

# **REACH-CLP-OSH 2024**

## **LE SOSTANZE CMR IN SICUREZZA CHIMICA**

Agenti Cancerogeni, Mutageni, tossici per la Riproduzione e  
che destano molta preoccupazione per la salute

**Bologna, 21 novembre 2024**

**AGENTI CHIMICI REPROTOSSICI: il monitoraggio biologico  
come strumento di valutazione dell'esposizione e del  
rischio per la salute**

Lidia Caporossi, Monica Gherardi, Giovanna Tranfo

INAIL- Dipartimento di Medicina, Epidemiologia e Igiene del Lavoro e Ambientale

# AGENTI CHIMICI REPROTOSSICI

L'interesse sulle sostanze chimiche in grado di interagire con la funzione riproduttiva è andato crescendo nelle ultime decadi.

Questo tema investe la salute sia da un punto di vista fisico che psicologico



## 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO

4 April 2023 | News release | Geneva, Switzerland | Reading time: 2 min (617 words)

Human Reproduction Update, Vol.29, No.2, pp. 157–176, 2023  
Advance Access Publication on November 15, 2022 <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac035>

human  
reproduction  
update

### Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries

Hagai Levine <sup>1\*</sup>, Niels Jørgensen <sup>2,3</sup>, Anderson Martino-Andrade <sup>4</sup>, Jaime Mendiola <sup>5</sup>, Dan Weksler-Derri <sup>6,7</sup>, Maya Jolles <sup>1</sup>, Rachel Pinotti <sup>8</sup>, and Shanna H. Swan <sup>9</sup>

### Natalità, allarme andrologi: rischio perdita fertilità maschile entro il 2070

08/05/2023 in Professioni



**Palmieri, presidente Sia: "Dimezzata la concentrazione di spermatozoi negli ultimi 40 anni, rischio di perdere nei prossimi 50 anche l'altro 50%"**

Il rischio che la perdita di fertilità maschile diventi un problema irreversibile per la specie umana è reale. La Società Italiana di Andro

# GLI AGENTI CHIMICI REPROTOSSICI: QUALI SONO?

## Cat. 1A

- SOSTANZE NOTE PER CAUSARE EFFETTI AVVERSI SULLA SALUTE RIPRODUTTIVA NELL'ESSERE UMANO E/O SULLO SVILUPPO UMANO

## Cat. 1B

- SOSTANZE PRESUMIBILMENTE TOSSICHE PER LA SALUTE RIPRODUTTIVA UMANA E/O PER LO SVILUPPO UMANO, CON EVIDENZE SULL'ANIMALE MA LIMITATE SULL'ESSERE UMANO

## Cat. 2

- SOSTANZE CHE POTREBBERO AVERE EFFETTI SULLA FERTILITA' UMANA, MA NON SONO STATE ANCORA PRODOTTE SUFFICIENTI PROVE SPERIMENTALI

**tossicità riproduttiva:** effetti avversi sulla funzione sessuale e sulla fertilità degli uomini e delle donne adulti, nonché sullo sviluppo della progenie



# GLI AGENTI CHIMICI REPROTOSSICI: QUALI SONO?



Considerando solo gli agenti chimici con una classificazione armonizzata europea emergono più di 300 tra elementi e composti chimici classificati come reprotossici di categoria 1

Acido borico, borati e perborati

Composti organostannici

glicoleteri

Triazolo, imidazolo, derivati

Alcuni epossidi

ftalati

Metalli e alcuni composti metallici (Pb, Ni, Cd, Cr, Hg, Te, Co)

Alcuni composti organoalogenati

alchilfenoli

Alcuni principi attivi di fitosanitari e biocidi

Altri composti: es: CO, IPA, Ossido di etilene,...

# AGENTI CHIMICI REPROTOSSICI: QUALI AMBIENTI DI LAVORO COINVOLTI?

Si spazia dalla produzione di carta, plastica, gomma e vernici, alla produzione di lacche, adesivi e prodotti per la pulizia, ma sono coinvolti anche contesti non industriali, come la produzione di canne d'organo (per l'utilizzo di composti del piombo) o attività di estetica e cura alla persona (per l'utilizzo di smalti per unghie) o commercio.

Storicamente alcuni prodotti venivano impiegati in formulazioni cosmetiche, questo impiego è ormai vietato (Reg.(UE) 1223/2009)



# LE RESTRIZIONI

Sono presenti diverse restrizioni per queste sostanze:

ad esempio, quelle che hanno investito i composti perfluoroalchilici (PFAS), il bisfenolo A, alcuni ftalati (DEHP...), il mercurio, il piombo, i composti organostannici,...

Ulteriori restrizioni hanno escluso l'utilizzo in ambiti specifici, come quello cosmetico (Regolamento (UE) 1223/2009 allegato II e allegato III), ad esempio per i glicoleteri, il benzilbutilftalato o i composti del mercurio.



# D.lgs 135/2024 (recepimento della Dir (UE) 2022/431): COSA CAMBIA?

Le sostanze reprotossiche vengo inserite in una gestione in ambiente di lavoro assimilata a quella delle sostanze cancerogene e mutagene (con delle distinzioni)

## SPINTA ALLA SOSTITUZIONE



Per i reprotossici **per cui è identificata** una soglia «sicura» al di sotto della quale non sussiste un rischio in caso di esposizione, la direttiva indica che il datore di lavoro sarà chiamato a ridurre il rischio di esposizione al minimo...



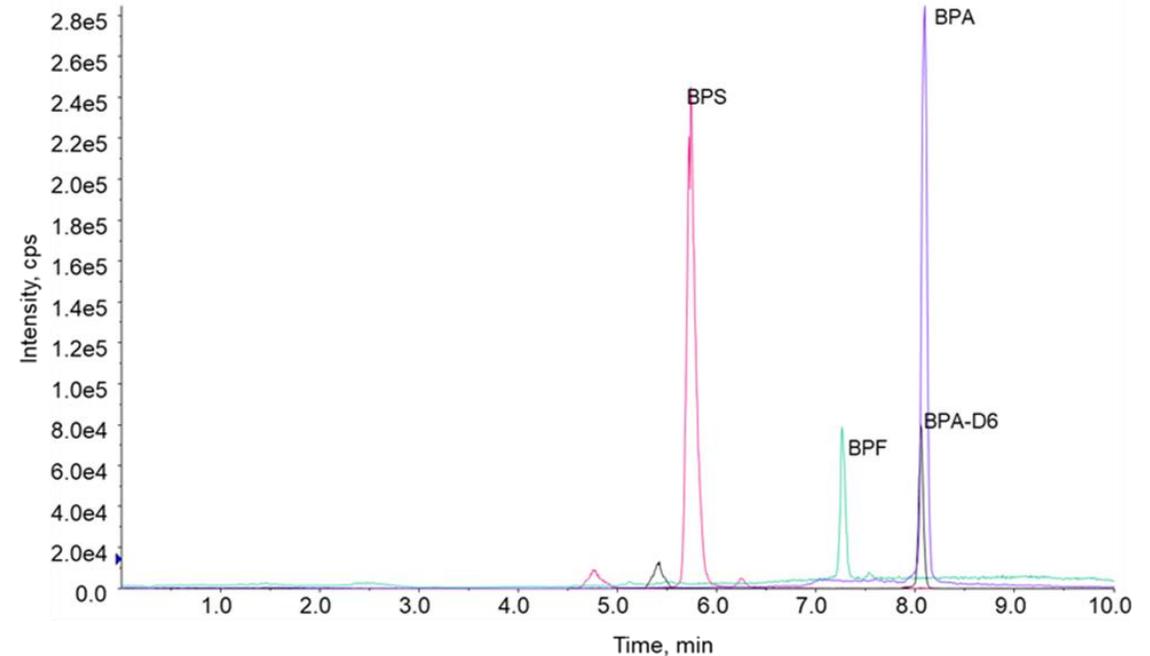
Per i reprotossici per cui **non è** identificabile una soglia al di sotto della quale non si producono rischi per la salute la gestione del rischio viene in tutto e per tutto assimilata a quella dei cancerogeni e mutageni (minimizzazione del rischio).

saranno indicati nella colonna «osservazioni» della tabella in allegato III

# D.lgs 135/2024 (recepimento della dir (UE) 2022/431): COSA CAMBIA?

L'inserimento nel titolo IX capo II del D.lgs 81/08 delle sostanze reprotossiche richiederà la **MISURAZIONE** dell'esposizione e non più eventualmente la sola stima.

Richiederà la messa a punto di **nuove metodiche analitiche**, dove già non definite



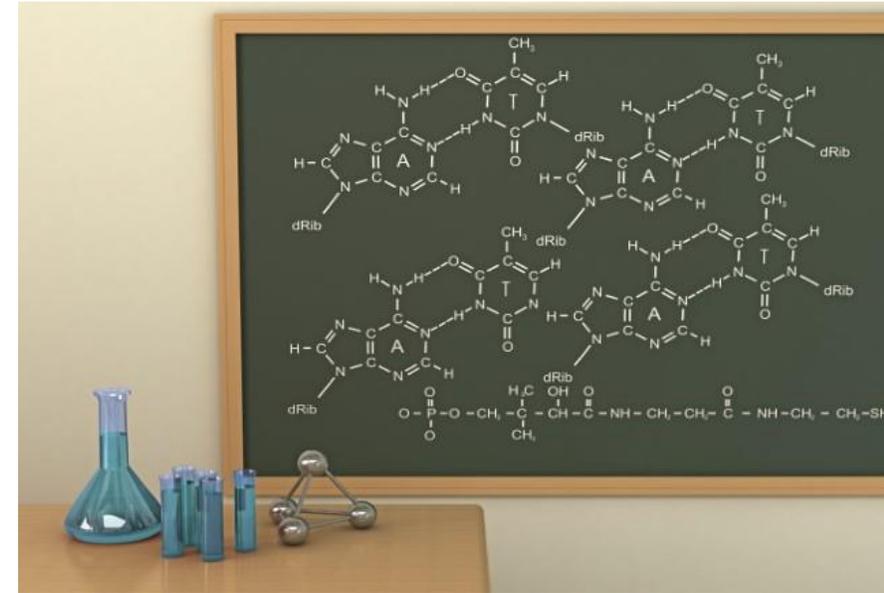
Il monitoraggio ambientale resta lo strumento principe della valutazione dell'esposizione ma c'è un forte spinta all'utilizzo del monitoraggio biologico

# MA IL MONITORAGGIO BIOLOGICO?

Nella Dir (UE) 2022/431 già nelle premesse:

n.18 e n.22: (in relazione al benzene e all'acrilonitrile)  
"il CCSS (Comitato Consultivo per la Salute e la Sicurezza sul lavoro) sulla base del parere del RAC ha riconosciuto l'utilità di tale monitoraggio biologico... Ciò dovrebbe essere preso in considerazione...".

premessa n.5 : "Secondo i dati scientifici più recenti, in casi specifici, possono essere necessari valori limite biologici per proteggere i lavoratori dall'esposizione ad alcuni agenti cancerogeni, mutageni o sostanze tossiche per la riproduzione...".



# IL MONITORAGGIO BIOLOGICO PER LA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

premessa n.16 *"E' inoltre **necessario tenere presenti vie di assorbimento** diverse da quella inalatoria per tutti gli agenti cancerogeni, mutageni e per le sostanze tossiche per la riproduzione, compreso l'assorbimento cutaneo, al fine di garantire il maggior livello di protezione possibile."*

Quindi possiamo dire che l'ipotesi di predisposizione anche di **monitoraggio biologico** oltre che ambientale (suggerito nella direttiva, particolarmente in caso di sostanze con permeazione dermica) è da tenere in considerazione

DELLE 12 VOCI RELATIVE AI COMPOSTI REPROTOSSICI PRESENTI NELLA TABELLA DEI VLEP 11 HANNO LA NOTAZIONE CUTE...



## INDICATORI DI DOSE

- MISURAZIONE DELL'AGENTE CHIMICO TAL QUALE
- MISURAZIONE DI UNO O PIU' METABOLITI
- IN MATRICI BIOLOGICHE OPPORTUNE (SANGUE, URINE, CAPELLI, ARIA ESPIRATA,...)

## INDICATORI DI EFFETTO

- MISURAZIONE DI UN EFFETTO BIOLOGICO CHE LA SOSTANZA PUO' PRODURRE NELL'ORGANISMO
- SI OTTENGONO RISULTATI PIU' DIRETTAMENTE LEGATI AD IMPLICAZIONI CLINICHE
- FATTORI CONFONDENTI DA VALUTARE IN MODO PARTICOLARE QUALORA L'EFFETTO NON SIA SPECIFICO

## INDICATORI DI SUSCETTIBILITA'

- PARAMETRI CHE INDICANO UNA CAPACITA' INDIVIDUALE, GENETICA O ACQUISITA, DI DIFESA O RIPARAZIONE RIDOTTA OLTRE I MARGINI DELLA NORMALE VARIABILITA' BIOLOGICA
- SONO INDICATORI MOLTO SPECIFICI E RARAMENTE IMPIEGATI NELLA PRATICA DEL MONITORAGGIO BIOLOGICO DEI LAVORATORI



**INDICATORE BIOLOGICO DA RICERCARE**



**DISPONIBILITA' DI UN VALORE LIMITE BIOLOGICO** o almeno di un valore di riferimento per la popolazione generale



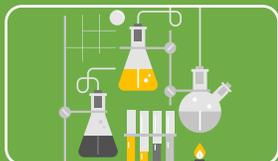
**MATRICE BIOLOGICA** da campionare; tossicocinetica e tossicodinamica del tossico, invasività del campionamento e realistica esecuzione. Accortezze da adottare



**TEMPI DI EMIVITA** della sostanza in esame per l'identificazione dei tempi di campionamento



**CONSERVAZIONE DEL CAMPIONE**



**SCELTA DELLA METODICA ANALITICA**; consenta di raggiungere concentrazioni di rilevazione almeno pari al valore limite biologico o al valore di riferimento della popolazione generale, per una chiara interpretazione dei risultati.

# I CONFONDENTI IN AMBIENTI DI VITA

Sarà importante conoscere una eventuale distribuzione anche in ambienti di vita di quelle sostanze potenzialmente presenti nei luoghi di lavoro (come storicamente succede per il benzene).

Per queste sostanze, informazioni come i **valori di riferimento** della popolazione generale possono essere di particolare utilità nel processo di identificazione dei soggetti professionalmente esposti.



# METODICHE ANALITICHE

Per molte sostanze sono già disponibili metodiche validate da anni e proposte/suggerite da organizzazioni internazionali che si occupano di sicurezza ed igiene sul lavoro.

Un esempio: il piombo e i suoi composti, per cui già nel D.Lgs.81/08 relativamente alla conduzione del monitoraggio biologico viene specificata l'opportunità di utilizzare l'AA come metodica di elezione o metodiche "equivalenti"



Per composti organici le metodiche già definite vedono l'utilizzo essenzialmente di apparecchiature di cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) o di gascromatografia (GC) con diversi tipi di rivelatori, in relazione alle caratteristiche proprie degli analiti di interesse (stabilità termica, dimensione molecolare, gruppi funzionali presenti, solubilità, ecc...).



# SOSTANZE CITATE NELLA DIRETTIVA (UE) 2022/431: INDICATORI BIOLOGICI?

Gli indicatori biologici di esposizione e i valori limite biologici sono disponibili **per quasi ogni sostanza**

Sostanza/e	Indicatore biologico di esposizione	Valore limite europeo (SCOEL Recommendations 2014 [17])
Nitrobenzene	Anilina ematica	100 µg/L di sangue intero
N,N,dimetilformammide	N-metilformammide urinaria	15 mg/L
Mercurio e suoi composti inorganici	Hg totale inorganico urinario	30 µg/g creatinina
	Hg totale inorganico ematico	10 µg/L
M-metil-2-pirrolidone	5-idrossi-N-metil-2-pirrolidone urinario	70 mg/g creatinina (2-4h dopo la fine dell'esposizione)
	2-idrossi-N-metilsuccinimide urinaria	20 mg/g creatinina (18h ore dopo l'esposizione)

<b>Sostanza/e</b>	<b>Indicatore biologico di esposizione</b>	<b>Valore limite europeo (SCOEL Recommendations 2014 [17])</b>
2-etossi etanolo 2-etossietilacetato	Acido 2-etossiacetico	50 mg/L o 40 mg/g creatinina (fine settimana lavorativa)
2-metossietanolo 2-metossietilacetato	Acido 2 metossiacetico urinario	8 mg/g creatinina (dopo 2 settimane di lavoro)
Piombo e suoi composti inorganici*	Pb ematico	60 µg/dL per l'uomo e 40 µg/dL per la donna in età fertile

\* La Direttiva (UE) 2024/869, quando recepita, prevedrà un valore limite biologico di 30µg/dL sangue di Pb fino al 31/12/2028 che scenderà a 15µg/dL sangue di Pb dal 01/01/2029. Con livelli di “allerta” diversificati tra uomo e donna in età fertile.

<b>Sostanza/e</b>	<b>Indicatore biologico di esposizione</b>	<b>Valore limite europeo (SCOEL Recommendations 2014 [17])</b>
Monossido di carbonio	Carbossiemoglobina ematica CO in aria espirata	4% di HbCO
N,N-dimetilacetammide	N-metilacetammide urinaria	15 mg/g creatinina***
Bisfenolo A (BPA)	BPA totale urinario	7 µg/L (Biological Guidance value)****
Nichel e suoi composti inorganici**	Ni urinario	3 µg/L (Biological Guidance value)****

\*\* Sostanze reprotossiche e cancerogene/mutagene.

\*\*\* RAC-Background Document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on N,N -dimethylacetamide (DMAC), 09 Giugno 2023 [18].

\*\*\*\* Valore identificato sulla popolazione generale (95th percentile) che consente di distinguere tra esposti professionalmente o no.

# IL MONITORAGGIO BIOLOGICO COME STRUMENTO DEL MEDICO COMPETENTE

Nella stessa Direttiva (UE) 2022/431 viene richiesto l'inserimento nell'art.16 della Direttiva 2004/37/CE il seguente testo:

“con la procedura di cui all'art.153, paragrafo 2, lettera b) TFUE, il Parlamento Europeo e il Consiglio fissano con direttive sulla base dell'informazione disponibile, ivi compresi dati scientifici e tecnici, **i valori limite biologici, insieme ad altre informazioni pertinenti in materia di sorveglianza sanitaria**”.



lo strumento del monitoraggio biologico è importante anche nella sorveglianza sanitaria, come infatti già richiamato nel D.Lgs.81/08 e smi.

Non a caso infatti nel D.Lgs 81/08 si fa riferimento al monitoraggio biologico, e alla sua obbligatorietà in caso di identificazione di valori limite biologici, nell'articolo dedicato alla sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti ad agenti chimici.



# RUOLO DELL'ANAMNESI NELL'INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

FATTORI CHE POSSONO INCIDERE SULLA DISTRIBUZIONE DEL TOSSICO E QUINDI DA PRENDERE IN CONSIDERAZIONE:

## ALCOOL

il metabolismo può essere inibito dalla presenza di alcol etilico nel caso di esposizione ad alcuni VOC, QUINDI SI PUO' AVERE UN **AUMENTO DELLE CONCENTRAZIONI EMATICHE** E UNA **RIDUZIONE DELLE CONCENTRAZIONI URINARIE.**

In caso di reprotossici, ad es. la N-metilformammide (metabolita della N,N-dimetilformammide) l'assunzione di alcol può ritardarne l'escrezione

ANAMNESI

SIGNIFICATO DEL DATO



# RUOLO DELL'ANAMNESI NELL'INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

FATTORI CHE POSSONO INCIDERE SULLA DISTRIBUZIONE DEL TOSSICO E QUINDI DA PRENDERE IN CONSIDERAZIONE:

## FUMO

nei fumatori si è evidenziata **un'esposizione supplementare** a sostanze come il monossido di carbonio, composti del cadmio e del nichel, questo determina che nel monitoraggio biologico dei fumatori possano essere presenti concentrazioni maggiori, rispetto alla sola esposizione professionale

ANAMNESI

SIGNIFICATO DEL DATO



# RUOLO DELL'ANAMNESI NELL'INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

FATTORI CHE POSSONO INCIDERE SULLA DISTRIBUZIONE DEL TOSSICO E QUINDI DA PRENDERE IN CONSIDERAZIONE:

## TERAPIE FARMACOLOGICHE

possibili interazioni con gli indicatori scelti per condurre il monitoraggio biologico

### ANAMNESI

Es: **nitriti, nitroglicerina o sulfamidici** possono indurre una certa percentuale di **metaemoglobinemia** che può sovrapporsi nel caso in cui le sostanze di interesse abbiano questo come indicatore.

Il possibile trattamento con **agenti chelanti**, come l'EDTA o il DMPS (acido 2,3 dimercapto 1-propansolfonico) o DMSA (meso-2,3-dimercaptosuccinico), che andranno a ridurre i metalli urinari rilevabili.

### SIGNIFICATO DEL DATO



# Direttiva (UE) 2022/431: LA SORVEGLIANZA SANITARIA

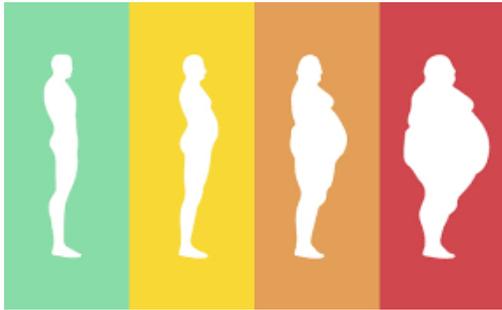


- La SS sarà attivata a prescindere dal livello di esposizione, dove confermata una esposizione

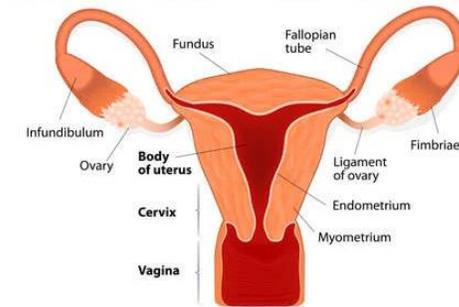
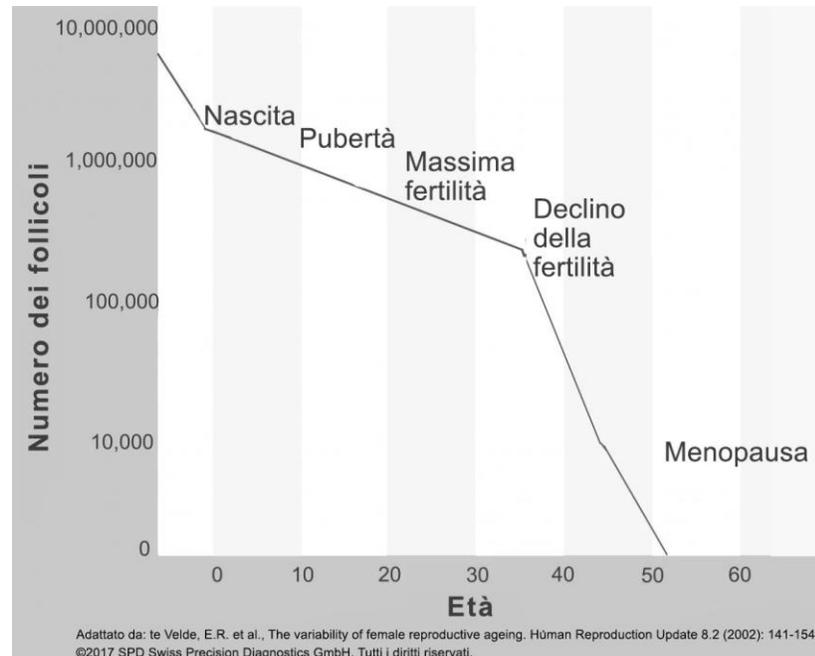
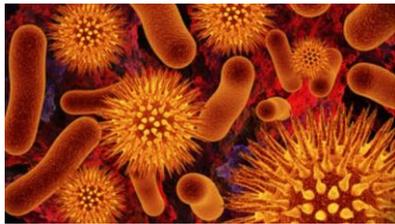
Necessità di definire protocolli di SS inevitabilmente mirati all'assetto riproduttivo, differenziati per sesso, con una attenzione anche al possibile sviluppo del prodotto del concepimento nel caso in cui le sostanze agiscano anche a quel livello

- COMPLESSITA' DEI FATTORI CONFONDENTI E DEGLI «EVENTI AVVERSI» DA CONSIDERARE





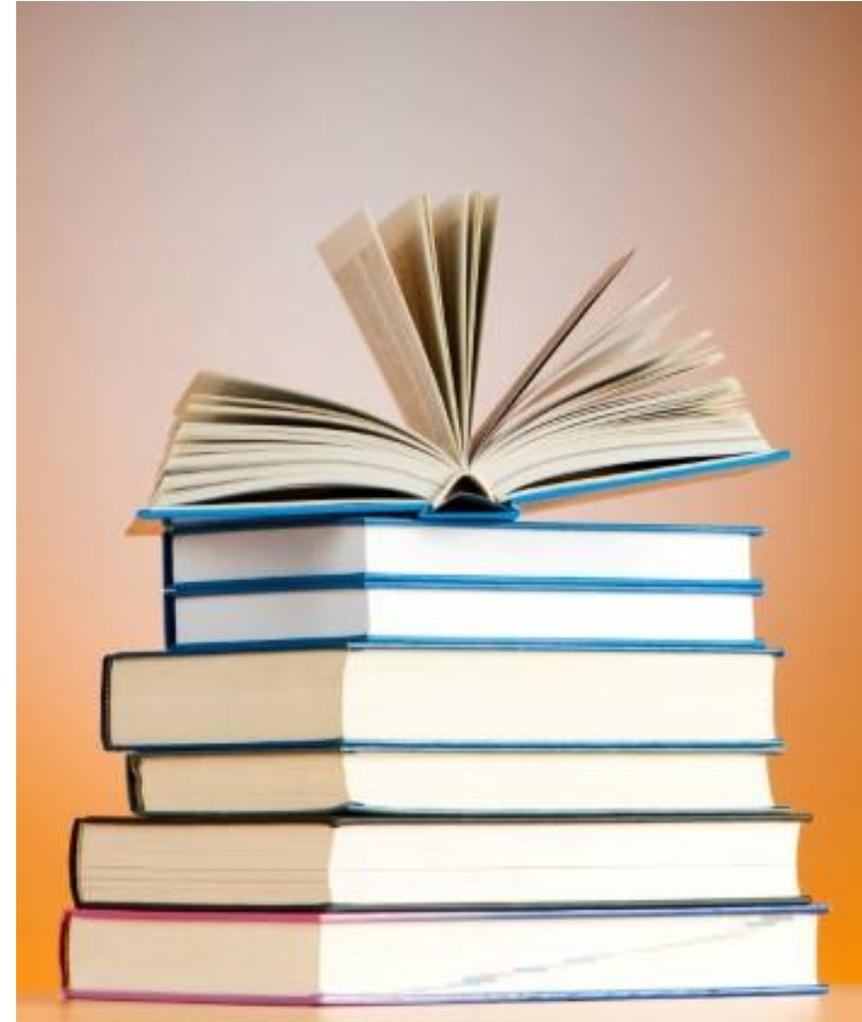
## Fattori di RISCHIO per la fertilità («confondenti» per la valutazione del rischio occupazionale)



Anatomici e patologici

# CONCLUDENDO (1/3)

La spinta verso l'utilizzo del monitoraggio biologico SIA PER LA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE CHE COME SUPPORTO AL MEDICO COMPETENTE nel caso di sostanze chimiche tossiche per la riproduzione è una scelta del legislatore **comprensibile e coerente** con l'obiettivo di una sempre maggiore tutela della salute dei lavoratori.



il monitoraggio biologico rappresenta uno strumento che compendia il monitoraggio ambientale e i cui risultati possono essere efficacemente utilizzati da tutte le figure direttamente coinvolte nella valutazione del rischio occupazionale, in un approccio multidisciplinare:

**DATORE DI LAVORO**

**RSPP/ASPP**

**MEDICO COMPETENTE**

**PER LA VALUTAZIONE  
DELL'ESPOSIZIONE**

**DALLA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE,  
L'INTERPRETAZIONE DEI DATI, LA  
COMPRESIONE DEI POSSIBILI EVENTI  
AVVERSI e IMPLICAZIONI CLINICHE**

La richiesta della Direttiva (UE) 2022/431 di sollecitare nuove direttive che **incrementino il numero di indicatori biologici** di esposizione, con i relativi valori limite biologici, va nella direzione di una sempre **maggiore disponibilità di strumenti** per condurre piani di monitoraggio biologico efficaci.

L'auspicio è che i valori limite già proposti a livello europeo possano essere inseriti nell'Allegato XLIII-bis del D.Lgs.81/08, oltre che nell'apposito Allegato del Capo II del D.Lgs.81/08, perché l'esecuzione del monitoraggio biologico diventi pratica comune negli ambienti di lavoro e non solo un suggerimento scientificamente valido.

Grazie per  
l'attenzione

DIRETTIVA UE 2022/431 E NOVITÀ  
IN TEMA DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE  
A SOSTANZE REPROTOSSICHE E FARMACI  
PERICOLOSI

**INAIL**

Implicazioni per la ricerca in medicina  
del lavoro, igiene industriale  
ed epidemiologia occupazionale

2024



COLLANA RICERCHE