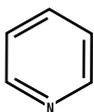


Pyridine

Note établie par les services techniques et médicaux de l'INRS
(N. Bonnard, M.T. Brondeau, S. Miraval, F. Pillière, J.C. Protois, O. Schneider)



Numéro CAS
N° 110-86-1

Numéro CE (EINECS)
N° 203-809-9

Numéro Index
N° 613-002-00-7

Caractéristiques

Utilisations [1 à 3]

- Solvant de produits organiques divers ainsi que de sels minéraux anhydres.
- Fabrication de produits pharmaceutiques.
- Industrie du caoutchouc.
- Industrie des matières colorantes.
- Préparation d'herbicides et d'insecticides (diquat, paraquat, chlorpyrifos...).
- Synthèse organique (pipéridine...).

Propriétés physiques [1 à 3]

La pyridine est un liquide hygroscopique, incolore à légèrement jaunâtre, d'odeur âcre caractéristique, pénétrante et écœurante, habituellement détectable à des concentrations bien inférieures à 1 ppm.

Elle est miscible dans l'eau et la plupart des solvants organiques usuels.

Ses principales caractéristiques physiques sont les suivantes :

Masse molaire : 79,10
Point de fusion : - 42 °C
Point d'ébullition : 115,2 - 115,3 °C à la pression atmosphérique
Densité (D₄²⁰) : 0,982
Densité de vapeur (air = 1) : 2,73
Tensions de vapeur :
1,33 kPa à 13 °C
2,67 kPa à 25 °C
Point d'éclair (en coupelle fermée) : 20 °C
Limites d'explosivité dans l'air (en volume %) :
Limite inférieure : 1,8 %

Limite supérieure : 12,4 %
Température d'auto-inflammation : 482 °C

A 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 3,2 mg/m³

Propriétés chimiques [2, 3]

La pyridine, dans des conditions normales de température et de pression, est un composé stable. Cependant, elle se décompose à température élevée avec émission de vapeurs de cyanures hautement toxiques.

Elle peut réagir vivement, jusqu'à l'explosion, avec les oxydants forts (trioxyde de chrome...) et les acides forts (acide sulfurique fumant, acide nitrique...).

De plus, la pyridine peut attaquer le caoutchouc ainsi que certains plastiques.

Récipients de stockage [1, 3]

La pyridine peut être stockée dans des récipients en fer ou en acier.

Le verre est utilisable pour de petites quantités ; dans ce cas, les bonbonnes seront protégées par une enveloppe métallique plus résistante, convenablement ajustée.

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement par pompage de l'atmosphère sur tube de charbon actif, désorption au chlorure de méthylène, analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme [10].

Xn - Nocif	F - Facilement inflammable
PYRIDINE	
R 11	- Facilement inflammable.
R 20/21/22	- Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
S 26	- En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.
S 28	- Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec de l'eau.
203-809-9	- Etiquetage CE.

- Appareils à réponse instantanée :
 - Pompe Dräger équipée du tube colorimétrique pyridine 5/a ;
 - Pompe Gastec équipée du tube colorimétrique pyridine 182.

Risques

Risques d'incendie [1, 3]

La pyridine est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée : 20 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air dans les limites de 1,8 à 12,4 % en volume.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales.

On pourra utiliser l'eau sous forme pulvérisée pour refroidir les récipients exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique – Métabolisme [3]

La pyridine est absorbée par le tractus gastro-intestinal, les poumons et la peau.

Elle est métabolisée de la même façon dans toutes les espèces étudiées, y compris l'homme (fig. 1) ; la quantité de chaque métabolite est fonction de l'espèce.

La pyridine est éliminée, sous forme inchangée ou métabolisée, en majorité par l'urine mais aussi par les fèces, la peau et les pou-

mons. L'excrétion urinaire est biphasique, fonction de la dose et saturable : 24 heures après administration orale, le rat élimine 56 % d'une dose de 7 mg/kg et 20 % d'une dose de 357 mg/kg et le cobaye 76 % d'une dose de 7 mg/kg. Il ne semble pas y avoir d'accumulation tissulaire. Le métabolite principal, l'hydroxyde de *N*-méthylpyridinium, est excrété à raison de 20 à 40 % de la dose chez le chat, le cobaye, la gerboise, le lapin et le hamster et 5 à 12 % de la dose chez le rat, la souris et l'homme ; bien que l'urine soit la voie principale d'élimination, ce métabolite peut être formé et éliminé par les poumons. En exposition aiguë, il est plus toxique que la pyridine mais moins toxique en exposition chronique.

Les métabolites produits par le métabolisme oxydatif, mis en évidence in vitro avec des microsomes de foie, de poumon et de rein humains et de rat, sont retrouvés dans l'urine après exposition in vivo. La 3-hydroxypyridine est présente surtout chez la souris et sous forme de traces chez le lapin, le pyridine *N*-oxyde chez le rat (10 % de la dose, injection intrapéritonéale), la souris et le cobaye (40 % de la dose, injection intrapéritonéale). Les 2- et 4-hydroxypyridine existent en quantités plus faibles dans les 3 espèces.

Toxicité expérimentale

Aiguë [3, 4]

Les effets majeurs de la pyridine, après exposition aiguë chez l'animal, sont une anesthésie et une irritation, quelle que soit la voie d'administration.

La DL₅₀ orale est de 0,8 à 1,6 g/kg chez le rat et la souris et 4 g/kg chez le cobaye. La DL₅₀ cutanée est de 1,12 g/kg chez le lapin et 1 g/kg chez le cobaye. La CL₅₀ est de 9 000 ppm/1h chez le rat.

Administrée par voie orale (50 mg/kg), la pyridine induit, chez le rat, des effets hépatiques (dégénérescence graisseuse, engorgement vasculaire, hémorragie et nécrose) et un

arrêt de la croissance pondérale. Le dépôt cutané de pyridine chez le lapin (0,5 - 1 et 2 g/kg) occasionne 100 % de létalité à la plus forte dose, une léthargie et une perte de poids sans effet macroscopique aux autres doses.

La pyridine est irritante pour la peau, l'œil et le tractus respiratoire. Au niveau oculaire, elle induit des lésions sévères avec opacification cornéenne non réversible et cicatrisation de la conjonctive. Déposée sur la peau (solution à 90 %), elle provoque nécrose, ulcération et régénération.

Elle n'est pas sensibilisante pour le cobaye.

Subchronique et chronique [5]

Après exposition chronique, les organes cibles de la pyridine sont le foie et les reins.

Dans l'eau de boisson pendant 13 semaines, chez le rat F344/N (5-10-25-55-90 mg/kg), elle déclenche, aux 2 plus fortes doses, une baisse de poids corporel et de la consommation hydrique, une anémie et des effets hépatiques dans les deux sexes (augmentation de poids, dégénérescence centrolobulaire, hypertrophie, inflammation chronique et pigmentation, augmentation de la concentration sérique en acide biliaire et des activités alanine aminotransférase et sorbitol déshydrogénase). A la plus forte dose, la durée du cycle œstral des femelles est allongée. Des effets rénaux (cylindres granuleux, gouttelettes hyalines, inflammation chronique, minéralisation et régénération) sont visibles uniquement chez les mâles à la plus forte dose et sont liés à une néphropathie à α -2- μ -globuline ; ils n'apparaissent pas chez le rat Wistar mâle dans les mêmes conditions. Chez la souris (10-160 mg/kg, mâles ; 10-190 mg/kg, femelles) dans l'eau de boisson pendant 13 semaines, on observe une baisse de poids chez les femelles, une diminution de la mobilité spermatique chez les mâles et, dans les deux sexes, une augmentation de poids du foie sans lésion histologique. La dose sans effet toxique observé (NOAEL) chez le rat et la souris est de 25 mg/kg/j dans l'eau de boisson.

Les lésions hépatiques et rénales sont plus sévères lorsque l'exposition dans l'eau de boisson est prolongée pendant 2 ans :

- chez le rat F344/N (7-14-33 mg/kg) : hépatocytomégalie centrolobulaire, vacuolisation cytoplasmique, fibrose périportale, dégénérescence et nécrose centrolobulaire, pigmentation sont observées à la plus forte dose dans le foie des animaux des 2 sexes, hyperplasies, adénomes et carcinomes rénaux chez les mâles uniquement à la plus forte dose ;

- chez le rat Wistar mâle (8-17-36 mg/kg) : aux effets hépatiques identiques mais plus nombreux s'ajoutent une minéralisation de l'estomac glandulaire et une hyperplasie de la glande parathyroïde à toutes les doses. Ces animaux ne présentent pas de néoplasie rénale mais une augmentation des adénomes testiculaires à la plus forte dose ;

- chez la souris B6C3F1 (35-65-110 mg/kg mâles et 15-35-70 mg/kg femelles), les lésions hépatiques sont toutes néoplasiques

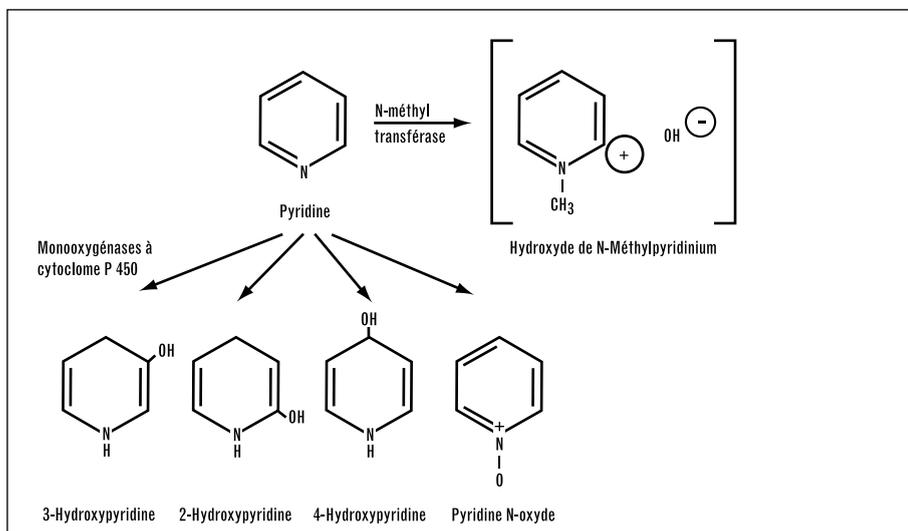


Fig.1. Métabolisme de la pyridine

(bénignes et malignes) et apparaissent dès la plus faible dose ; il n'y a pas d'autre lésion.

L'inhalation prolongée sur plusieurs mois de pyridine provoque chez le rat, emphysème, bronchite chronique et dégénérescence graisseuse du foie et des reins.

Génotoxicité [3, 5]

La pyridine n'est pas mutagène, in vitro, pour les souches TA98, TA100, TA1535 ou TA1537 de *S. typhimurium* ou les cellules L5178Y de lymphome de souris, avec ou sans activation métabolique. Elle n'induit pas d'échange entre chromatides-sœurs ou d'aberration chromosomique dans les cellules ovariennes de hamster chinois en culture, avec ou sans activation métabolique.

In vivo, les résultats du test de mutation létale récessive liée au sexe chez la drosophile sont négatifs après administration orale et équivoques après injection. Il n'y a pas d'induction d'aberration chromosomique ou de micronoyau dans les cellules de la moelle osseuse de souris après injection intrapéritonéale.

Cancérogénèse [5]

Administrée pendant 2 ans dans l'eau de boisson, la pyridine présente une légère évidence d'activité cancérogène chez le rat F344/N mâle, une évidence équivoque chez la femelle et le rat Wistar mâle et une nette évidence chez la souris B6C3F1 des deux sexes.

Chez le rat F344/N mâle, elle induit des adénomes et des adénocarcinomes dans le tube rénal à la dose de 33 mg/kg/j ; chez la femelle, elle augmente l'incidence des leucémies à cellules mononucléaires à partir de 14 mg/kg/j. Chez le rat Wistar mâle, elle produit des adénomes des cellules interstitielles testiculaires à la dose de 36 mg/kg/j. La souris B6C3F1 des deux sexes présente des néoplasmes hépatocellulaires de type adénomes, carcinomes ou hépatoblastomes ; de nombreux animaux développent des néoplasmes multiples.

Mode d'action

Chez le rat, la pyridine est un inducteur des cytochromes P450 (CYP1A1 dans les reins, le poumon, le foie et les lymphocytes, CYP1A2 dans le foie, CYP2E1 dans le foie et les testicules) et de l'hème oxygénase dans le poumon et le foie. Les inducteurs de type phénobarbital sont souvent des cancérogènes épigénétiques et provoquent le développement de tumeurs du foie et/ou de la thyroïde. Les tumeurs hépatiques observées avec la pyridine semblent être la conséquence de l'hyperplasie et de la prolifération continue du réticulum endoplasmique. Ce genre de mécanisme d'induction tumorale ne semble pas se produire chez les primates ou l'homme.

Effets sur la reproduction [3]

Injectée dans l'œuf de poule (20 mg/œuf à 96 heures d'incubation), la pyridine induit une hypoplasie musculaire des pattes et quelquefois des anomalies du squelette facial et des vertèbres du cou.

Il n'y a pas de documentation disponible sur un éventuel effet sur la reproduction des mammifères.

Toxicité sur l'homme

Aiguë [3, 6 à 9]

En milieu professionnel, la pyridine peut pénétrer dans l'organisme, principalement par contact cutané ou par voie respiratoire, et plus rarement par voie orale.

Les deux principaux organes cibles sont le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal. Quelle que soit la voie d'intoxication, les signes neurologiques dominent le tableau, associant céphalées, vertiges, asthénie, nervosité, confusion ; ils peuvent être associés à des signes digestifs tels que nausées, anorexie, vomissements voire diarrhées.

Par inhalation, les vapeurs de pyridine sont irritantes pour les muqueuses oculaires, nasales et respiratoires.

La pyridine par contact cutané ou par projection provoque une irritation de la peau et des muqueuses, voire des brûlures.

La pyridine a été à l'origine de quelques cas de sensibilisation cutanée à type d'eczéma.

Chronique [3, 8, 9]

Lors d'expositions chroniques à des vapeurs de pyridine, peuvent apparaître à partir de 6 ppm des symptômes neurologiques et digestifs, à type d'anorexie, nausées, céphalées, asthénie, insomnie, nervosité voire des douleurs lombaires ou abdominales basses avec pollakiurie ; ces symptômes sont le plus souvent transitoires.

Les autres atteintes décrites lors d'ingestions médicamenteuses répétées, sont une atteinte hépatique (dégénérescence graisseuse, infiltration cellulaire voire cirrhose ou destruction parenchymateuse en cas d'intoxication sévère) ou plus rarement rénale.

Valeurs limites d'exposition professionnelle

En France, le ministère du Travail a fixé à **5 ppm, soit 15 mg/m³, la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) et à 10 ppm, soit 30 mg/m³, la valeur limite d'exposition (VLE)** indicatives qui peuvent être admises dans l'air des locaux de travail pour la pyridine.

Aux États-Unis et en Allemagne, la valeur limite de moyenne d'exposition à la pyridine dans l'air des locaux de travail a été fixée en 2000, respectivement par l'ACGIH par la Commission MAK, à **5 ppm**.

Réglementation

Hygiène et sécurité du travail

1° Règles générales de prévention des risques chimiques

- Articles R. 231-54 à R. 231-54-8 du Code du travail.

2° Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 232-5 à R. 232-5-14 du Code du travail.

- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au *J.O.*).

- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (*J.O.* du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (*J.O.* du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

3° Prévention des incendies

- Articles R. 232-12 à R. 232-12-22 du Code du travail.

- Décret du 14 novembre 1988 (*J.O.* du 24 novembre 1988) section V, articles 43 et 44 (installations électriques) et arrêtés d'application.

- Décret du 17 juillet 1978 modifié et arrêtés d'application relatifs au matériel électrique utilisable dans les atmosphères explosives.

4° Valeurs limites d'exposition

- Circulaire du ministère du Travail du 21 mars 1983 (non parue au *J.O.*) complétant et modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parue au *J.O.*).

5° Maladies de caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la Sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.