconazole, posaconazole et isavuconazole (triazolés dérivés des imidazolés)

### Blocage de la voie de biosynthèse de l'ergostérol membranaire

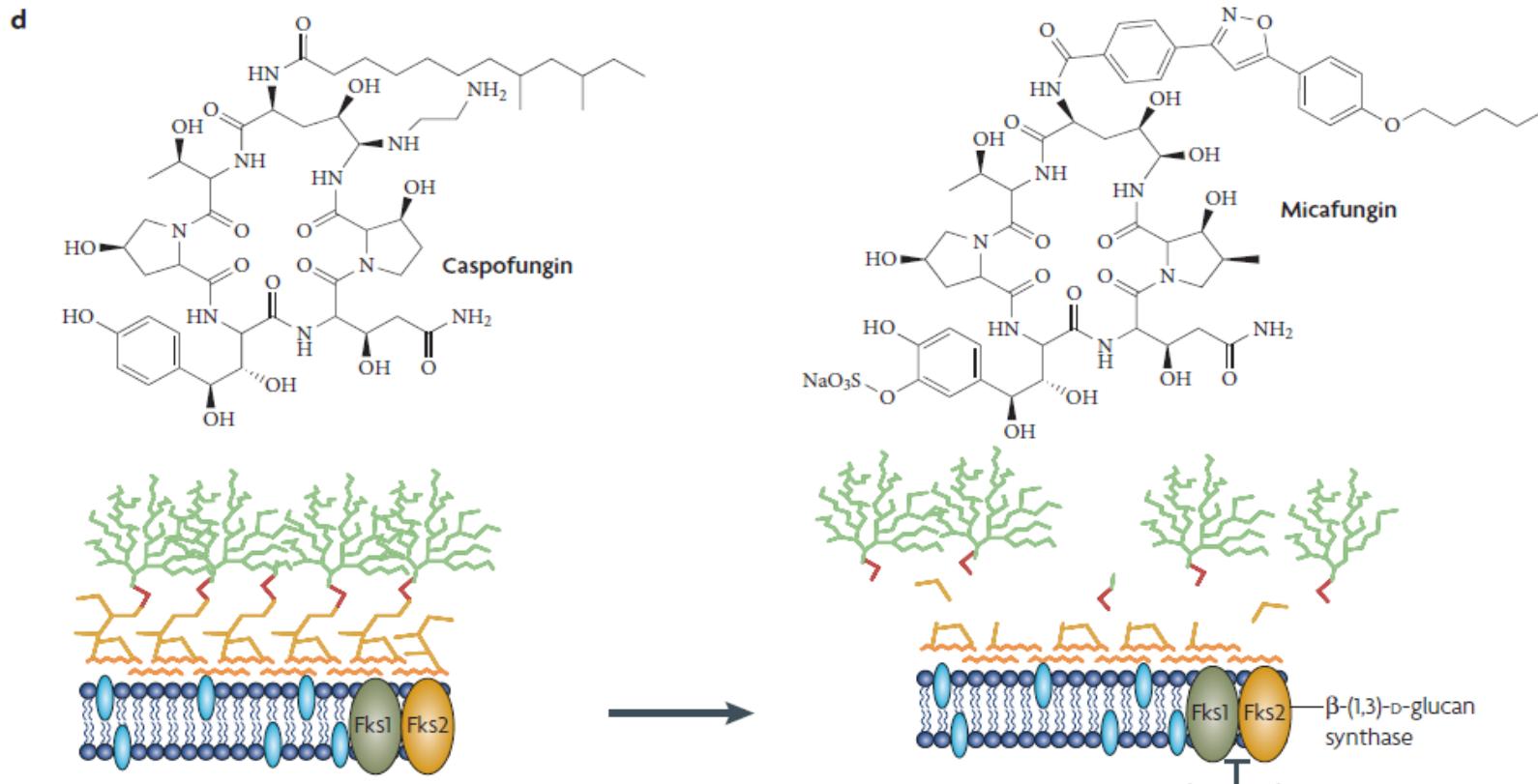


Action fongistatique sur levures = notion de tolérance et action fongicide sur filamenteux (sauf fluconazole qui n'agit pas sur les filamenteux )

# Les antifongiques à usage systémique

## Les cibles et mode d'action

- Les échinocandines : caspofungine, micafungine, anidulafungine

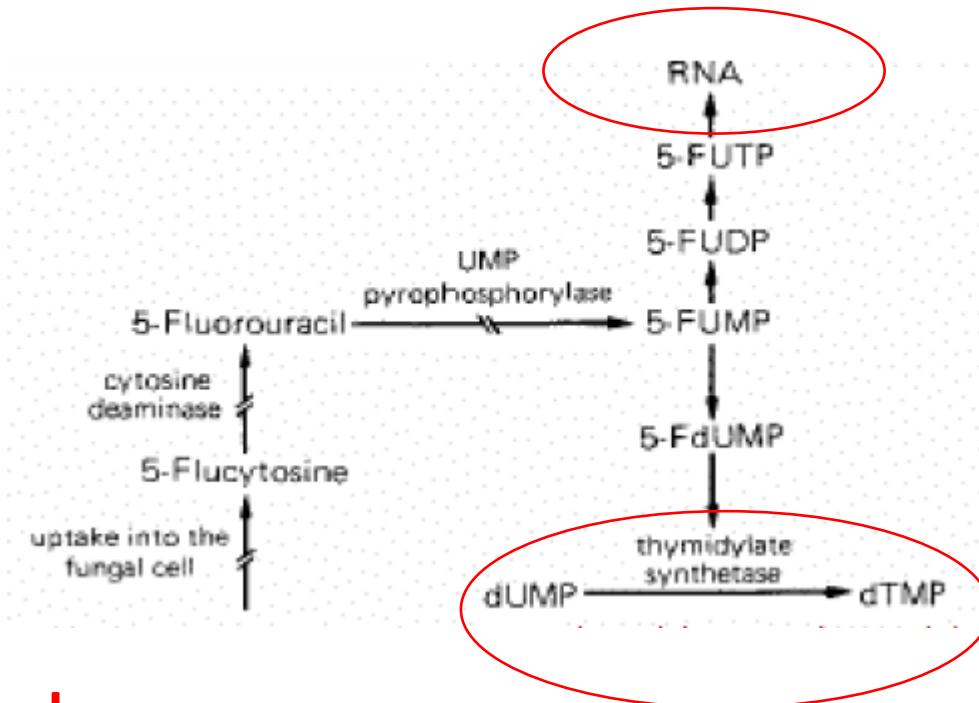
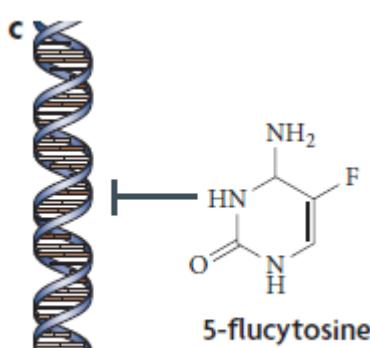


Action « fungicide » sur *Candida* et fongistatique sur *Aspergillus*

# Les antifongiques à usage systémique

## Les cibles et mode d'action

- Pyrimidine fluorée : 5-fluorocytosine = 5-FC
- Agit sur la synthèse des acides nucléiques et la synthèse protéique



Action fongistatique sur les levures

# Les antifongiques à usage systémique

## Les propriétés pharmacocinétiques

- Éléments les + importants :
  - Biodisponibilité, Diffusion, Tolérance, Interactions médicamenteuses**
  - Biodisponibilité = absorption per os

	Polyènes			5FC	Azolés				Echino		
	AmB	AmB isom e	Abelcet		FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	Caspo/ Mica/ Anidula	
Administration	IV	IV	IV	IV- VO	IV-VO	VO	IV-VO	IV-VO	IV-VO	IV-VO	IV
Biodisponibilité	-	-	-	90%	95 %	73 % > repas et pH bas	90% < par repas	? > repas gras	95 %	-	

FCZ = fluconazole ; ITZ = itraconazole ; VRZ = voriconazole ; PSZ = posaconazole;  
ISZ = isavuconazole; IV = intraveineux, VO = voie orale

# Les antifongiques à usage systémique

## Les propriétés pharmacocinétiques: la diffusion tissulaire

	Polyènes			5FC	Azolés					Echino
	AmB	AmBi some	Abelcet		FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ	Caspo/ Mica/ Anidula
Liaison protéique	95%	95%	95%	5%	10 %	99 %	58 %	99 %	99%	97 / 99 / 84
Lipophilie	?	?	?	-	-	+++	++	+++	-	?
Distribution	Partout sauf LCR +/-	Partout sauf LCR +/-	Partout sauf LCR +/-	LCR +++ et partout	LCR cerveau +++ et partout	Partout sauf LCR	Partout, cerveau LCR 50%	? Cerveau faible	LCR, cerveau ++ et partout	Faible

VCZ la meilleure balance liaison protéique / lipophilie = la meilleure concentration intra tissulaire

# Les antifongiques à usage systémique

## Les propriétés pharmacocinétiques

- Biodisponibilité, Diffusion, Tolérance, Interactions médicamenteuses

	Polyènes			5FC	Azolés				Echino
	AmB	AmBi so.	Abelc et	5FC	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	ISZ
Toxicité	Immédiat e et Rénale	Réna le	Immédiat e et Rénale	Héma to	Faible Hépat. Tbles dig	Hépat . Tbles dig	Visuel s Hépat. cutan ée Tbles dig ciclod extrin	Faible Hépat Tbles dig	?
Adaptation	I Rénal e (IR)	IR	IR	IR	IR	IR / I hépat .	I hépat.	?	I hep/0/0
Surveillance	NFS, fonction rénale , iono			Taux plasmatiq ue/	Non	Trans a Taux plas	NFS, Iono, Transa Taux	Taux plasma tique	Taux plasmati que

# Les antifongiques à usage systémique

## Les propriétés pharmacocinétiques

- Biodisponibilité, Diffusion, Tolérance, **Interactions médicamenteuses**

	Polyènes			5FC	Azolés				Echino
	AmB	AmBiso	Abelcet	5FC	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	Caspo/ Mica/ Anidula
Interactions	Nephrotoxiques, hypoK, mcts torsades de pointe			leucopéniants	Inhibiteurs enzymatiques				Ciclo/0 /0
Cl	Grossesse			Grossesse	Grossesse allaitement	Certaines associations Grossesse allaitemen		Grossesse Allaitement	Grossesse allaitemen

# Les antifongiques à usage systémique

## Les propriétés pharmacocinétiques

- Biodisponibilité, Diffusion, Tolérance, **Interactions médicamenteuses**

Azolés +++ :

- sont des inhibiteurs enzymatiques :  
 risque de surdosage

Tacrolimus, ciclosporine, AVK, sulfamides hypoglycémiants, phénitoïnes, benzodiazépines, antihistaminiques H1, Zidovudine, Théophylline, Rifampicine

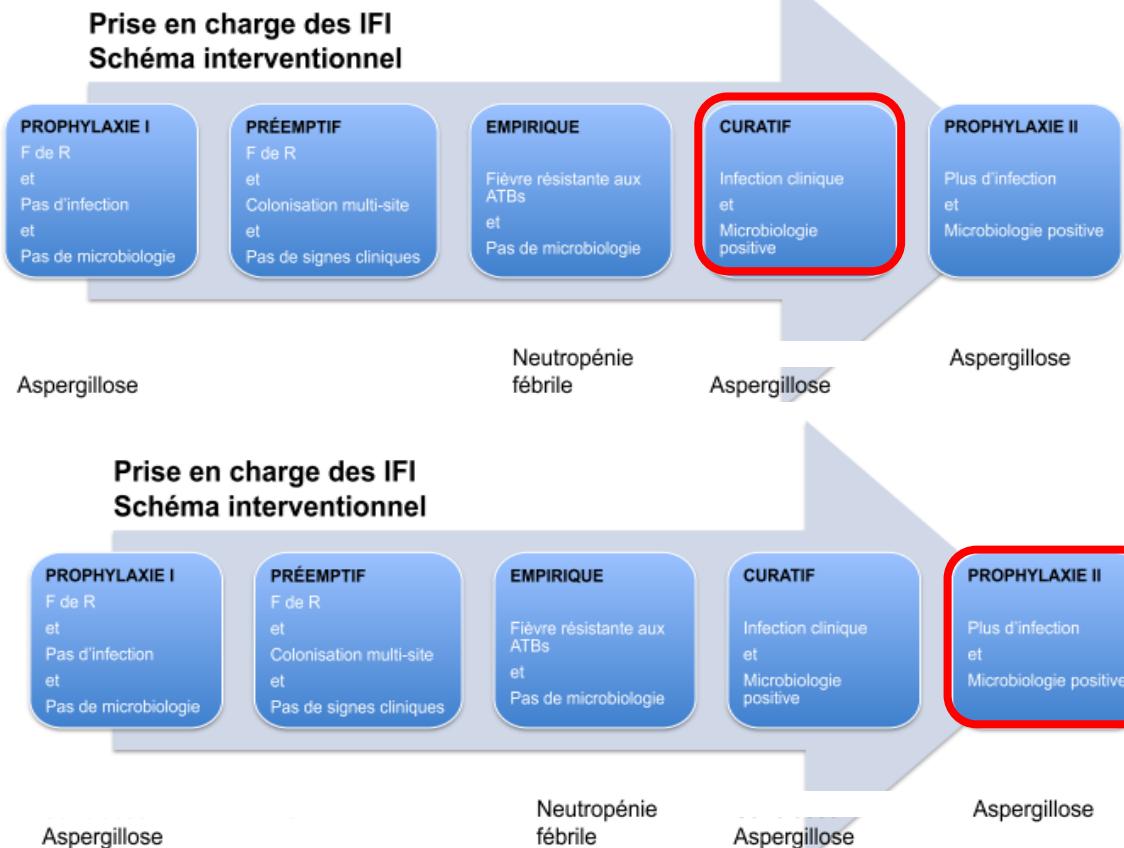
# Les antifongiques à usage systémique

## Les stratégies thérapeutiques : Candidémie et candidose disséminée

- Antifongique systémique (voie intra veineuse) dès la 1<sup>ère</sup> hémoculture positive et ablation/changement des cathéters
- Choix de l'antifongique
  - Avant identification : echinocandines
  - Après identification : echinocandines si patient instable (état de choc) ou fluconazole si patient stable et espèce habituellement sensible
- Durée : 2 semaines après la dernière hémoculture positive

# Les antifongiques à usage systémique

## Les stratégies thérapeutiques : Aspergillose invasive



**Curatif** par voriconazole ou Isavuconazole  
Ambisome en 2<sup>ème</sup> ligne

**Prophylaxie secondaire** par voriconazole ou posaconazole ou itraconazole

# Les antifongiques à usage systémique

## Les stratégies thérapeutiques : Cryptococcose

- Recommandations OMS 2018 (patient VIH+)
- Traitement d'induction
  - Semaine 1 = Amphotéricine B (déoxycholate) + 5-fluorocytosine
  - Semaine 2 = Fluconazole forte posologie 1200 mg/j
  - Alternatives :
    - Semaines 1 et 2 : Fluconazole + 5-FC
    - Semaines 1 et 2 : Amphotéricine B (déoxycholate) + fluconazole
- Traitement de consolidation (8 semaines)
  - Fluconazole 800 mg/j
- Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire)
  - Fluconazole 200 mg/j pendant toute la durée de l'immunosuppression

## Les stratégies thérapeutiques : Pneumocystose (PCP)

Traitements curatifs :

- **Cotrimoxazole BACTRIM®** : voie IV puis orale
  - Triméthoprime 15-20 mg/kg/j + sulfaméthoxazole 75-100 mg/kg/j
  - 2-3 semaines
- Alternatives si intolérance :
  - Clindamycine - primaquine
  - Iséthionate de pentamidine IV
  - Atovaquone VO

## Les stratégies thérapeutiques : Pneumocystose (PCP)

### TraITEMENT PRÉVENTIF

- Prévention de la transmission : **isolement des patients avec PCP**
- **Prophylaxie primaire** si haut risque de PCP :
  - VIH+ si LT CD4<200/mm<sup>3</sup> ou <15%
  - En post-transplantation d'organes solides ou allogreffe CSH, ...
- **Prophylaxie secondaire** (après un épisode de PCP)
- **Schémas prophylactiques** :
- **Cotrimoxazole per os** : BACTRIM® x1/j ou BACTRIM FORTE® x3/semaine
- Pentamidine en aérosol
- Atovaquone *per os*
- Dapsone *per os* +/- pyriméthamine

# Les antifongiques à usage topique

## • Traitement

- des candidoses cutanéo-muqueuses
- des dermatophytoses
  - Peau glabre, plis (intertrigos), ongles (onychomycoses)
  - Teignes



# Les antifongiques à usage topique

## Les principales classes thérapeutiques

Inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol

Inhibiteur  
métabolisme  
énergétique

Inhibiteur  $\beta$  tubulin

Azolés (imidazolés)	Allylamine	Morpholine	Pyridone	Griséofulvine
<b>Bifonazole = Amycor</b> <b>Oxiconazole = Fonx</b> <b>Isoconazole = Fazol</b> <b>Econazole = Pévaryl</b>  <b>Kétoconazole = Ketoderm</b>	<b>Terbinafine = Lamisil</b>	<b>Loceryl</b>	<b>Mycoster</b>	<b>Griseofuline</b>

# Les antifongiques à usage topique

## Les différentes formulations et indications

---

- Pommade : peau sèche, lésion épaisse
- Crème : peau sèche
- Lait, émulsion : muqueuses, zones fragiles
- Poudre : lésions macérées des plis
- Lotion : cuir chevelu
- Gel : régions pileuses
- Film ou vernis : ongles
- Ovules ou comprimés gynécologiques : vagin
- Suspension buvable, gel buccal, comprimé : action locale (buccale, digestive)

# Les antifongiques à usage topique

## Les Schémas thérapeutiques

- **Candidoses oropharyngées**

- **Candidoses oropharyngées**
  - Traitement topique en 1ère intention
  - Privilégier un topique non absorbable, Evite les effets indésirables
  - En cas d'échec reconsidérer le diagnostic et rechercher une résistance
  - Exemples :
    - Polyène = Nystatine = (Mycostatine®) ; Amphotéricine B (Fungizone®)
    - Imidazolé = Miconazole (Daktarin® gel buccal 2 % ; Miconazole ( Loramyc®))

# Les antifongiques à usage topique

## Les Schémas thérapeutiques

---

- **Candidoses vulvo-vaginales**

- Traitement topique en 1ère intention
    - Toilette avec pH neutre ou alcalin (Gynhydralin®)
    - Imidazolés en crèmes et/ou ovules : Gyno-Pevaryl®, Gyno-Daktarin®, Gyno-Trosid®, Fazol, Gynomyk®, Monazol®...
  - Traitement systémique (Fluconazole) si candidose vaginale récidivante
  - - 2ème partie du cycle

# Les antifongiques à usage topique

## Les Schémas thérapeutiques

Cas particuliers : prolifération de *Malassezia* spp.

- **Pytiriasis versicolor**

Thorax (cou, épaules) et membres supérieurs

Fréquence et récidives +++



Forme Gel douche +++ : Imidazolés = Ketoconazole

- **Dermatite seborrhéique**

Erythème squameux : visage, cuir chevelu, tronc

Imidazolés= Ketoconazole soir

Cyclopirox = Mycoster associé aux  
dermocorticoïdes



# Les antifongiques à usage topique

## Les Schémas thérapeutiques

### ■ Les Dermatophytoses

- **Onychomycoses** : Traitement topique et/ou systémique
  - Solutions filmogènes : Ciclopirox : Mycoster® 8% ou Amorolfine : Loceryl® :
  - Terbibafine per os : 1 cp 250 mg/jour EI +++ 10%
- **Teignes** : Traitement topique et/ou systémique
- Teigne trichophytique : petites plaques, pas de fluorescence
  - Terbinafine per os et topique en gel
- Teigne microsporique : grandes plaques, fluorescence
  - Itraconazole per os