



29 novembre 2024

Les Monographies du CIRC évaluent la cancérogénicité de l'hydrochlorothiazide, du voriconazole et du tacrolimus **Monographies du CIRC Volume 137**

Questions et Réponses (FAQ)

La réunion des *Monographies du CIRC* pour le Volume 137 : Hydrochlorothiazide, voriconazole et tacrolimus organisée par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) à Lyon, France, a eu lieu du 05 au 12 novembre 2024.

Le Groupe de travail de 22 [experts internationaux](#) et d'un spécialiste invité de 14 pays différents a évalué la cancérogénicité de trois produits pharmaceutiques : l'hydrochlorothiazide, le voriconazole et le tacrolimus.

De plus amples informations sur la réunion 137 sont disponibles sur le site internet des *Monographies du CIRC* : <https://monographs.iarc.who.int/iarc-monographs-volume-137/>

Les résultats de l'évaluation ont été publiés dans un article de synthèse dans *The Lancet Oncology*¹ et seront décrits en détail dans le Volume 137 des *Monographies du CIRC*, qui sera publié en 2025.

Quels sont les résultats de l'évaluation ?

Les trois agents ont été classés comme *cancérogènes pour l'humain* (Groupe 1).

Pour les trois agents, l'exposition des patients devrait constituer la principale source d'exposition. Des expositions environnementales et professionnelles peuvent se produire, mais elles sont peu documentées et devraient être de plusieurs ordres de grandeur inférieurs à l'exposition résultant de l'utilisation directe du produit pharmaceutique.

Les médicaments contenant de l'**hydrochlorothiazide** sont parmi les produits pharmaceutiques antihypertenseurs les plus fréquemment prescrits dans le monde. Le traitement oral est le principal type d'exposition. Les prescriptions d'un seul médicament, qui sont encore courantes dans certains pays, ont été remplacées par des associations de médicaments, en particulier dans les pays à revenu élevé.

L'hydrochlorothiazide a été classé comme *cancérogène pour l'humain* (Groupe 1) sur la base d'indications *suffisantes* de cancer chez l'humain, pour le carcinome épidermoïde de la peau et le cancer de la lèvre. Il existe également des indications *limitées* chez l'humain pour le carcinome basocellulaire de la peau, le mélanome de la peau, le carcinome des cellules de Merkel et les tumeurs cutanées annexielles malignes.

¹ Cogliano VJ, Corsini E, Fournier A, Nelson HH, Sergi CM, Antunes AMM, et al. (2024). Carcinogenicity of hydrochlorothiazide, voriconazole, and tacrolimus. *Lancet Oncol*. Published online 29 November 2024; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00685-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00685-5)



Il existe également des indications *suffisantes* de cancer chez les animaux de laboratoire. L'hydrochlorothiazide a provoqué une augmentation de l'incidence des tumeurs du foie chez les souris mâles et une augmentation significative de l'incidence des phéochromocytomes de la glande surrénale chez les rats femelles.

L'hydrochlorothiazide est phototoxique en raison des interactions de sa structure moléculaire avec le rayonnement ultraviolet. Il existe des indications mécanistiques *limitées* que l'hydrochlorothiazide présente les caractéristiques clés des carcinogènes dans les systèmes expérimentaux.

L'utilisation du **voriconazole** en tant que médicament est la principale voie d'exposition. La plupart des patients atteints d'aspergillose pulmonaire invasive reçoivent du voriconazole, seul ou en association avec d'autres agents thérapeutiques.

Le voriconazole a été classé comme *cancérogène pour l'humain* (Groupe 1) sur la base d'indications *suffisantes* de cancer chez l'humain, pour le carcinome épidermoïde de la peau.

Le principal métabolite du voriconazole, le N-oxyde de voriconazole, est phototoxique. Des indications mécanistiques *fortes* indiquent que le voriconazole présente des caractéristiques clés de cancérogènes (CC) en combinaison avec l'exposition aux rayons ultraviolets chez les humains exposés et les cellules primaires humaines. Le voriconazole associé à l'exposition aux rayons ultraviolets induit un stress oxydatif (CC5) dans les cellules primaires humaines et modifie la prolifération cellulaire, la mort cellulaire ou l'apport en nutriments (CC10), y compris l'induction d'une kératose actinique (une lésion précancéreuse) chez les humains exposés.

Le traitement oral ou intraveineux au **tacrolimus** est utilisé principalement pour la prophylaxie du rejet d'organe, et l'application topique est utilisée dans le traitement de la dermatite atopique et du vitiligo.

Le tacrolimus a été classé comme *cancérogène pour l'humain* (Groupe 1) de deux manières différentes :

1. Sur la base d'indications *suffisantes* de cancer chez l'humain, pour le lymphome non hodgkinien et le trouble lymphoprolifératif post-transplantation. Il existe également des indications *limitées* de leucémie et de carcinome épidermoïde de la peau chez l'humain.
2. Sur la base d'une combinaison d'indications *suffisantes* de cancer chez les animaux de laboratoire et d'indications mécanistiques *fortes* des principales caractéristiques des cancérogènes chez les humains exposés. Il existe également des indications mécanistiques *fortes* dans les cellules primaires humaines et dans les systèmes expérimentaux.

Le tacrolimus a entraîné une augmentation de l'incidence des lymphomes pléomorphes chez les souris des deux sexes et une augmentation significative de l'incidence des lymphomes indifférenciés chez les rats femelles. Le tacrolimus est un médicament immunosuppresseur. Il existe donc des indications mécanistiques *fortes* que le tacrolimus altère de nombreuses cellules et de nombreux mécanismes impliqués dans le contrôle de la croissance tumorale dépendant du système immunitaire chez les humains exposés, dans les cellules primaires humaines et dans les systèmes expérimentaux. Le tacrolimus est génotoxique (CC2) et induit un stress oxydatif (CC5) dans des systèmes expérimentaux.



Les résultats de l'évaluation sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Résumé des classifications des *Monographies du CIRC Volume 137*

Agent	Flux d'indications			Situation générale
	Cancer chez l'humain	Cancer chez les animaux de laboratoire	Indications mécanistiques (caractéristiques clés des cancérogènes)	
Hydrochlorothiazide	<i>Suffisantes</i> (carcinome épidermoïde de la peau et cancer de la lèvre) <i>Limitées</i> (carcinome basocellulaire, mélanome, carcinome à cellules de Merkel et tumeurs cutanées annexielles malignes)	<i>Suffisantes</i>	<i>Limitées</i>	Groupe 1
Voriconazole	<i>Suffisantes</i> (carcinome épidermoïde de la peau)	<i>Insuffisantes</i>	<i>Fortes</i> avec une exposition au rayonnement ultraviolet chez les humains exposés (CC10) et dans les cellules primaires humaines (CC5)	Groupe 1
Tacrolimus	<i>Suffisantes</i> (lymphome non Hodgkinien et trouble lymphoprolifératif post-transplantation) <i>Limitées</i> (leucémie et carcinome épidermoïde de la peau)	<i>Suffisantes</i>	<i>Fortes</i> chez les humains exposés, les cellules primaires humaines et les systèmes expérimentaux (CC7) et dans les systèmes expérimentaux (CC2 ; CC5)	Groupe 1

CC, caractéristique clé des cancérogènes ; CC2, est génotoxique ; CC5, induit un stress oxydatif ; CC7, est immunosuppresseur ; CC10, altère la prolifération cellulaire, la mort cellulaire ou l'apport en nutriments.

Quelles sont les pathologies traitées par ces produits pharmaceutiques ?

L'**hydrochlorothiazide** est répertorié par l'Organisation de coopération et de développement économiques (pour l'année 2007) et par l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis comme une substance chimique produit en grande quantité. Il s'agit d'un diurétique couramment utilisé pour le traitement de l'hypertension et de la rétention d'eau (40 millions de prescriptions par an aux États-Unis en 2020). Il est utilisé en médecine humaine et vétérinaire. Il est souvent utilisé en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs.



Le **voriconazole** est un antifongique triazole à large spectre couramment utilisé pour traiter la candidose et l'aspergillose invasive. Il est également administré à titre prophylactique aux patients immunodéprimés pour prévenir les infections fongiques invasives. Son principal métabolite, le N-oxyde de voriconazole, est phototoxique.

Le **tacrolimus** est un inhibiteur de la calcineurine et un produit pharmaceutique immunosuppresseur utilisé pour traiter des maladies non malignes. Il est utilisé pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients adultes et pédiatriques recevant des greffes allogéniques, ou en tant que thérapie de seconde ligne pour le traitement à court terme et non continu de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les enfants non immunodéprimés.

Ces agents ont-ils déjà été évalués par le programme des *Monographies du CIRC* ? Quel a été le résultat de l'évaluation précédente ?

L'**hydrochlorothiazide** a déjà été évalué par les *Monographies du CIRC* dans les volumes 50 et 108² et a été classé pour la dernière fois en 2013 comme *peut-être cancérigène pour l'humain* (Groupe 2B) sur la base d'indications *limitées* de cancer chez l'humain, de carcinome épidermoïde de la peau et de cancer de la lèvre. Il existe également des indications *limitées* de cancer chez les animaux de laboratoire.

Le **voriconazole** et le **tacrolimus** n'ont pas été évalués précédemment par le CIRC.

Pourquoi le CIRC a-t-il décidé d'évaluer ces trois produits pharmaceutiques ?

En 2019, le Groupe consultatif chargé de recommander les priorités pour les *Monographies du CIRC* a recommandé une grande variété d'agents ou de substances à évaluer ou à réévaluer dans le cadre du programme des *Monographies du CIRC* entre 2020 et 2024³.

L'**hydrochlorothiazide** et d'autres produits pharmaceutiques phototoxiques ont reçu une priorité élevée pour l'évaluation par le programme des *Monographies du CIRC* sur la base d'indications émergentes sur le cancer chez l'humain et chez les animaux de laboratoire et des indications mécanistiques de leurs propriétés phototoxiques communes.

Le **voriconazole** et le **tacrolimus** ont été sélectionnés pour examen sur la base des informations disponibles et d'indications récentes de cancer chez l'humain ou les animaux de laboratoire.

Quelle est la position de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant ces trois produits pharmaceutiques ?

Ces trois produits pharmaceutiques figurent sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS⁴.

2 IARC (2015). Some drugs and herbal products. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 108:1–424. Disponible : <https://publications.iarc.who.int/132>.

3 IARC (2019). Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the *IARC Monographs* during 2020–2024. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible : https://monographs.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2019/10/IARCMonographs-AGReport-Priorities_2020-2024.pdf.

4 WHO (2024). Model List of Essential Medicines [online database]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Disponible : <https://list.essentialmeds.org>.



L'**hydrochlorothiazide** fait partie des traitements de choix de l'hypertension⁵, une affection dont la prévalence est la plus élevée (27 %) dans la région africaine de l'OMS. Au niveau mondial, le nombre d'adultes souffrant d'hypertension est passé de 594 millions en 1975 à 1,13 milliard en 2015 ; cette augmentation s'est produite en grande partie dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Le **voriconazole** est le médicament antifongique de choix pour le traitement de l'aspergillose pulmonaire chronique (causée principalement par *Aspergillus fumigatus*), qui toucherait plus de 3 millions de personnes dans le monde, dont environ 1,2 million ont eu la tuberculose dans les pays où elle est endémique⁶, malgré le fait que la résistance antimicrobienne au voriconazole et à d'autres azolés est en augmentation.

Le **tacrolimus** est le médicament recommandé pour le traitement et la prévention de l'échec ou du rejet d'organes ou de tissus transplantés chez les adultes et les enfants, selon plusieurs lignes directrices nationales et internationales. Outre son utilisation essentielle, il est également appliqué par voie topique pour traiter l'eczéma et le psoriasis.

Pourquoi l'évaluation du programme des *Monographies du CIRC* est-elle importante ?

L'évaluation réalisée par le programme des *Monographies du CIRC* est un examen, une synthèse et une intégration rigoureux et complet de toutes les indications scientifiques disponibles sur le cancer chez l'humain et les animaux de laboratoire, ainsi que des indications mécanistiques liées à la cancérogénicité. En outre, l'exposition est caractérisée globalement dans une grande variété de contextes (par exemple, en milieu professionnel et dans la population générale, y compris chez les patients, les professionnels de la santé et d'autres travailleurs).

Le programme des *Monographies du CIRC* a-t-il déjà évalué des produits pharmaceutiques ?

Au cours de ses 53 années d'existence, le programme des *Monographies du CIRC* a évalué environ 100 produits pharmaceutiques, décrits par exemple dans le Supplément 7, les Volumes 72, 76, 79, 91 et, plus récemment, 100A.⁷

Qu'indique la classification des *Monographies du CIRC* ?

Les classifications des *Monographies du CIRC* (Fig. 1) reflètent la force des indications scientifiques quant à la capacité d'un agent à provoquer un cancer chez l'humain, mais elles n'indiquent pas le degré de risque de développer un cancer à un niveau d'exposition donné ou pour une voie d'exposition donnée. Les types d'exposition, l'ampleur du risque, les personnes susceptibles d'être exposées et les types de cancer liés à l'agent peuvent être très différents selon les agents.

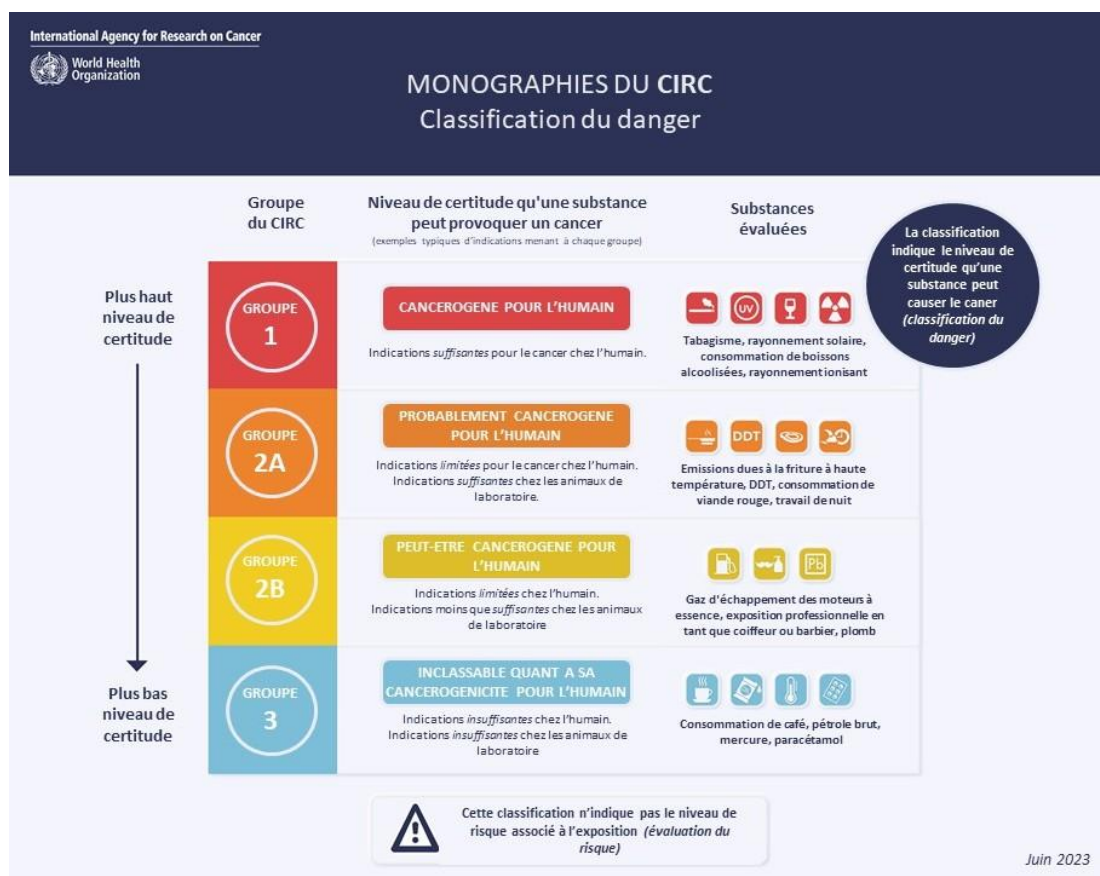
5 WHO (2023). Hypertension. Fact sheet. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Disponible : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.

6 WHO (2024). Voriconazole. Model List of Essential Medicines [online database]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Disponible : <https://list.essentialmeds.org/medicines/288>.

7 All volumes of the IARC Monographs are available on the IARC Publications website: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans>.



Figure 1. Système de classification des risques utilisé par le programme des monographies du CIRC



Étant donné que le Groupe du CIRC indique la force des indications concernant un danger de cancer et non le risque de cancer à un niveau d'exposition donné, le risque de cancer (à des niveaux d'exposition typiques) associé à deux agents classés dans le même Groupe du CIRC peut être très différent.

Quelles sont les quatre catégories différentes dans lesquelles les agents sont classés par les *Monographies du CIRC* ?

Groupe 1 : L'agent est *cancérogène pour l'humain*

Cette catégorie est utilisée lorsqu'il existe des indications *suffisantes* de cancer chez l'humain. En d'autres termes, il existe des indications convaincantes que l'agent provoque le cancer chez l'humain. L'évaluation est généralement basée sur les résultats d'études épidémiologiques montrant le développement d'un cancer chez les humains exposés. Les agents peuvent également être classés dans le Groupe 1 sur la base d'indications *suffisantes* de cancer chez les animaux de laboratoire, étayées par des indications *fortes* chez les humains exposés que l'agent a des effets mécanistiques importants pour le développement du cancer.

Groupe 2 : Cette catégorie comprend des agents pour lesquels il existe un éventail d'indications concernant le cancer chez l'humain et chez les animaux de laboratoire. À l'une des extrémités de l'éventail se trouvent les agents pour lesquels les indications concernant le cancer chez l'humain sont positives mais non concluantes. À l'autre extrémité se trouvent les agents pour lesquels il n'existe pas d'indications chez l'humain, mais pour lesquels il



existe des indications *suffisantes* de cancer chez les animaux de laboratoire. Il existe deux sous-catégories, qui indiquent des niveaux d'indication différents.

Groupe 2A : L'agent est *probablement cancérogène pour l'humain*. Cette catégorie est utilisée dans trois scénarios différents :

1. Lorsqu'il existe des indications *limitées* de cancer chez les humains et des indications *suffisantes* de cancer chez les animaux de laboratoire (« indications *limitées* de cancer chez l'humain » signifie qu'une association positive a été observée entre l'exposition à l'agent et le cancer, mais que d'autres explications pour les observations, techniquement appelées « chance », « biais » ou « confusion », n'ont pas pu être exclues avec une confiance raisonnable) ;
2. Lorsqu'il existe des indications *limitées* de cancer chez l'humain et des indications mécanistiques *fortes* ;
3. Lorsqu'il existe des indications *suffisantes* de cancer chez les animaux de laboratoire et des indications mécanistiques *fortes* dans les cellules ou tissus primaires humains.

Ces scénarios peuvent également se produire simultanément au sein d'une classification du groupe 2A.

Groupe 2B : L'agent est *peut-être cancérogène pour l'humain*.

Cette catégorie est utilisée lorsque les indications de cancer chez l'humain sont *limitées*, que les indications de cancer chez les animaux de laboratoire sont moins que suffisantes. Elle est également utilisée lorsque les indications concernant le cancer chez l'humain ne permettent pas de tirer une conclusion (on parle d'indications *insuffisantes*) mais qu'il existe des indications *suffisantes* pour le cancer chez les animaux de laboratoire ou des indications mécanistiques *fortes*.

Groupe 3 : L'agent est *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'humain*.

Cette catégorie est utilisée le plus souvent lorsque les indications sont *insuffisantes* concernant le cancer chez l'humain et *insuffisantes* ou *limitées* concernant le cancer chez les animaux de laboratoire et que les indications mécanistiques sont moins que *fortes*. Des indications *limitées* concernant le cancer chez les animaux de laboratoire signifient que les données disponibles suggèrent un effet cancérogène mais ne sont pas concluantes.

Comment les classifications des *Monographies du CIRC* sont-elles utilisées ?

Le CIRC est un organisme de recherche qui évalue les indications sur les causes du cancer mais ne fait pas de recommandations en matière de santé. Les agences de santé et de réglementation peuvent inclure les évaluations des *Monographies du CIRC* lorsqu'elles envisagent des actions visant à prévenir l'exposition à des cancérogènes potentiels. Le CIRC ne recommande pas de réglementations, de législations ou d'interventions de santé publique, qui restent de la responsabilité des gouvernements nationaux et d'autres organisations internationales.

Quels types d'études peuvent être examinés par le Groupe de travail du CIRC et d'où proviennent-elles ?

Comme décrit dans l'actuel Préambule des *Monographies du CIRC*⁸ (dernière révision en 2019), le Groupe de travail examine les données scientifiques accessibles au public, telles que les articles évalués par des pairs dans



la littérature scientifique, et peut également examiner des rapports non publiés, s'ils sont mis à disposition dans leur forme finale par des agences gouvernementales et s'ils contiennent suffisamment de détails pour un examen critique.

Comment les indications ont-elles été examinées dans le cadre de l'évaluation des *Monographies du CIRC* ?

Au cours de l'évaluation des *Monographies du CIRC*, les experts examinent de manière critique les indications scientifiques selon des critères stricts, qui visent à déterminer la force des indications disponibles que l'agent provoque le cancer. Ces critères sont décrits dans le Préambule des *Monographies du CIRC* qui est disponible sur le site web des *Monographies du CIRC* : <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>.

Les experts examinent d'un œil critique quatre types de données :

- Les situations dans lesquelles les personnes sont exposées à l'agent ;
- Les études épidémiologiques sur le cancer chez les personnes exposées à l'agent (indications scientifiques concernant le cancer chez l'humain) ;
- Les études expérimentales sur le cancer chez les animaux de laboratoire traités avec l'agent (indications scientifiques concernant le cancer chez les animaux de laboratoire) ; et
- Les études sur la manière dont le cancer se développe en réponse à l'agent (indications scientifiques sur les mécanismes cancérogènes).

Des agences de santé publique ont-elles formulé des recommandations concernant ces produits pharmaceutiques ?

En ce qui concerne l'**hydrochlorothiazide**, l'Agence européenne des médicaments (EMA)⁹, suivie par d'autres autorités, y compris la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis¹⁰ et Santé Canada¹¹, a publié des recommandations pour l'utilisation correcte de l'hydrochlorothiazide en fonction des résultats de l'association potentielle avec les cancers de la peau, et demandant également une mise à jour des données de sécurité et du libellé de la notice.

8 IARC (2019). Preamble to the IARC Monographs (amended January 2019). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible : <https://monographs.iarc.who.int/iarc-monographs-preamble-preamble-to-the-iarc-monographs/>.

9 EMA (2018). Hydrochlorothiazide – skin cancer (EPITT No. 19138). New product information wording – extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3–6 September 2018 PRAC. Amsterdam, Netherlands: The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), European Medicines Agency. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac_en.pdf.

10 US FDA (2020). FDA approves label changes to hydrochlorothiazide to describe small risk of non-melanoma skin cancer. Silver Spring (MD), USA: United States Food and Drug Administration. Disponible : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-label-changes-hydrochlorothiazide-describe-small-risk-non-melanoma-skin-cancer>.

11 Health Canada (2019). Summary safety review – hydrochlorothiazide – assessing the potential risk of non-melanoma skin cancer. Ottawa, Canada: Health Canada, Government of Canada. Disponible : <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR00215>.



En ce qui concerne le **tacrolimus** et le **voriconazole**, des rapports similaires sur les données de sécurité et des instructions de précaution dans la notice du produit ont été publiés pour la plupart des produits autorisés dans l'Union Européenne.

Que signifie l'évaluation du CIRC ?

Le programme des *Monographies du CIRC* identifie les dangers cancérigènes mais n'évalue pas les risques associés à des niveaux ou à des circonstances d'exposition spécifiques, ni le rapport risques/bénéfices des traitements médicaux. La distinction entre danger et risque est importante. Un agent est considéré comme un danger cancérigène s'il est capable de provoquer un cancer dans certaines circonstances. Le "risque" mesure la probabilité de survenue d'un cancer, en tenant compte du niveau d'exposition à l'agent. Les autorités compétentes des différents pays évalueront le rapport risques/bénéfices pour les traitements utilisant ces produits pharmaceutiques.

Quelle est la relation entre le CIRC et l'OMS ?

Le CIRC occupe une double position unique en tant qu'institut international indépendant de recherche sur le cancer et en tant qu'agence spécialisée dans la recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la Santé au sein du système des Nations Unies, créé en mai 1965 par une résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé. Le CIRC est dirigé par son Conseil de Direction et son Conseil scientifique ; le premier est composé de représentants de chaque État participant, ainsi que du directeur général de l'OMS. Le CIRC a ses propres méthodes scientifiques définies dans le Préambule des *Monographies du CIRC*. De plus amples informations sur la gouvernance du CIRC sont disponibles à l'adresse suivante : https://www.iarc.who.int/cards_page/organization-and-management/.

Pour plus d'informations, veuillez contacter :

Véronique Terrasse, Equipe Communication, au +33 (0)6 45 28 49 52, à l'adresse terrassev@iarc.who.int ou l'équipe Communication com@iarc.who.int.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) fait partie de l'Organisation mondiale de la Santé. Sa mission est de coordonner et de mener des recherches sur les causes du cancer humain, les mécanismes de la cancérogenèse, et de mettre au point des stratégies scientifiques pour la lutte contre le cancer. Le Centre participe à la recherche épidémiologique et à la recherche en laboratoire et diffuse des informations scientifiques par le biais de publications, de réunions, de cours et de bourses d'études. Si vous souhaitez que votre nom soit retiré de notre liste de distribution des communiqués de presse, veuillez écrire à com@iarc.who.int.