



HAL
open science

Place de la feuille de coca en prévention du mal aigu des montagnes : histoire, physiologie et littérature. Une revue de la littérature

Nicolas Levrat

► To cite this version:

Nicolas Levrat. Place de la feuille de coca en prévention du mal aigu des montagnes : histoire, physiologie et littérature. Une revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04112536

HAL Id: dumas-04112536

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04112536>

Submitted on 31 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2023

Thèse n°97

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Discipline : Pharmacie d'officine

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mai 2023 à Bordeaux

Par Nicolas LEVRAT Né le 31/01/1994 à Pessac

Place de la feuille de coca en prévention du mal aigu des montagnes :

Histoire, physiologie et littérature

Une revue de la littérature.

Directeur de thèse :

Professeur Jean GUILLON

Membres du jury :

M. Jean Guillon

M. Stéphane Moreau

M. Arnaud Courtois

M. Rodolphe Poyer

Président

Examineur, Maitre de conférences

Examineur, Professeur d'Université

Examineur, Docteur en Pharmacie

Titre : Place de la feuille de coca en prévention du mal aigu des montagnes : histoire, physiologie et littérature. Une revue de la littérature.

Résumé : Lors d'un voyage en Bolivie, nous nous sommes intéressés à l'intérêt de la feuille de coca dans la prévention du mal aigu des montagnes.

Par cette revue de la littérature, nous sommes remontés aux origines de cette feuille dans la population andine. De sa culture à son usage traditionnel, puis à l'élargissement de sa consommation à la suite de la conquête espagnole. Les vertus de la coca étant largement plébiscitées, les scientifiques ont étudié de près cette feuille, découvrant ainsi un alcaloïde, la cocaïne.

La cocaïne a eu un succès retentissant, dans la médecine ainsi que dans le commerce. Ce succès a été entaché par l'apparition d'une vague d'addiction qui sévit encore aujourd'hui, obligeant les gouvernements à limiter son usage jusqu'à l'interdire.

Pour nous, touristes s'aventurant dans la cordillère des Andes, n'étant pas habitués à séjourner en haute altitude, nous devons comprendre comment fonctionne notre système respiratoire et comment nous nous adaptons à ces conditions.

S'aventurer en haute altitude comporte des risques. Le principal étant le mal aigu des montagnes.

Cette revue de la littérature nous a permis d'établir la place de la coca dans la prévention du mal aigu des montagnes.

Mots clés : coca, cocaïne, prévention, mal aigu des montagnes.

Title : Place of coca leaf in prevention of acute mountain sickness : history, physiology and literature. A review of the literature.

Abstract : During a trip to Bolivia, we were interested in the interest of the coca leaf in the prevention of acute mountain sickness.

Through this review of the literature, we went back to the origins of this leaf in the Andean population. From its cultivation to its traditional use, then to the widening of its consumption following the Spanish conquest. The virtues of coca being widely acclaimed, scientists have studied this leaf closely, discovering an alkaloid, cocaine.

Cocaine was a resounding success, both in medicine and in commerce. This success was marred by the emergence of a wave of addiction that is still rampant today, forcing governments to limit its use until it is banned.

For us, tourists venturing into the Andes, not being used to staying at high altitude, we need to understand how our respiratory system works and how we adapt to these conditions.

Venturing to high altitude has its risks. The main one being acute mountain sickness.

This review of the literature has allowed us to establish the place of coca in the prevention of acute mountain sickness.

Keywords : coca, cocaine, prevention, acute mountain sickness.

Remerciements :

Je remercie M. Jean Guillon, professeur de l'Université de Bordeaux, d'avoir accepté d'encadrer mon travail de toute sa bienveillance et pour son aide précieuse.

Je remercie M. Arnaud Courtois, M. Stéphane Moreau et M. Rodolphe Poyer de me faire l'honneur d'être membre de mon jury.

A ma mère, merci pour tout l'amour que tu me portes, pour ta gentillesse et ton sourire quotidien. Pour ta dévotion envers la famille, tu es un vrai pilier pour nous tous. Merci de faire partie de ma vie.

A mon père, merci pour ton amour et ton humour, de m'avoir accepté comme ton fils et d'être toujours présent dans n'importe quelle situation. Merci de m'avoir accompagné et soutenu pendant toutes ces années de compétitions et de continuer encore aujourd'hui.

A ma sœur, tu es un exemple pour beaucoup de monde, merci pour ta force et ton courage. Merci pour ton amour, je serais toujours là pour toi. Merci à Raoul pour le bonheur et l'amour qu'il te donne.

A Julie, mon houmous, ma meilleure amie. Merci de faire partie de mon quotidien et de m'aimer autant que je t'aime ! Merci pour ta bienveillance, ta tendresse, ta générosité, ton rire, ton humour, tu as un vrai don pour les surnoms et le théâtre. Merci de partager ta passion pour les voyages et les découvertes. La vie est belle et douce à tes côtés. Merci infiniment pour ton aide et ton implication à la réalisation de cette thèse. Je t'aime de tout mon cœur.

A Etio, Fanfan, Nath et GM, merci de m'avoir accueilli dans la famille, merci pour votre gentillesse, votre humour et votre bienveillance. Je passe toujours d'excellents moments en votre compagnie.

A Cerise, mon frère, merci de m'avoir intégré au sein des 3 mousquetaires inséparables, quelle sera notre prochaine destination ?

A mes amis, merci d'être toujours présents malgré la distance. Merci pour tous ces beaux moments passés avec vous et ces soirées inoubliables qui ne sont pas prêts de s'arrêter. Je vous aime fort.

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	7
II.	Partie I. La coca	9
	A. La plante	9
	1. Origine et historique.....	9
	2. La mastication de la coca	10
	3. La découverte de la coca par les occidentaux.....	11
	B. Caractéristiques botaniques.....	11
	1. Classification.....	11
	2. Description	12
	C. Habitat et culture	14
	D. Composition chimique	16
	E. La cocaïne	17
	1. De la feuille de coca à la cocaïne.....	17
	2. Généralisation de l'utilisation de la cocaïne en médecine.....	18
	3. La cocaïne dans le commerce.....	20
	4. La cocaïne en tant que stupéfiant	23
	5. Modes de consommations	26
III.	Partie II. Le système respiratoire et le mal aigu des montagnes.....	32
	A. Le système respiratoire	32
	1. Anatomie	32
	a) Voies respiratoires supérieures	32
	b) Voies respiratoires inférieures.....	33
	2. Fonctionnement du système respiratoire.....	34
	3. Mécanique ventilatoire	34
	4. Les échanges gazeux et transport des gaz	35
	5. Régulation du système respiratoire	36
	6. Application médicale	39
	B. Adaptation des différents systèmes à l'altitude	42
	1. Effets de l'altitude	42
	2. Système respiratoire en altitude	42
	3. Système rénal en altitude.....	43
	4. Système cardiovasculaire en altitude.....	43
	5. Système nerveux central en altitude.....	43

C.	Le mal aigu des montagnes	44
1.	Le mal aigu des montagnes dans l'histoire	44
2.	Physiopathologie du mal aigu des montagnes (MAM)	44
3.	Manifestation clinique du mal aigu des montagnes	45
4.	Les complications du mal aigu des montagnes	46
5.	Traitements préventifs et curatifs.....	48
	a) Traitements préventifs.....	48
	b) Traitements curatifs.....	49
IV.	Partie III. Potentiel usage de la coca dans le mal aigu des montagnes	51
A.	Les preuves dans la littérature	51
B.	Limites de notre étude	53
V.	Conclusion.....	55
VI.	Bibliographie :.....	56

I. Introduction

« De l'aloé vera contre les aphtes.

De l'argile contre les piqûres d'insecte.

De la badiane contre les troubles digestifs.

Du miel contre les brûlures.

De la camomille contre les courbatures.

De la cannelle contre le rhume.

Un oignon contre la fatigue. » (1)

Nos aïeux ont par expérience trouvé de quoi soulager les petits maux du quotidien.

Mais qu'en est-il du mal aigu des montagnes ?

Nous sommes le 19 août 2019, fraîchement arrivés à la Paz, 4 062 mètres d'altitude, hilarité, cyanose buccale, céphalées, nausées s'emparent de nous.

Dans le bain de foule des marchés, parmi les fruits, le quinoa et les épices, nous rencontrons une « Abuela » qui nous prodigue le remède de ses ancêtres contre le mal des montagnes, la feuille de coca.

Cette feuille, amère, semble nous anesthésier la langue, et peut-être nous aider à nous acclimater.

Nous avons souhaité partir sur les traces des explorateurs, en Amérique du Sud, pour comprendre l'origine de cette tradition chez les Indigènes et la réalité de ses vertus, connue pour tromper la soif, la faim, le froid et la fatigue.

Dans cette revue de la littérature, nous allons chercher quelle est l'origine de la feuille de coca, quelle était son utilisation première et quelles étaient ses représentations dans la culture Inca.

Nous décrirons les caractéristiques botaniques de la plante, son habitat et sa mise en culture.

Nous détaillerons ensuite sa composition chimique, ses dérivés et applications dans la médecine moderne.

Nous nous intéresserons aux dérives que ses composants ont pu engendrer, déclenchant, après l'opium et la morphine, une nouvelle vague de toxicomanie.

Nous étudierons le système respiratoire afin de comprendre les mécanismes mis en jeu dans le mal aigu des montagnes.

Et enfin, nous chercherons si des preuves scientifiques existent à ce jour dans la littérature, pour prouver l'efficacité de la coca dans le mal aigu des montagnes.

II. Partie I. La coca

A. La plante

1. Origine et historique

La coca, désigne la feuille mais définit aussi la plante en elle-même, le cocaïer.

Elle pousse à l'état sauvage dans les régions d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud.

Des preuves archéologiques nous apprennent que la culture de la coca aurait débuté entre 1 900 et 1 750 ans avant J-C dans le centre du Pérou.

Ce terme « coca » vient de « khoka » ou « khoca » qui signifie « arbuste » en Aymara et ses feuilles sont utilisées depuis plus de 5 000 ans par les peuples amérindiens.

L'ancienneté de la mastication de la coca a été confirmée par la datation au carbone 14 de restes humains momifiés dans le nord du Chili. Des preuves archéologiques montrent que la culture Amérindienne utilisait la coca vers 1000 avant J-C.

Les feuilles de coca étaient utilisées comme un élément incontournable dans les cérémonies religieuses, afin d'entrer en contact avec les divinités et les esprits, comme la Pachamama ou la « Terre-Mère » (2), (3).

Au cours de l'ère Inca qui s'étend du XIII^{ème} siècle aux années 1530, la coca est considérée comme un produit prestigieux, réservée aux hautes sphères de la société à des fins mystiques et religieuses et n'est pas accessible aux paysans.

Un exemple marquant et effrayant de ce lien entre la coca et le sacré est décrit dans un article du magazine National Geographic dans une publication du 16 Juillet 2021. En effet, en 1999, la découverte d'une jeune fille momifiée, retrouvée à plus de 6 700 m d'altitude, va révéler aux yeux du monde le processus d'un des sacrifices Incas.

Cette enfant choisie par sa communauté, a été promue au rang de divinité. Durant la dernière année de sa vie, les analyses capillaires menées ont montré des traces de consommation d'alcool (bière fermentée à base de maïs) et de coca, atteignant des pics de consommation à 12 mois et 6 mois avant son décès.

Cette pratique était décrite dans les récits des Conquistadors (4), (5).

La coca était aussi utilisée à des fins médicinales, une tradition qui persiste encore aujourd'hui.

Le statut de cette feuille comme produit de prestige fut ébranlé après la conquête des Espagnols en 1532.

Les conquistadors espagnols du XVI^e siècle ont noté que les Incas utilisaient la coca à une multitude de fins, y compris rituelles, sociales et physiologiques.

La fonction la plus largement médiatisée de la plante est l'augmentation de la capacité de travail, grâce à la réduction de la fatigue corporelle et l'atténuation de la soif et de la faim.

Après des années d'explorations et d'escarmouches militaires, 168 soldats espagnols sous les ordres de Francisco Pizarro ont conquis l'empire Inca lors de la bataille de Cajamarca en 1532. Peu de temps après la conquête, les Espagnols ont souhaité supprimer, en vain, l'usage de la coca dans les cultures indigènes. Elle fut alors décrite comme diabolique par les religieux.

Compte tenu de leur échec, les Espagnols ont finalement décidé d'en tirer profit en exploitant la croissance de la coca, établissant des plantations dans les contreforts des Andes.

Forts de ce développement, les ouvriers agricoles se sont vu attribuer des feuilles de coca en récompense de leur travail, facilitant leur adhésion aux tâches difficiles, un usage qui persiste à ce jour.

Elle est même devenue une monnaie d'échange entre les villes situées en haute altitude et les villes de la vallée (6).

Les Espagnols ont ainsi introduit l'usage de la coca au sein des classes populaires.

2. La mastication de la coca

C'est le mode de consommation le plus répandu dans les Andes Sud-Américaines.

Les feuilles introduites dans la bouche sont mâchées grossièrement puis plaquées contre la joue. Il faut ensuite exercer une succion afin de profiter de ses vertus.

Chez les travailleurs, la coca fait partie de leur quotidien. Les « chuspas », sont de petites bourses attachées à leur ceinture contenant les feuilles de coca. Ils en détachent le pédoncule avant d'introduire les feuilles une à une dans leur bouche. Une fois ramollies, ils rajoutent de la chaux en poudre appelée « llipta », pour rendre les feuilles juteuses. Ce mélange de feuilles de coca avec la « llipta » forme une pâte masticatoire appelée « aculli » (7).

3. La découverte de la coca par les occidentaux

Charles L'Ecluse, médecin et botaniste flamand, serait le premier à parler de la coca dans son livre « De simplicibus medicamentis ex occidentali India delatis quorum in medicina usus est » paru en 1574.

C'est en 1750 que les premiers plants de coca sont ramenés en France par Joseph de Jussieu, après avoir eu vent des vertus curatives de celles-ci par le moine Thomas Ortiz.

Elle est ensuite étudiée par Carl Von Linné et Jean-Baptiste Lamarck qui en font la description botanique et lui confère le nom d'*Erythroxylum coca* en 1783 (8).

B. Caractéristiques botaniques

1. Classification

C'est Carl Von Linné, naturaliste suédois (1707-1778) qui est à l'origine de la création de la classification taxonomique.

Ici pour la coca, la classification est la suivante :

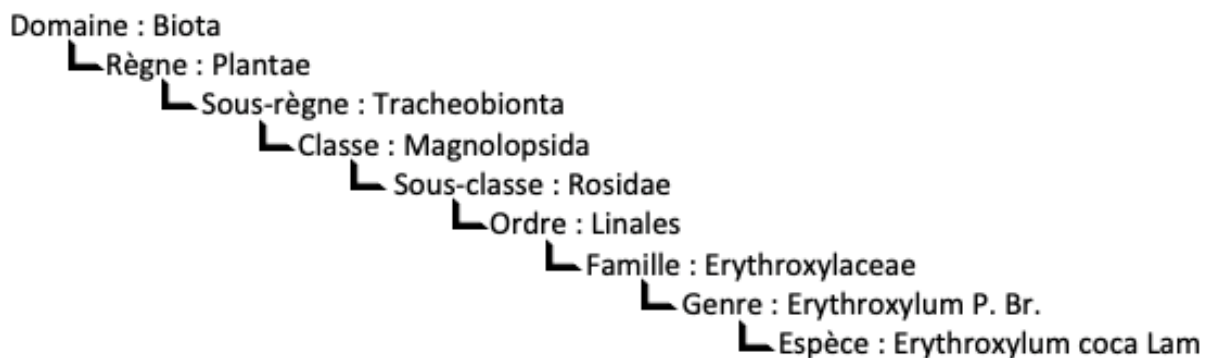


Figure 1 : classification taxonomique de la coca (9).

Erythroxylum, c'est-à-dire « bois (xulom en grec) rouge (eruthros en grec) », fait référence à son écorce (2).

2. Description

Erythroxylum coca Lam est un arbuste mesurant 2 à 3 mètres de hauteur lorsqu'il est cultivé et près de 6 mètres à l'état sauvage.

Ses branches sont brun rougeâtre.



Figure 2 : arbuste coca (2)

Ses feuilles sont alternées, de teinte vert clair, ovales à elliptiques et mesurent 2 à 7 cm. À la face inférieure de la feuille, deux lignes courbes, de part et d'autre de la nervure principale, délimitent une bande centrale plus claire.

Une fois séchées, les feuilles dégagent une odeur aromatique parfois proche du thé.



Figure 3: Feuille et fruit de coca (2)

Les fleurs sont blanches à cinq pétales, en forme de petites étoiles et sont portées en petits groupes à l'aisselle des feuilles.

Les fruits sont des baies oblongues et rougeâtres (2).



Figure 4 : fleur de coca (2)

C. Habitat et culture

La coca est cultivée sur la côte orientale, aux étages inférieurs et tempérés de la chaîne des Andes.

Alcide d'Orbigny (1802-1857), naturaliste et explorateur français, fut l'un des premiers à croire qu'il pouvait localiser l'habitat de la coca à l'état sauvage.

Actuellement, nous ne connaissons pas précisément la région d'origine de la coca.

Lors de ses recherches, Alcide d'Orbigny était accompagné par un muletier qui cultivait la plante dans les Yungas, une région qui s'étend sur le flanc de la cordillère des Andes, de l'Argentine au Pérou, entre 500m et 2300m au-dessus du niveau de la mer.

C'est sur les terres des Yungas, chaudes et humides toute l'année, que l'on trouve des cultures de coca.

Pour cultiver la coca, la température optimale se situe autour de 13°C.

A une température supérieure à 20°C, la plante perd de sa force, les feuilles sèchent et son arôme se détériore.

L'humidité du sol est essentielle mais l'eau ne doit pas stagner pour éviter la pourriture des racines. C'est pourquoi ces plantations se retrouvent sur des terrains pentus, parfois aménagés en terrasses étroites ou en gradins.

La composition du sol a aussi un rôle important, le docteur Hugh Algernon Weddell (1819-1877) médecin et botaniste, nous apprend que dans les Yungas de Bolivie, le sol est principalement composé d'un mélange d'argile et de sable.

Ce mélange pourrait être apparenté à de la terre de bruyère, provenant de la décomposition de schistes ou de grès des montagnes sub-andines (10).



Figure 5 : géographie culture de coca (11)

D. Composition chimique

Selon un document attaché à l'herbier de l'université Harvard, les feuilles de coca contiennent :

- Une douzaine d'alcaloïdes tropaniques dérivés de l'ecgonine (teneur variant de 0,5 à 1,5%), dont la cocaïne (méthylbenzoylecgonine) qui est majoritaire (elle représente 30 à 50% des alcaloïdes).

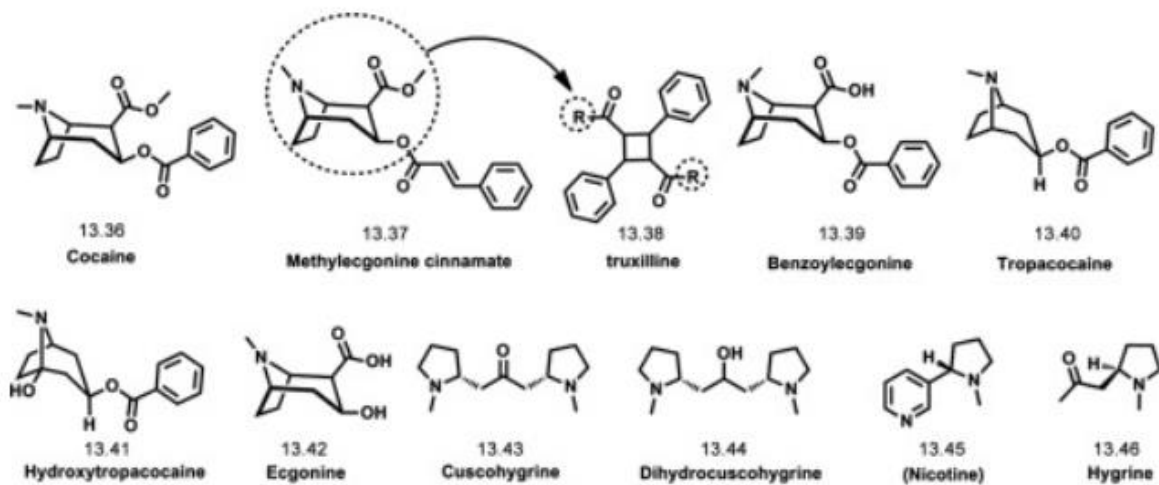


Figure 6 : structures chimiques des constituants de la feuille de coca (12).

- Des glucides
- Des oligo-éléments
- Des protéines
- Des fibres
- Des vitamines
- Des huiles essentielles

Sa valeur nutritionnelle est de 3 calories par gramme environ. La cocaïne est le principal alcaloïde présent dans les feuilles de coca. C'est également le plus étudié et discuté dans la littérature.

En moyenne, une feuille de coca entière séchée, contient 0,6 % de cocaïne (13).

E. La cocaïne

1. De la feuille de coca à la cocaïne

Les vertus de la coca ont suscité l'intérêt de nombreux scientifiques, cherchant à s'emparer du principe actif.

Le Docteur Unanue, médecin péruvien, et plusieurs chercheurs après lui, attribuaient au départ ses vertus à la cendre avec laquelle la feuille était mélangée.

La première tentative d'extraction de l'alcaloïde fut essayée par un pharmacien italien, Pizzi, à La Paz.

Cette tentative fut soldée par un échec avec pour résultat final l'obtention de plâtre (14).

L'alcaloïde de la cocaïne a été isolé pour la première fois en 1800 en Allemagne par Friedrich Wöhler.

C'est son élève Albert Niemann qui a réussi à parfaire le processus de purification au milieu des années 1800.

Il notait alors déjà des propriétés anesthésiques par son goût amer et un engourdissement particulier lorsqu'elle était appliquée sur la langue.

Pour isoler la cocaïne, Niemann a filtré des feuilles de coca grossièrement broyées avec 85% d'alcool et un cinquième d'acide sulfurique.

Après filtration, le liquide était traité avec du lait de chaux ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) et neutralisé avec de l'acide sulfurique (H_2SO_4).

L'alcool était ensuite éliminé par distillation, laissant une masse sirupeuse dont la résine était séparée par des lavages successifs à l'eau.

Pour précipiter l'alcaloïde, il traitait ensuite cette résine par du carbonate de soude.

Ce précipité était dissout dans l'éther et séparé par distillation.

C'est ainsi qu'il obtint la première distillation d'un alcaloïde, qu'il nomma la cocaïne, auquel il donna la formule chimique : $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ (16), (15).

En 1865, Wilhelm Lossen reprend ces travaux et propose une nouvelle formule chimique de la cocaïne : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. C'est un cristal organique complexe de Benzoyl méthylecgonine (15).

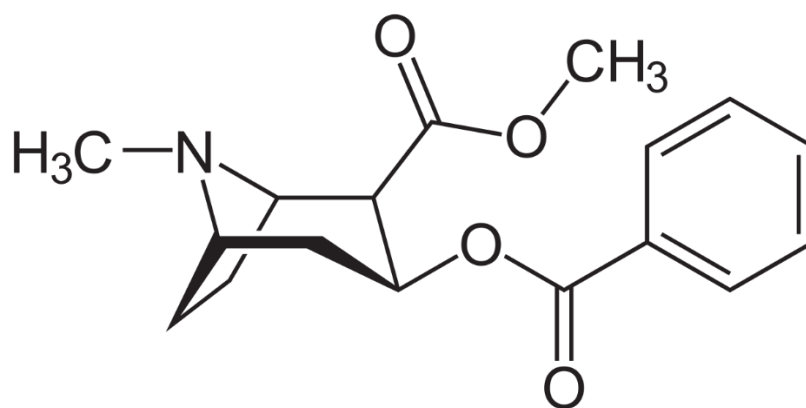


Figure 7 : structure chimique de la cocaïne (16)

La formule chimique de la cocaïne proposée par Wilhelm Lossen est celle toujours en vigueur aujourd'hui.

Il s'agit de $C_{17}H_{21}NO_4$ et son poids moléculaire est de 303,4 g/mol.

C'est un alcaloïde tropane dont le nom systématique (IUPAC) est : (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-benzoyloxy-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate de méthyle (16).

Il existe quatre paires d'énantiomères possibles, mais un seul énantiomère (communément appelé L-cocaïne) existe dans la nature. La cocaïne est structurellement apparentée à l'atropine et à la scopolamine, qui sont également des alcaloïdes tropanes, mais qui ont des propriétés pharmacologiques très différentes (15).

2. Généralisation de l'utilisation de la cocaïne en médecine

C'est au cours du 19^{ème} siècle que les propriétés analgésiques de la cocaïne vont être exploitées en Europe.

A commencer par les expériences de Paolo Mantegazza en 1859, qui en mâchant les feuilles de coca ou en buvant des infusions, constate une augmentation de sa température corporelle, une accélération de son pouls et de sa respiration.

Il pensait alors que la principale propriété de la coca était de décupler les forces de l'organisme.

Il a essayé des doses croissantes de feuilles de coca, remarquant une stimulation de son système nerveux. A la dose de 60 grammes, il découvre une véritable ivresse, des hallucinations et un sentiment de bien-être. Il déclare alors : "*porté sur les ailes de deux feuilles de Coca, je volais dans les espaces de 77 438 mondes, les uns plus splendides que les autres. Je préfère une vie de dix ans avec la Coca à une de cent mille sans la Coca* ».

Il envisageait alors un usage thérapeutique dans de nombreuses pathologies comme les états fébriles, l'anémie, les convulsions idiopathiques et l'éréthisme nerveux. Il la conseillait à doses massives en cas de tétanos.

Après l'extraction de l'alcaloïde et grâce aux expériences passées, les scientifiques se sont penchés sur ses possibles applications médicales.

Le physiologiste Von Anrep (1852-1927) étudia les effets de la cocaïne sur les animaux et découvrit en 1879 que la cocaïne avait un effet anesthésiant.

Dans un premier travail du 3 décembre 1887, M. Laffont établit que, sous l'action de la cocaïne, les fonctions des filets constricteurs du nerf grand sympathique sont exaltées. Il constate des contractions de l'estomac, une augmentation du péristaltisme intestinal, une rétraction de la vessie, une dilatation pupillaire.

Sigmund Freud, père de la psychanalyse, a commencé à expérimenter la cocaïne au début des années 1880 pour ses vertus sur la thymie. Alors qu'il traversait des moments difficiles, la cocaïne lui remontait le moral et lui faisait oublier ses difficultés.

Il a déclaré : « Je prends régulièrement de très petites doses et j'ai eu le plus grand succès contre la dépression et l'indigestion ».

Sigmund Freud a eu un rôle important dans le développement de l'industrie de la cocaïne par ses publications, notamment la plus célèbre « Über Coca » (1884).

Avec son ami Léopold Königstein, ils ont décidé d'étendre l'usage de la cocaïne à la chirurgie en pratiquant avec succès des énucléations sur des chiens.

Karl Koehler (1857-1944), ayant également fait des expériences sur les animaux, est un pionnier de l'anesthésie locale et présente ses travaux le 17 octobre 1884 à la Société médicale de Vienne.

Forts de leur découverte, Karl Koehler, Sigmund Freud et Léopold Königstein mettent en pratique leur théorie avec succès sur le père de Freud atteint d'un glaucome.

« Les optimistes peuvent être amenés à croire qu'une panacée au malheur humain a finalement été trouvée dans la cocaïne et ses dérivés » dira Freud dans « Über Coca » (par R. Byck, 1976. Texte abrégé sous le titre « Cocaïne ») (15), (10).

Le succès de l'usage de la cocaïne à visée analgésique fait rapidement le tour des revues médicales d'Europe et des États-Unis.

En 1884, le chirurgien américain Halstead a inventé l'anesthésie par bloc nerveux. L'année suivante, Leonard Corning, un neurologue américain, pratique l'anesthésie locale.

En parallèle de son usage analgésique, en 1879, la cocaïne était utilisée pour traiter la dépendance à la morphine.

Dans le formulaire de thérapeutique et de pharmacologie de Dujardin-Beaumetz et Yvon de 1887, on retrouvait plus d'une douzaine de préparations à base de coca et de cocaïne.

Elle était utilisée pour soigner de nombreux maux, allant de l'ulcère au cancer.

Jusqu'en 1916, la cocaïne était vendue sans ordonnance aux États-Unis.

Elle était couramment utilisée dans des remèdes contre les rages de dents.

Le discours de la Pharmaceutical Company était « la cocaïne pourrait rendre les lâches courageux, bavards les taciturnes et les patients insensibles à la douleur" (17), (18).

3. La cocaïne dans le commerce

Le premier exemple de commercialisation de la cocaïne est représenté par le Vin Mariani.

C'est en 1863, qu'Angelo Mariani a combiné la cocaïne avec de l'alcool (vin de Bordeaux) pour produire du cocaéthylène (ou éthylbenzoylecgonine), l'ester éthylique de la benzoylecgonine.

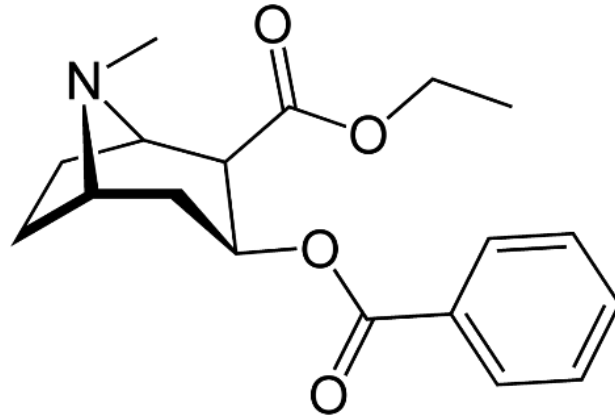


Figure 8 : Structure du cocaéthylène (éthylbenzoylecgonine) (19).

C'est l'éthanol du vin qui était utilisé comme solvant pour extraire la cocaïne des feuilles de coca.

Ce vin à base de cocaïne avait reçu l'approbation de personnalités en vogue à l'époque telles que Emile Zola, l'historien Louis Duchesne et même le Pape Léon XIII (20).

MARIANI WINE

MARIANI WINE Quickly Restores
HEALTH, STRENGTH,
ENERGY & VITALITY.

MARIANI WINE
FORTIFIES, STRENGTHENS,
STIMULATES & REFRESHES
THE BODY & BRAIN.

HASTENS
CONVALESCENCE
especially after
INFLUENZA.

His Holiness
THE POPE
writes that he has fully appreciated the beneficent effects of this Tonic Wine and has forwarded to Mr. Mariani as a token of his gratitude a gold medal bearing his august effigy.

MARIANI WINE

is delivered free to all parts of the United Kingdom by WILCOX & CO.,
83, Mortimer Street, London, W., price 4/- per Single Bottle, 22/6 half-
dozen, 45/- dozen, and is sold by Chemists and Stores.

Figure 9 : Le Pape Léon XIII sur une réclame pour le vin Mariani (20)

Le Vin Mariani était en concurrence directe avec la célèbre boisson vendue aux États-Unis, le Coca-Cola © conçue par John Stis Pemberton en 1886.

Le Coca-Cola © était alors commercialisé en tant que médicament breveté, offrant les vertus de la coca sans les effets indésirables de l'alcool.

Il est aromatisé à la noix de kola, source de caféine dans les boissons.

Initialement, la recette contenait 5 onces de feuilles de coca par gallon de sirop, réduite à un dixième de cette quantité en 1891 par Candler.

Cela équivalait à 9 mg de cocaïne par verre. Elle a été pratiquement supprimée de la boisson en 1903, subsistant à l'état de trace issue de l'utilisation de feuilles usées plutôt que fraîches. Aux États-Unis, la Stepan Company était la seule usine de fabrication autorisée par le gouvernement fédéral à importer et à transformer la plante de coca.

En plus d'extraire la cocaïne des feuilles de coca, l'usine vendait également le produit de son extraction à des fabricants pharmaceutiques.

À ce jour, Coca-Cola © utilise un extrait de feuille de coca non narcotique comme ingrédient fabriqué dans l'usine de Stepan Company à Maywood, New Jersey.

En 1885, le fabricant américain Parke-Davis a commencé à vendre de la cocaïne sous diverses formes, notamment des poudres, des cigarettes et des mélanges de cocaïne pour injection.

Même si l'utilisation de la cocaïne à visée médicale a disparu en Europe et aux États-Unis aujourd'hui, l'utilisation de la feuille de coca reste très présente dans le quotidien des peuples andins. Elle est utilisée sous forme de poudre de coca, de bonbons, de cigarettes, de liqueurs, de crèmes et de shampoings.

Le président de Bolivie de 2005 à 2020, Evo Morales élu en 2005, est le chef de l'union des cultivateurs de coca. Autoriser l'exportation de ces produits et « dépenaliser » la coca sont des objectifs de son gouvernement (15).

4. La cocaïne en tant que stupéfiant

C'est au tournant du 20^e siècle, que la cocaïne a été reconnue comme une substance addictive.

En 1914, face au malaise grandissant de la société américaine, les autorités rendent la cocaïne responsable de nombreuses infractions.

Des légendes apparurent à cette époque où les cocaïnomanes noirs seraient rendus insensibles aux balles de revolver par la cocaïne.

Le Harrison Narcotics Tax Act adopté en 1914 a réglementé la commercialisation de celle-ci, ainsi que celle de la morphine, de l'héroïne et d'autres substances addictives.

Seuls les médecins n'étaient pas concernés par cette loi dans le cadre de leur pratique et pouvaient s'en servir dans un but thérapeutique (15).

En France, la vente de cocaïne a pris de l'ampleur à partir de 1912, avec une importante importation d'Allemagne.

Très à la mode en inhalation, « la respirette » ou « neige », valait 1,50 franc le jour et doublait de prix la nuit.

Montmartre était un lieu populaire de consommation comme le rapportent des auteurs de l'époque.

En 1918, Courtois-Safi écrivait : « les intoxications à la cocaïne existent dans tous les milieux, mais il est certain que la cocaïnomanie a un centre et que ce centre c'est « la Butte » Montmartre."

Pour Beaussart : « Le cocaïnisme collectif est le fait de certains centres parisiens de plaisir, mais son principal domaine c'est Montmartre. Le cocaïnisme nasal a englobé la foule de ces êtres fantasques, hommes et femmes blasés à la recherche de nouveautés sensationnelles".

La cocaïne était perçue par Susini comme un aphrodisiaque puissant.

Dans son livre "Les secrets de la drogue", Susini donne un aperçu de la façon dont les propriétés aphrodisiaques de la cocaïne ont déclenché une gamme de fantasmes. Il pense que chez la femme, elle provoquerait un état de tension sexuelle alors que chez l'homme elle briserait « le ressort sexuel ».

Certains auteurs de l'époque considéraient l'addiction à la cocaïne comme une addiction essentiellement féminine (15).

L'opinion du monde médical bascule en 1887, quand le neuropsychiatre Erlenmayer la qualifie de troisième fléau de l'humanité après l'alcool et la morphine (15).

Il est le premier à décrire les symptômes négatifs associés à la consommation de cocaïne.

Elle est par la suite remise en question par le pharmacologue Allemand Louis Lewin dans le traitement de l'addiction à la morphine.

À mesure que le monde médical prend conscience de la dépendance à la cocaïne, elle est considérée comme extension de la morphinomanie (21).

En 1889, des cas de psychose hallucinatoire sous cocaïne sont décrits avec des sensations de perforation ou encore le syndrome d'Ekbom ; sensation d'avoir des punaises ou autres insectes sous la peau (22).

À la suite de l'augmentation de la consommation dans un cadre récréatif et non thérapeutique au début du XXe siècle, la convention de Genève est adoptée en 1925. Elle stipule que la fabrication, la vente, la distribution, l'exportation et l'emploi de la cocaïne sont exclusivement limités aux usages médicaux et scientifiques. Elle fait suite à la Convention internationale de l'opium de 1912 signée à La Haye constatant que la contrebande de substances illicites se poursuit sur une grande échelle (23).

Dans les années 1920 et 1930, la consommation de cocaïne persiste dans les classes aisées, devenant, en 1980, une source d'intégration et de réussite sociale, au détriment de décennies d'abandon progressif des opiacés.

En France, l'interdiction de la cocaïne, qualifiée de « poison boche », a suscité de nombreuses propositions de loi entre 1911 et 1916.

C'est en juillet 1916 qu'est adoptée la première loi avec pénalisation de la consommation en dehors du cadre légal.

Cette loi est complétée en 1953, le toxicomane acquiert le statut de malade et peut-être astreint à une mesure de soins (24).

Par la suite, la France a signé et ratifié les trois conventions des Nations Unies (de 1961, 1971, 1988) réglementant le régime juridique des stupéfiants et des substances psychotropes.

La législation française sur les stupéfiants, lois du 31 décembre 1970 et du 5 mars 2007, pose les sanctions de l'usage et s'oriente sur la répression accrue du trafic et des profits illicites induits.

Aux termes de la loi de 1970, l'usage de cocaïne, de crack ou de tout autre stupéfiant constitue un délit pour lequel la peine encourue peut aller jusqu'à un an d'emprisonnement et 3 750 euros d'amende (art. L.3421-1 du CSP).

Cependant, la loi prévoit une alternative thérapeutique qui permet au mis en cause d'éviter les poursuites s'il accepte de se faire soigner (25).

Depuis les années 1990, il est constaté un durcissement des peines qui peuvent aller jusqu'à la réclusion criminelle à perpétuité et une amende de 7,5 millions d'euros (26).

Les cultivateurs de coca se sont révoltés après ces interdictions et ont obtenu en 2013 auprès de L'ONU, une clause spécifique de dépénalisation de la mastication de la feuille en Bolivie, au nom du respect d'une pratique ancestrale. En contrepartie, le pays met en avant sa lutte contre les plantations illégales.

Sur les 24 500 hectares de coca que compte le pays, entre 35 % et 48 % serviraient à la production de cocaïne (27).

Malgré la pénalisation croissante, la consommation continue de croître, notamment chez les plus jeunes.

En 2022, chez les jeunes âgés de 17 ans, 1,4 % ont déjà essayé la cocaïne. On estime à 42 800, le nombre d'usagers de 15-64 ans consommant de la cocaïne en 2019 contre 12 800 en 2010.

Cependant, une part d'utilisateurs n'est pas comptabilisée, ce sont des consommateurs dit « cachés », qui n'ont pas recours au système de soin et qui gardent un mode de vie normal.

Ce mode de consommation chez les jeunes peut rester contrôlé et récréatif ou dériver vers une addiction (28).

5. Modes de consommations

→ La cocaïne inhalée :

En Occident, la prise par voie nasale dite « sniff » est la plus courante. Pour maximiser son effet, le chlorhydrate de cocaïne doit être broyé en une poudre très fine.

Un tube fin comme une paille ou un bec roulé est utilisé pour aspirer une ligne de cocaïne.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la poudre n'atteint pas les poumons, elle enrobe la muqueuse nasale le long des sinus où elle atteint la circulation sanguine.

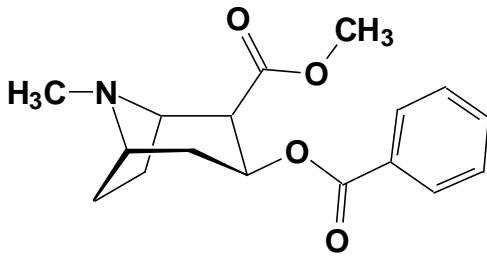
L'usage intranasal au long cours peut provoquer des effets secondaires comme la perforation de la paroi nasale.



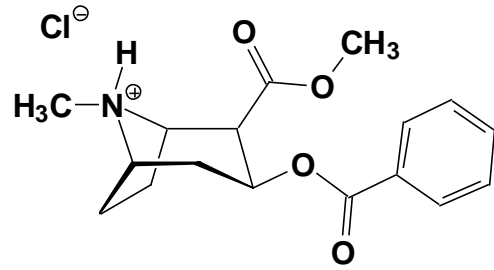
Figure 10 : chlorhydrate de cocaïne (29)

→ La cocaïne sous forme injectable :

Sous sa forme de chlorhydrate, soluble dans l'eau et thermolabile, elle peut être injectée et inhalée, mais pas fumée, contrairement à sa forme non ionisée.



Cocaïne (base)



Chlorhydrate de cocaïne

Figure 11 : Structure chimique de la cocaïne non ionisée et du Chlorhydrate de cocaïne (30).

Ce type d'usage peut être pourvoyeur d'infections et de maladies transmissibles telles que le VIH, l'hépatite B et C.

Les effets secondaires invalidants de ces modes de consommation ont provoqué l'émergence de sa forme non ionisée, le "crack" ou « freebase ».

→ La cocaïne fumée ou « crack » :

Le « crack » se forme en ajoutant de l'ammoniaque ou du bicarbonate de sodium et de l'eau à du chlorhydrate de cocaïne.

Il se forme alors un précipité que l'on chauffe pour faire évaporer l'eau. On obtient alors une pâte dure que l'on nomme « crack », appellation populaire de la cocaïne non ionisée, qui fait référence aux craquements entendus lorsque le mélange est chauffé (31).

Pour consommer le « crack », la pâte est chauffée et par évaporation, les vapeurs sont inhalées.



Figure 12 : Crack fumé (32).

a. Effets liés à la consommation de cocaïne

La cocaïne agit principalement comme un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline-dopamine.

La consommation aiguë et chronique de cocaïne perturbe les fonctions psychologiques, neurologiques, rénales, cardiaques, pulmonaires, gastro-intestinales, obstétricales et oto-rhino-laryngologiques (25).

Les effets de la cocaïne dépendent des individus, de la dose consommée et de la voie d'administration.

La demi-vie de cette drogue psychostimulante est d'environ 40 à 60 minutes, elle reste détectable dans l'urine jusqu'à 96 heures après sa consommation.

Elle est métabolisée par le foie et son métabolisme dépend de la dose ingérée.

Il existe plusieurs voies métaboliques qui sont :

- ⇒ La voie principale : où la cocaïne est hydrolysée par les cholinestérases estérases hépatiques et plasmatiques, avec la perte d'un groupement benzoyl, pour former le méthylester ecgonine.
- ⇒ La voie secondaire est la formation de benzoylecgonine. Celle-ci se forme par hydrolyse de la cocaïne entraînant la perte d'un groupement méthyl.
- ⇒ La voie mineure conduit à la formation de la norcocaïne par N-déméthylation de la cocaïne.
- ⇒ Lorsque que le crack est fumé, la combustion entraîne la pyrolyse de la cocaïne qui génère alors l'anhydroecgonine méthylester, hautement neurotoxique (33).
- ⇒ En présence d'alcool, il se forme un autre métabolite appelé cocaéthylène.

La norcocaïne, l'anhydroecgonine méthylester et le cocaéthylène sont les seuls métabolites actifs (34).

COCAINE AND BASIC METABOLITES

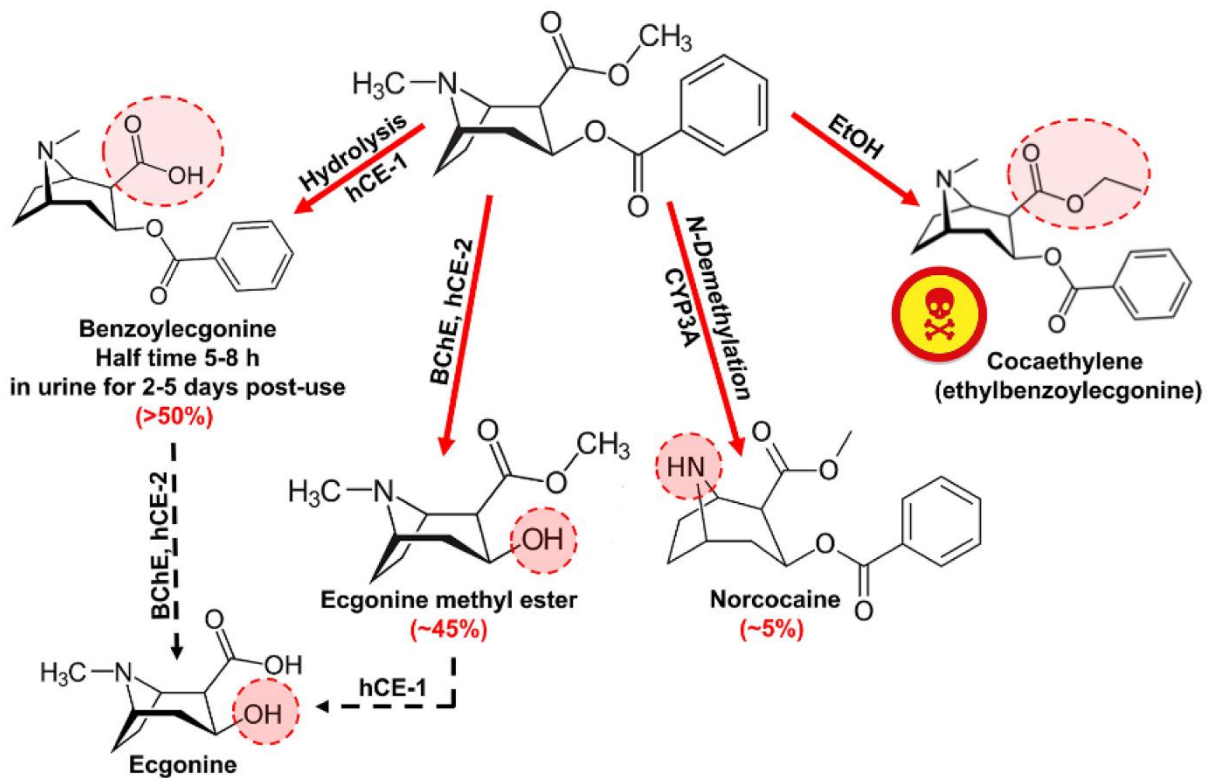


Figure 13 : Métabolites de la cocaïne (35)

La cinétique de la cocaïne varie suivant la voie d'absorption utilisée.

Concernant la voie intranasale, les effets cliniques débutent 3 minutes après la prise et se prolongent pendant 30 à 60 minutes. Le pic plasmatique est obtenu en 15 minutes.

Cette voie d'administration peut freiner l'absorption de la cocaïne du fait de son effet anesthésique local et vasoconstricteur.

L'inhalation des vapeurs de cocaïne est, quant à elle, à l'origine d'effets psychoactifs en 5 à 10 secondes, très violents et très courts.

La voie intraveineuse a une pharmacocinétique proche de celle de la voie fumée. Lors d'une injection intraveineuse, les effets apparaissent en 5 à 10 secondes.

La cocaïne a une action fortement psychostimulante, similaire à celle des amphétamines. L'accumulation de dopamine provoque des manifestations neuropsychiques comme l'euphorie, l'exaltation de l'humeur, l'augmentation de l'intérêt sexuel, l'anorexie ou encore l'impression d'une toute puissance.

À ce sentiment de plaisir, s'ajoute une stimulation de la vigilance par activation du système noradrénergique. Il en découle une réduction des sensations de fatigue, un surcroît d'énergie et une désinhibition sociale.

À l'extinction de ces effets positifs, une phase avec une inversion de l'humeur se met en place. On appelle ça la « descente » où l'euphorie laisse place à l'anxiété, l'irritabilité voire l'agressivité.

Un désir irrémédiable va alors pousser les consommateurs de cocaïne, et en particulier de crack, du fait de sa demi-vie courte, à consommer de nouvelles doses dans des cycles de plus en plus courts (36).

III. Partie II. Le système respiratoire et le mal aigu des montagnes

A. Le système respiratoire

1. Anatomie

a) *Voies respiratoires supérieures*

Les voies aériennes supérieures comprennent dans l'ordre : les fosses nasales, le pharynx, le larynx.

Leurs fonctions sont caractérisées par la filtration, l'humidification et le réchauffement de l'air inspiré.

Le larynx protège les voies aériennes au cours de la déglutition, il prévient les fausses routes.

Il joue un autre rôle dans la phonation lors de l'expiration, grâce aux cordes vocales (37).

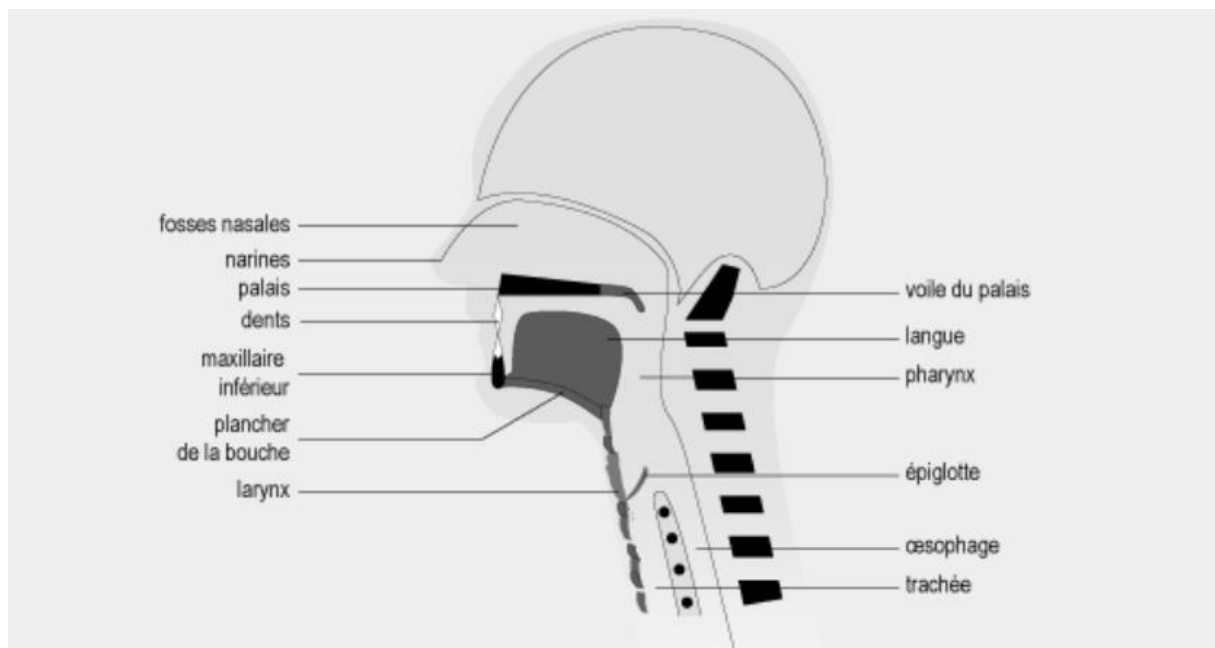


Figure 14 : voies aériennes supérieures (38)

b) *Voies respiratoires inférieures*

Après le larynx, la suite de l'appareil respiratoire est constituée par la trachée, qui se divise en deux bronches principales, qui se redivisent en bronchioles puis alvéoles, formant les poumons. C'est cet espace qui permet les échanges gazeux d'une surface de 70 m².

Les poumons sont constitués de lobes pulmonaires, trois lobes à droite et deux lobes à gauche, chaque lobe étant séparé par des scissures.

Les poumons sont protégés par une membrane protectrice, la plèvre.

La plèvre est composée de deux feuillets, un feuillet pariétal, coté thoracique et un feuillet viscéral qui entoure le poumon.

Ces deux feuillets sont séparés par une cavité virtuelle, la cavité pleurale, qui est tapissée par le liquide pleural.

Ce dernier permet les glissements des deux feuillets et donc les mouvements respiratoires (39).

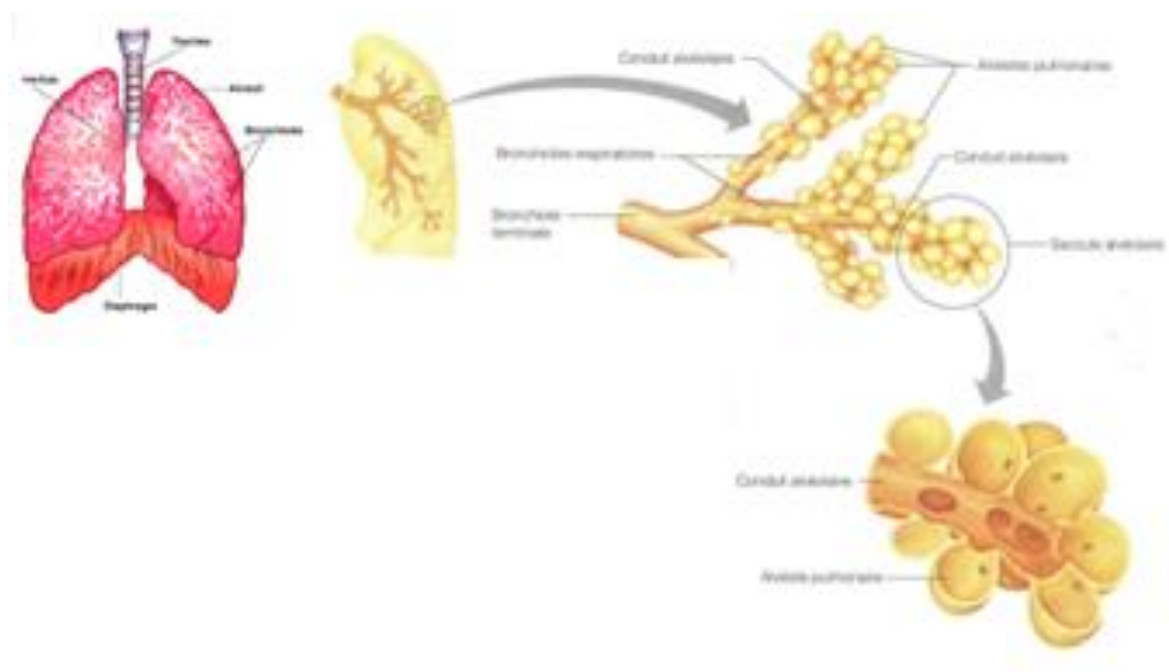


Figure 15 : Schéma des voies respiratoires inférieures (40).

2. Fonctionnement du système respiratoire

Le rôle essentiel des poumons est le transport des gaz, appelé hématoxe.

Ils apportent l'oxygène indispensable au métabolisme des cellules, et rejettent le CO₂, produit du catabolisme cellulaire.

Il faut trois éléments pour le bon fonctionnement du système respiratoire.

Premièrement une bonne ventilation pour apporter l'air dans les alvéoles.

Secondairement un lieu d'échange qui est l'alvéole pulmonaire.

Et troisièmement un transporteur, à savoir, la circulation sanguine. Le sang va transporter l'oxygène des poumons vers les tissus, et le CO₂ des tissus vers les poumons.

L'hématoxe ne peut se faire correctement si un processus pathologique altère un de ces trois éléments.

Un bon fonctionnement de l'hématoxe permet de maintenir un équilibre acido-basique satisfaisant, reflété par la pression partielle en oxygène (PaO₂), en dioxyde de carbone (PaCO₂), la saturation en oxygène (SaO₂) dans le sang artériel et le potentiel hydrogène (pH).

Un autre rôle des poumons est la défense contre les agressions extérieures, ils éliminent les particules inhalées grâce à son tapis mucociliaire, composé de cellules ciliées et de cellules à mucus (41).

3. Mécanique ventilatoire

La mécanique ventilatoire est composée de deux temps.

Un temps inspiratoire avec une augmentation du volume thoracique appelée « compliance » et un temps expiratoire avec relaxation des muscles expiratoires et retour à la position de base.

L'inspiration est un phénomène actif, contrairement à l'expiration.

Bien que le volume thoracique augmente du fait de la contraction des muscles inspiratoires, la pression alvéolaire diminue pour devenir inférieure à la pression atmosphérique.

Cela va permettre une entrée d'air, composé de 21% d'oxygène selon un gradient de pression de la bouche vers les alvéoles.

La plèvre, solidaire de la cavité thoracique, permet de transmettre les variations de volume aux poumons.

Le diaphragme est le principal muscle inspiratoire, qui s'abaisse lors de l'inspiration.

L'expiration est la résultante de l'élastance, qui se définit par la tendance du tissu à s'opposer à l'étirement, et à retourner à sa forme initiale après arrêt de l'étirement. Cela se traduit par la relaxation des muscles inspiratoires (41).

4. Les échanges gazeux et transport des gaz

Les échanges gazeux se font par diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire, selon un gradient de pression.

Cette membrane a une très grande surface d'environ 70 m² au repos, et peut aller jusqu'à 120m² à l'exercice.

Le transport de l'oxygène se fait de deux façons, en majorité (98%), il est lié à l'hémoglobine des globules rouge. Cette hémoglobine étant constituée de globine et de quatre hèmes, à savoir deux chaînes alpha et deux chaînes bêta. L'O₂ est fixée à chaque hème par un atome de fer.

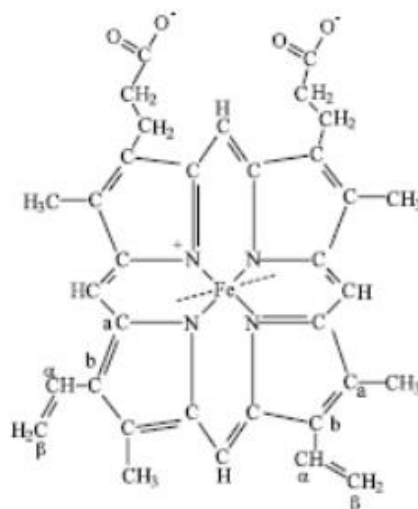


Figure 16 : Schéma Hémoglobine fixant O₂ (42)

En minorité, 2%, l'O₂ est dissoute dans le sang (39).

5. Régulation du système respiratoire

Le système respiratoire peut être pensé comme une boucle de régulation.

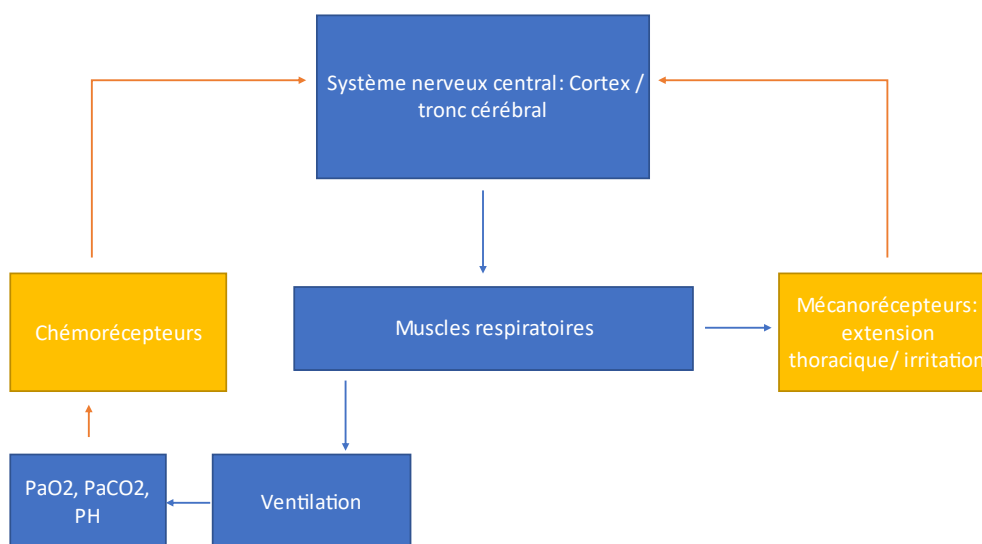


Figure 17 : Boucle de régulation de la ventilation

Il comprend :

- ⇒ Les centres respiratoires qui coordonnent la respiration en fonction des informations reçues.
- ⇒ Des récepteurs qui recueillent les stimuli et les retransmettent au centre respiratoire.
- ⇒ Les effecteurs, à savoir les muscles respiratoires.

Les centres respiratoires (bulbaire, apneustique, pneumo taxique) envoient des impulsions nerveuses aux muscles respiratoires pour définir l'amplitude et le rythme de la respiration.

Les récepteurs sont au nombre de deux :

- Les mécanorécepteurs qui retransmettent l'information par les voies afférentes constituées par le nerf pneumogastrique (Xème paire crânienne). Ils vont renseigner

sur l'état alvéolaire, un collapsus déclenchant un réflexe inspiratoire et une distension déclenchant un réflexe expiratoire.

- Les chémorécepteurs, situés au niveau carotidien et aortique détectent les modifications acidobasiques du pH, de la PaO_2 et de la PCO_2 .

Comme exemple de régulation, lorsqu'une pathologie entraînant une augmentation du CO_2 et ainsi une diminution du pH sanguin, une compensation va se mettre en place par augmentation de la ventilation. Cela a pour but d'augmenter le rejet du CO_2 et rétablir l'équilibre acido-basique.

Cette augmentation de la ventilation, ou hyperventilation est retrouvée dans l'exercice physique.

Lors d'une hypercapnie d'origine ventilatoire, un autre mécanisme de compensation est mis en jeu au niveau rénal par l'augmentation de la réabsorption de bicarbonate.

Un stimulus hypoxémique sollicite les chémorécepteurs périphériques, s'ensuit une hyperventilation par un mécanisme chémoréflexe, une baisse du CO_2 et donc une augmentation de l'excrétion rénale des bicarbonates pour rétablir l'équilibre.

Tous ces mécanismes sont illustrés dans le diagramme de Davenport.

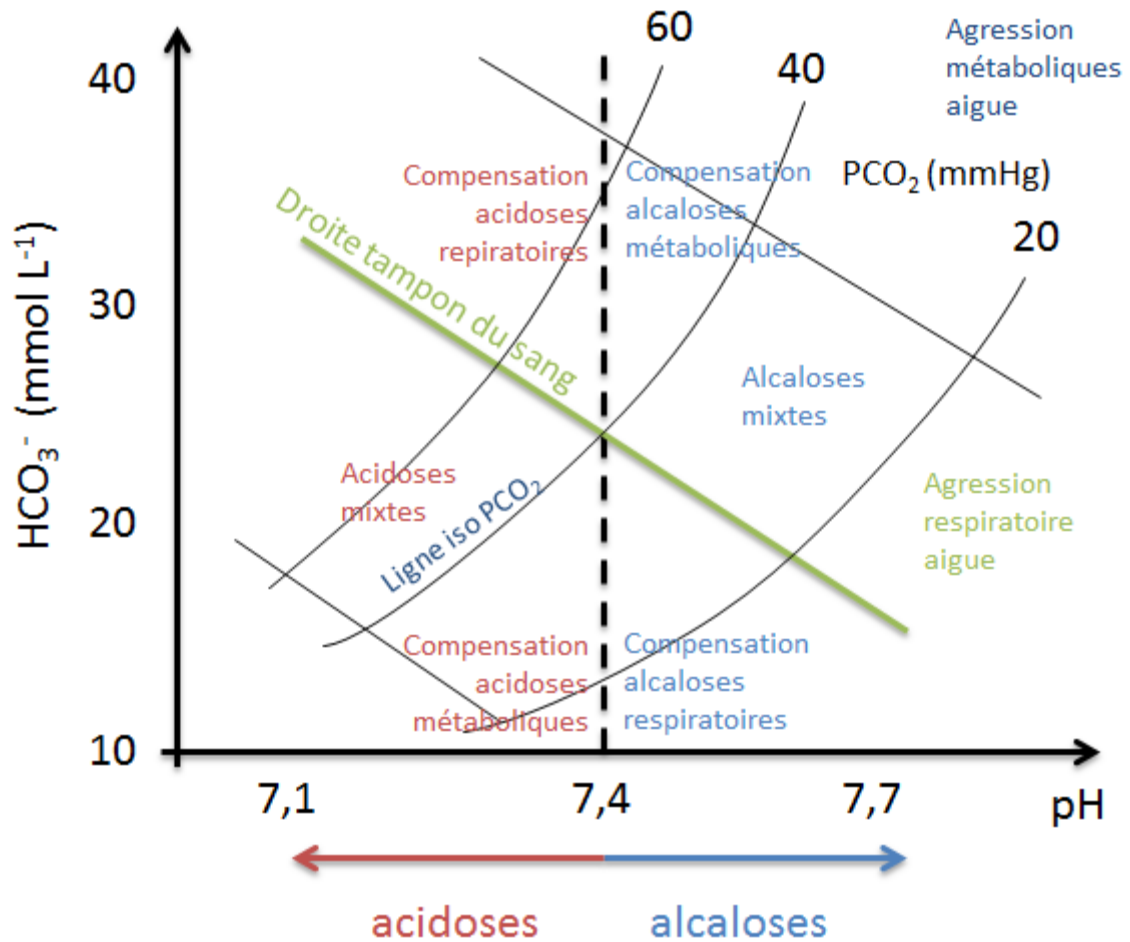


Figure 18 : Diagramme de Davenport (43)

Certaines situations particulières entraînent également une modification de la ventilation.

L'émotion, le stress, l'hyperthermie, la caféine et les amphétamines peuvent induire une hyperventilation.

À l'inverse les hypnotiques amènent une hypoventilation.

Dans notre recherche, nous nous intéressons à la haute altitude et son effet sur l'organisme.

En haute altitude, la PO_2 chute, ce qui entraîne une stimulation des chémorécepteurs, les centres nerveux répondent par une hyperpnée pour rétablir la PO_2 (43), (44), (45).

6. Application médicale

L'étude des volumes respiratoires est permise par l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).

Cela permet de caractériser et de suivre l'évolution de pathologies respiratoires.

Les EFR comprennent la spirométrie qui étudie les volumes pulmonaires mobilisables au travers de trois paramètres qui sont :

- **Volume Expiratoire Maximum (VEMS)** : au cours de la 1^{ère} seconde lors d'une expiration forcée
- **Capacité Pulmonaire Totale (CPT)**
- **Capacité Vitale (CV)** : forcée (CVF) et lente (CVL)



Figure 19 : Spirométrie (46)

Elle permet d'établir des courbes débit-volume utile pour caractériser des pathologies.

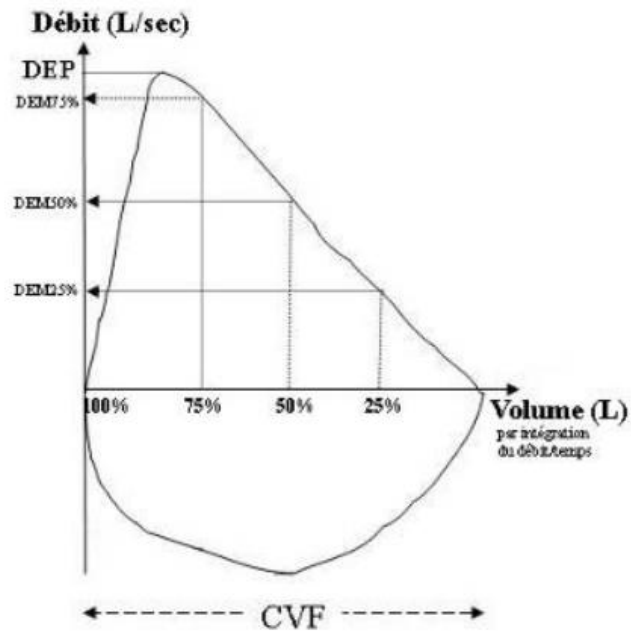


Figure 20 : Courbe débit volume (47).

Une autre composante des EFR est la pléthysmographie qui étudie les volumes pulmonaires non mobilisables par:

- **Volume résiduel:** ce qui reste dans le thorax quand on a fini d'après l'expiration. Il permet de calculer la capacité pulmonaire totale.



Figure 21 : pléthysmographie (48)

A partir des données de l'EFR, nous pouvons définir trois syndromes :

- Le syndrome obstructif définit par un $VEMS/CVF < 0,7$ et une diminution des débits. Il est caractéristique de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de l'asthme et de l'emphysème.
 - La BPCO est caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. Une amélioration des débits est possible sous traitement (bronchodilatateur et/ou anti-inflammatoire stéroïdien) mais sans normalisation.
 - L'asthme se définit par un trouble ventilatoire obstructif, réversible spontanément ou sous traitement, et la présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique.
 - L'emphysème est caractérisé par des anomalies anatomopathologiques du poumon : la dilatation et la destruction des structures alvéolaires au-delà des bronchioles terminales.

- Le syndrome restrictif est défini par une diminution de la capacité pulmonaire totale $< 80\%$ de la valeur prédite. Il est retrouvé dans trois circonstances :
 - Pneumopathies interstitielles chroniques avec altération du parenchyme pulmonaire.
 - Pathologies extra-pulmonaire anatomiques ou fonctionnelles (cyphoscoliose, poliomyélite, maladies neuro-musculaires, obésité), où le parenchyme est sain mais ne peut s'expandre.
 - Réduction du volume pulmonaire (lobectomie, pneumonectomie, pleurésie).

- Le syndrome mixte est défini par un trouble ventilatoire restrictif et un trouble ventilatoire obstructif :
 - A l'image d'un patient sciotique chez qui s'ajoute un TVO par la consommation de tabac (47), (49).

B. Adaptation des différents systèmes à l'altitude

1. Effets de l'altitude

En altitude, plusieurs phénomènes sont observables. La raréfaction de l'oxygène, la diminution de la température et l'augmentation des radiations UV en sont les principaux.

Plus l'altitude s'élève et plus la PaO_2 diminue, cela est directement en lien avec une baisse de la pression barométrique.

Cette hypoxie va être à l'origine de phénomènes compensateurs comme l'augmentation de la ventilation et de la fréquence cardiaque, sur lequel nous reviendrons plus tard.

Ces phénomènes compensateurs peuvent être mis à mal en cas d'exposition brutale à l'altitude.

La diminution de la PaO_2 est directement associée à l'altitude. Il a été constaté qu'au sommet du Mont Blanc (4 807 m) elle se situe à 70 % de sa valeur au niveau de la mer. En grim pant au sommet du mont Everest (8 848 m), la PaO_2 est alors à environ 25% de sa valeur au niveau de la mer (50), (51).

2. Système respiratoire en altitude

Comme expliqué précédemment, la PaO_2 baisse proportionnellement à la baisse de la pression barométrique.

Cette diminution engendre la mise en place de système de compensation en réponse à la stimulation des chémorécepteurs périphériques par l'hypoxie.

Une hyperventilation sera le premier mécanisme de compensation à se mettre en place afin d'augmenter la PaO_2 . Cela induit une diminution parallèle de la $PaCO_2$, et donc une augmentation du pH, entraînant une alcalose respiratoire.

A noter, les chémorécepteurs sont sensibles à l'alcalose, ce qui peut limiter leur réponse par l'hyperventilation.

Secondairement, afin de diminuer la mauvaise oxygénation du sang en raison d'une altération de la perfusion alvéolaire, les poumons vont se vasoconstricter. Cela se traduit par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire (HTAP) qui peut engendrer un œdème aigu du poumon (52), (53).

3. Système rénal en altitude

L'équilibre acido-basique est régi par la modulation des bicarbonates par le rein.

Une alcalose respiratoire induite par l'hyperventilation en altitude entraîne une compensation par augmentation de l'excrétion rénale de bicarbonate.

En réponse aux chémorécepteurs, les reins vont également majorer leur diurèse.

Ce processus n'est pas immédiat et intervient dans les heures ou les jours suivants (54).

Ceci peut également se comprendre en reprenant le diagramme de Davenport ou en se fiant à la formule suivante :

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-] / pCO_2$$

Par ailleurs, en réponse à l'hypoxie, le rein majore sa production d'EPO, afin d'augmenter le nombre de globules rouges susceptibles de transporter de l'oxygène.

4. Système cardiovasculaire en altitude

L'hypoxie entraîne une activation du système adrénergique qui se traduit par une tachycardie réactionnelle. Celle-ci tend à diminuer avec l'adaptation au fil des jours afin de protéger le myocarde.

Une hypoxie prolongée peut être à l'origine d'une altération de l'endothélium des vaisseaux pouvant mener à des œdèmes, des hémorragies ou des thromboses (53).

5. Système nerveux central en altitude

Il existe plusieurs théories sur la modification du système nerveux central en altitude. Celle de Hackett et Roach suggère que l'hypoxie augmenterait le flux cérébral, le volume sanguin intracrânien ainsi que la perméabilité de la barrière hématoencéphalique.

Ceci conduit à une augmentation du volume cérébral, responsable d'une hypertension intracrânienne du fait d'un œdème cérébral (55).

C. Le mal aigu des montagnes

1. Le mal aigu des montagnes dans l'histoire

Il est connu sous le nom de Puna en Bolivie et de Soroche au Pérou.

Ban Gu serait le premier à évoquer le mal aigu des montagnes dans son ouvrage « Ch'ien Han Shu », datant de 111 après Jésus Christ.

Par la suite, le mal aigu des montagnes a été évoqué par plusieurs explorateurs notamment Joseph de Acosta, qui a écrit « Historia Natural y Moral Delas Indias » en 1590 à la suite d'un voyage au Pérou en 1570. Il était alors persuadé que la mauvaise qualité de l'air était à l'origine de ses symptômes.

Plus tard, en 1787, lors de sa première ascension du Mont-Blanc, Horace Bénédicte de Saussure, se rend compte que son pouls est à 100 battements par minute, sans parvenir à l'expliquer (56), (57).

Des constats plus scientifiques ont commencé à être établis au 18^{ème} siècle lors de la découverte du rôle de l'oxygène par le chimiste Antoine Laurent de Lavoisier.

C'est à Paul Bert que l'on doit la compréhension que la baisse de la PaO₂ est corrélée à celle de la pression atmosphérique. Il est le premier à réaliser des expériences en caisson et démontre la disparition des symptômes par inhalation d'oxygène (57).

2. Physiopathologie du mal aigu des montagnes (MAM)

La physiopathologie du mal aigu des montagnes est encore mal connue. La rétention hydrique, ainsi que les troubles de perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire et hémato-encéphalique seraient à l'origine des complications œdémateuses.

L'hypoxie liée la diminution de la PaO₂ induit une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et par conséquent une augmentation du flux cérébral et du volume intracrânien (51).

3. Manifestation clinique du mal aigu des montagnes

La sévérité du mal aigu des montagnes dépend de nombreux facteurs, dont la vitesse d'ascension, l'altitude atteinte et la susceptibilité individuelle.

L'incidence du mal aigu des montagnes a été étudiée chez des touristes au Colorado en 1993. Il a été retrouvé une incidence de 22 % entre 1 850 et 2 750 mètres d'altitude et 42 % à 3 000 mètres d'altitude (58).

En France, le taux de mal aigu des montagnes dans les Alpes serait de 3% à 1 980 mètres, 9% à 2 820 mètres, 13% à 3 050 mètres et 52% à 4 559 mètres. Ce taux augmente à 85% chez les personnes ayant pris l'avion jusqu'à 3 740 m.

Le mal aigu des montagnes se définit en premier lieu par l'apparition de céphalées chez des personnes ayant fait une ascension rapide sans palier. Elles peuvent survenir quelques heures après l'arrivée à une altitude supérieure à 2 500 mètres, et sont en général spontanément résolutive dans les 48h.

Des nausées, des vomissements, une insomnie, une dyspnée, des vertiges et une asthénie y sont souvent associés (57).

Deux scores sont utilisés pour définir le degré de gravité du mal aigu des montagnes:

- Le score de Hackett : c'est un score d'autoévaluation non médical

Mal des montagnes : symptômes													
Score d'évaluation	Conduite à tenir												
Céphalées, insomnies, nausées = 1 point													
Céphalées ne cédant pas à l'aspirine, vomissements = 2 points													
Dyspnée de repos, fatigue, diminution des urines = 3 points													
	<table border="1"><thead><tr><th>Score</th><th>MAM (Mal Aigu des Montagnes)</th><th>Conduite à tenir</th></tr></thead><tbody><tr><td>1 à 3</td><td>Léger</td><td>Aspirine, paracétamol</td></tr><tr><td>4 à 6</td><td>Modéré</td><td>Aspirine, repos, stopper progression</td></tr><tr><td>6</td><td>Sévère</td><td>Redescente rapide</td></tr></tbody></table>	Score	MAM (Mal Aigu des Montagnes)	Conduite à tenir	1 à 3	Léger	Aspirine, paracétamol	4 à 6	Modéré	Aspirine, repos, stopper progression	6	Sévère	Redescente rapide
Score	MAM (Mal Aigu des Montagnes)	Conduite à tenir											
1 à 3	Léger	Aspirine, paracétamol											
4 à 6	Modéré	Aspirine, repos, stopper progression											
6	Sévère	Redescente rapide											

Figure 22 : Score de Hackett (59)

- Le score de Lake Louise : *Version révisée de 2018*

TABLE 1. 2018 LAKE LOUISE ACUTE MOUNTAIN SICKNESS SCORE

Headache
0—None at all
1—A mild headache
2—Moderate headache
3—Severe headache, incapacitating
Gastrointestinal symptoms
0—Good appetite
1—Poor appetite or nausea
2—Moderate nausea or vomiting
3—Severe nausea and vomiting, incapacitating
Fatigue and/or weakness
0—Not tired or weak
1—Mild fatigue/weakness
2—Moderate fatigue/weakness
3—Severe fatigue/weakness, incapacitating
Dizziness/light-headedness
0—No dizziness/light-headedness
1—Mild dizziness/light-headedness
2—Moderate dizziness/light-headedness
3—Severe dizziness/light-headedness, incapacitating
AMS Clinical Functional Score
Overall, if you had AMS symptoms, how did they affect your activities?
0—Not at all
1—Symptoms present, but did not force any change in activity or itinerary
2—My symptoms forced me to stop the ascent or to go down on my own power
3—Had to be evacuated to a lower altitude

Figure 23 : score de Lake Louise (59)

Le score de Lake Louise s'appuie sur la présence de plusieurs symptômes et leur intensité. A savoir, la présence de céphalée, la présence de symptômes gastro-intestinaux, une asthénie, des vertiges/étourdissements.

Ainsi un score entre 3 et 5 définit un mal aigu des montagnes léger.

Un score entre 6 et 9, un mal aigu des montagnes modéré.

Et un score entre 10 et 12, un mal aigu des montagnes sévère (59).

4. Les complications du mal aigu des montagnes

Il existe deux principales complications qui sont l'œdème aigu du poumon et l'œdème cérébral, responsables de la majorité des décès en haute altitude.

- L'OAP serait dû à une augmentation de la pression artérielle pulmonaire, responsable d'une perméabilité des vaisseaux. Le mécanisme n'est pas totalement élucidé et

pourrait être également associé à un défaut de résorption du liquide alvéolaire. Il peut évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë.

- L'œdème cérébral peut évoluer dans sa forme la plus sévère vers une ataxie, des troubles de la coordination, une altération de la conscience qui peut aboutir au coma (57).

Il existe d'autre part des complications moins graves, que sont l'hémorragie rétinienne, le syndrome œdémateux et la polyglobulie.

- Les hémorragies rétiniennes peuvent se traduire par des troubles de la vision, mais sont la plupart du temps asymptomatiques et régressent spontanément. Elles touchent 35-50% des personnes à 5 000 mètres et 60-80% à 8 000 mètres d'altitude.
- Le syndrome œdémateux se caractérise par des œdèmes bénins des mains, des jambes et des paupières. Ils régressent sans traitement.
- La polyglobulie chronique est une réponse rénale à l'hypoxie. Elle peut être considérée comme le mal chronique des montagnes. C'est la maladie de Monge, qui se manifeste par une asthénie, un essoufflement et une cyanose des lèvres. Elle peut être soulagée par des saignées dont l'effet est temporaire. Le seul traitement est le retour à une basse altitude (60).

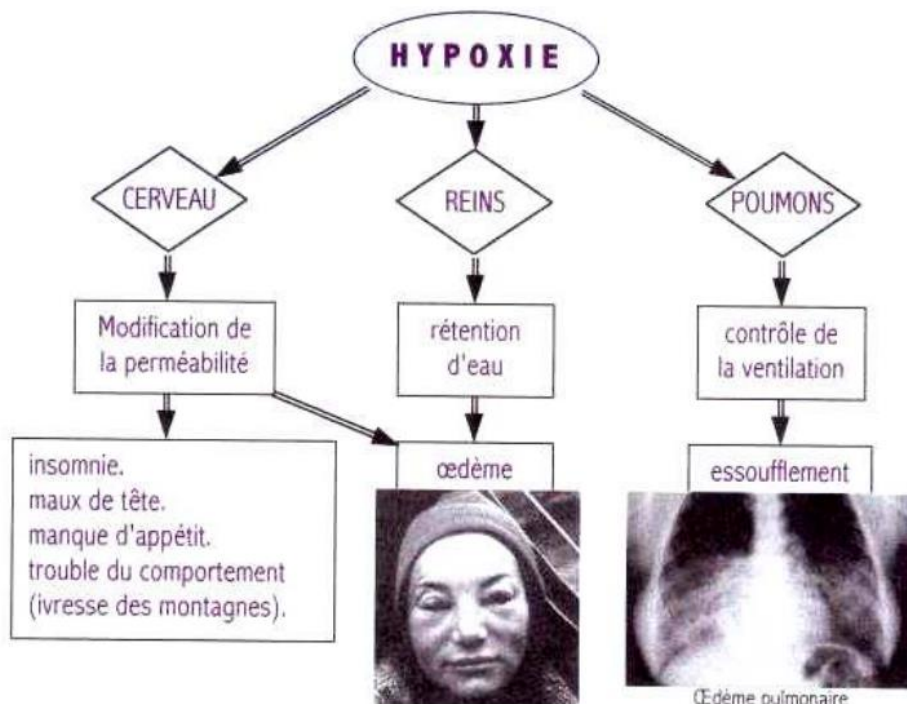


Figure 24 : complication du mal aigu des montagnes (64).

5. Traitements préventifs et curatifs

a) *Traitements préventifs*

Le meilleur traitement préventif est de prévoir une ascension lente pour laisser le temps à l'organisme de s'acclimater et de mettre en place les mécanismes de compensation vus précédemment.

La barrière des 3 000 mètres d'altitude passée, il serait recommandé de ne pas augmenter de plus de 500 mètres par jour (61).

Dans les cas où l'arrivée en altitude est brutale, comme une arrivée en avion à La Paz, la prise d'un diurétique type acétazolamide peut être envisagée. Il agit en augmentant l'excrétion rénale de bicarbonate entraînant une acidose métabolique, permettant d'obtenir une meilleure réponse ventilatoire.

Les doses ne font pas consensus, mais des experts estiment que prendre 125 mg matin et soir, la veille de l'arrivée, pourrait être efficace.

Néanmoins cette pratique n'est pas dénuée de risque, elle peut être à l'origine d'hypotension.

Une autre étude propose d'initier le traitement à 500 mg d'acétazolamide, ce qui aurait une efficacité équivalente et moins d'effets indésirables en raison de pics sériques inférieurs.

Les corticoïdes ont une efficacité comparable à l'acétazolamide à la dose de 4 mg toutes les 12 heures mais sont très pourvoyeurs d'effets secondaires.

La nifédipine et le sildénafil pourraient également avoir un intérêt mais présentent trop d'effets indésirables (62).

D'autres substances comme le Ginkgo Biloba ou les feuilles de coca sont utilisées mais leur mécanisme et leur efficacité n'est pas encore très claire (63).

b) Traitements curatifs

Dans l'œdème cérébral, le principal traitement curatif est la redescente urgente en cas d'effet indésirable grave, 500 à 1 000 mètres sont suffisants pour voir apparaître une amélioration franche des symptômes.

De plus, de la Dexaméthasone peut être administrée. L'oxygène devrait être utilisé pour rétablir une saturation du sang en oxygène, si possible, supérieure à 90%.

En cas d'impossibilité de descendre, une alternative est l'utilisation d'un caisson hyperbare. Il permet une descente virtuelle d'environ 2 000 mètres, avec une efficacité de 12 heures.

Il semblerait que la Nifédipine ou le Sildénafil pourrait également aider à faire baisser la pression artérielle pulmonaire (51).

Dans l'œdème aigu du poumon, le premier traitement est identique à celui de l'œdème cérébral, à savoir la redescente d'au moins 1000 mètres ou jusqu'à ce que les symptômes se résorbent. Il peut également être traité par le repos et une supplémentation en oxygène pour 48 à 72 heures, ainsi que par le caisson hyperbare selon la gravité des symptômes.

Si une supplémentation en oxygène ou une descente sont impossibles, l'usage de médicaments type Nifédipine peut s'avérer utile. Certaines études montrent que la Nifédipine peut abaisser la pression dans l'artère pulmonaire d'environ 30% ce qui diminue l'œdème pulmonaire (63).

Dans un ouvrage de 2002, il semblerait que l'altitude soit protectrice sur le plan cardiovasculaire et hématologique avec une moindre incidence de l'HTA, d'infarctus du myocarde et de leucémie (64).

IV. Partie III. Potentiel usage de la coca dans le mal aigu des montagnes

A. Les preuves dans la littérature

L'utilisation de la feuille de coca suscite l'intérêt des médias, comme en témoignent les nombreux documentaires dont elle fait l'objet, à l'image de cet extrait de BRUT : « La feuille de Coca, ce n'est pas que pour la cocaïne » (65). Ou encore le film «La Poudre et la Feuille - Une histoire de la coca » réalisé par Sylvain Roumette en 1994 (66).

Dans la littérature, les effets de l'altitude ont été très largement explorés, notamment dans le Protocole « ALT » par le CHU de Grenoble. Ils étudient les mécanismes biologiques, physiopathologiques de l'intolérance à l'altitude chez des pratiquants de l'alpinisme, du trekking et tous sujets exposés à la haute altitude (> 3500 m) (67).

Mais très peu d'études s'intéressent aux vertus de la coca dans la prévention du mal aigu des montagnes.

Un travail universitaire raconte que parmi les nombreuses légendes sur les feuilles de coca, elles ne semblent montrer qu'un minime effet diurétique, mais rien de suffisamment documenté pour les recommander (57).

L'article de I. Bauer publié en 2019 et intitulé " Travel medicine, coca and cocaine: demystifying and rehabilitating Erythroxylum – a comprehensive review " essaie de démystifier dans une revue de la littérature l'usage de la feuille de coca. L'usage de la feuille de coca en prévention du mal des montagnes est controversé, probablement en raison d'une peur mais surtout d'une confusion entre coca et cocaïne (68).

En prévention, elle se présente sous plusieurs formes, l'une d'elle est le thé de coca qui est fait à partir de quelques feuilles dures et sèches dans de l'eau chaude, en réalité peu efficace. Elle aurait un effet plus important sous forme de sachets de thé où les feuilles sont hachées et dont le goût est légèrement amer.

Le plus efficace serait la mastication des feuilles bien que cela soit moins populaire auprès des voyageurs.

Une étude a tenté de décrire la consommation de coca de 136 voyageurs au Pérou et en Bolivie. Près de 90 % des voyageurs ont consommé de la coca, en majorité sous forme de thé (55 %), puis sous forme mâchée dans 22% des cas, et 23 % des voyageurs ont fait les deux. L'effet souhaité était préventif dans 42% des cas et curatif dans 22% des cas. Un effet serait constaté chez moins de la moitié des voyageurs mais les résultats manquent de significativité, par ailleurs 51 % des cas ne ressentiraient aucun effet notable (69).

Finalement dans cet article, du fait de l'absence d'études robustes et bien que la pratique soit répandue, les auteurs ne peuvent conclure en faveur ou en défaveur de l'efficacité de la feuille de coca en prévention du mal aigu des montagnes (68).

Une autre étude portant sur 991 voyageurs souligne l'omniprésence de la feuille de coca dans la littérature mais toujours sous forme d'anecdote. Les produits à base de feuille de coca sont pourtant davantage utilisés (63%) en prévention du mal aigu des montagnes que les chimioprophylaxie par acétazolamide (17%). Il est intéressant de noter que dans cette étude, les voyageurs utilisant des produits à base de coca étaient plus susceptibles de signaler des symptômes de mal aigu des montagnes, à l'inverse de ceux utilisant l'acétazolamide. Une fois encore, l'étude n'était pas significative (70).

La Wilderness Medicine Society inclut en 2014 la feuille de coca dans ses options alternatives pour la prévention et le traitement du mal aigu des montagnes. Ce rapport souligne que la coca est souvent préconisée par le bouche-à-oreille entre voyageurs et dans l'industrie du tourisme local. La Wilderness Medicine Society rappelle qu'au vu du manque de preuve, la coca ne peut se substituer à d'autres mesures préventives ayant fait leurs preuves.

Il est légitime de penser que les voyageurs choisissent souvent cette option comme alternative plus naturelle (71).

MF Shackelton, CM Tondora et leurs co-auteurs se sont intéressés à l'utilisation homéopathique de la coca. Il a été noté de façon subjective dans le groupe expérimental, une amélioration de l'essoufflement, une diminution des nausées et des maux de tête.

Ceci est corroboré de façon significative et plus objective par les mesures de saturation en oxygène. C'est la seule étude, non randomisée, contrôlée par placebo, en simple aveugle où la coca réduirait significativement les effets de l'altitude sur les randonneurs du groupe expérimental par rapport au placebo, sur le critère objectif de l'oxygène (72).

Au total, l'usage de la feuille de coca semble assez démocratisé, sans toutefois avoir de preuve solide de son efficacité. Elle est plus populaire que l'usage de chimioprophylaxie.

B. Limites de notre étude

L'absence d'études robustes ne permet pas à ce jour de conclure sur son efficacité, mais sa popularité chez les locaux comme chez les voyageurs devrait encourager à de nouvelles recherches.

En dépit de nos recherches sur divers moteurs de recherche universitaire comme PubMed, Google scholar, Docdoc pro, Cochrane, nous n'avons trouvé que peu de données sur l'utilisation de la feuille de coca dans le traitement du mal aigu des montagnes. Il est légitime de penser que cela est dû à l'interdiction en vigueur qui persiste sur son utilisation en dehors de la Bolivie. Les locaux n'étant pas sujets au mal aigu des montagnes, ils ne publient pas d'étude à ce sujet.

Nous constatons un manque d'études à grande échelle et multicentriques sur la plupart des agents non pharmacologiques évalués dans le mal aigu des montagnes. Pour la plupart des études évaluées, la petite taille des échantillons et le manque de recueils des résultats importants, tels que les événements indésirables, affectent la qualité des résultats. D'autres études devraient également évaluer des combinaisons de stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques.

Une autre approche non pharmacologique étudiée est celle par le Ginkgo biloba, pour laquelle il existe de rares données non concluantes (73).

Pour la suite, il serait intéressant d'effectuer une méta-analyse en réseau de toutes les interventions (pharmacologiques et non pharmacologiques) utilisées pour la prévention des maladies de haute altitude, afin de déterminer les interventions les plus efficaces pour éviter l'apparition de nouveaux cas de cette maladie.

Peut-être assisterons-nous à une avancée si les lois évoluent à l'instar de la démocratisation du CBD.

V. Conclusion

De l'ère Inca à nos jours, la feuille de coca a connu de multiples usages et dérives.

Initialement utilisée pour atteindre les divinités, elle s'est démocratisée après la conquête des Espagnols.

Ainsi, la feuille de coca est reconnue par les travailleurs andins comme une source de force et de résistance au travail.

Les scientifiques, y voyant un remède miraculeux, s'en sont emparés et en ont extrait le principal alcaloïde, la cocaïne.

Il s'en est suivie une multitude d'expériences lui attribuant de nombreuses propriétés, dont les plus connues sont l'anesthésie et la résolution de nombreux maux.

Cela s'est corrélé à une montée en puissance de son usage non médicinal, aujourd'hui encore à l'origine d'une vague d'addiction.

Notre curiosité face aux réelles vertus de la coca sur le mal des montagnes ne sera que partiellement assouvie par cette revue de la littérature. En dépit d'effets qui semblent intéressants, son efficacité sur le mal des montagnes n'est pas encore démontrée.

Malgré l'absence de preuve de son efficacité et la très faible teneur en cocaïne dans la feuille de coca, son utilisation chez les voyageurs reste un succès.

Comme disait Paracelse « tout est poison, rien n'est poison, seule la dose fait le poison ».

De nouvelles recherches dans les années à venir sauront peut-être nous apporter des réponses.

VI. Bibliographie :

1. 10 remèdes de grand-mère à connaître pour vous soigner naturellement [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2017 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=10-remedes-grand-mere-a-connaître-pour-vous-soigner-naturellement>
2. Muséum national d'Histoire Naturelle. Coca [Internet]. [visité le 25/02/2022]. Disponible sur: <https://www.mnhn.fr/fr/collections/ensembles-collections/collections-vivantes/jardin-botanique-val-rahmeh-menton/coca>
3. Académie Nationale de pharmacie. Pharmacognosie Coca [Internet]. [Visité 23/03/2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Coca>.
4. National géographique. Les enfants incas étaient drogués avant d'être sacrifiés [Internet]. [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/peuples-culture-les-enfants-incas-etaient-drogués-avant-detre-sacrifiés>
5. Wilson AS, Brown EL, Villa C, Lynnerup N, Healey A, Ceruti MC, et al. Archaeological, radiological, and biological evidence offer insight into Inca child sacrifice. *Proc Natl Acad Sci*. Août 2013;110(33):13322-7
6. Gootenberg P. La filière coca du licite à l'illicite : grandeur et décadence d'une marchandise internationale. *Herodote*. 2004;112(1):66-83.
7. Griffith E, Awni A. Les problèmes de la drogue dans leur contexte socio-culturel. *Granchamp*; 1982, OMS 286 p. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39608> . [Visité le 04/04/2023].
8. Roux JC. La culture de la coca, une plante andine d'usage millénaire. In : Mollard Eric (ed.), Walter Annie (ed.). *Agricultures singulières*. Paris : IRD 2008, pp. 305-310
9. United States Department of Agriculture. Plants Profile for *Erythroxylum coca* [Internet]. [Visité le 14/01/2023]. Disponible sur: <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=ERCOC11>
10. Gosse LA. Monographie de l'*Erythroxylum coca*. Hayez; 1861. 150 p.
11. Goetz E. Un aperçu des cultures de la drogue dans le monde [Internet]. [Visité le 31/03/2023]. Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceculture/un-aperçu-des-cultures-de-la-drogue-dans-le-monde-5284469>
12. Science Direct. Ecgonine [Internet]. [Visité le 31/03/2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/ecgonine>

13. Duke JA, Aulik D, Plowman T. Nutritional value of coca. Bot Mus Leafl Harv Univ. 1975;24(6):113-9

14. Golden Mortimer W. De la coca à la cocaïne. Ed. Utz, 1992, 189 p.

15. Domic Z. L'histoire de la coca et de la cocaïne. Chimeres. 2017;91(1):178-86.

16. National Library of medicine. Cocaine [Internet]. [Visité 15/03/2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220>.

17. Frank DA, Jacobs RR, Beeghly M, Augustyn M, Bellinger D, Cabral H, et al. Level of prenatal cocaine exposure and scores on the Bayley Scales of Infant Development: modifying effects of caregiver, early intervention, and birth weight. Pediatrics. 2002;110(6):1143-52.

18. Mariani A. La coca et ses applications thérapeutiques. Lecrosnier-babé; 1888. 84 p.

19. Wikipédia. Cocaéthylène [Internet]. [Visité le 01/03/2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coca%C3%A9thyl%C3%A8ne&oldid=195457141>

20. Titam M. Le vin Mariani [Internet]. [Visité le 18/03/2023]. Disponible sur: <https://lecomptoirdetitam.wordpress.com/2010/10/18/le-vin-mariani/>

21. Dugarin J, Nominé P. Toxicomanie : historique et classifications. Hist Économie Société. 1988;7(4):549-86.

22. Kervella F. Les psychoses induites par la cocaïne. Thèse de médecine, Brest: Université de Bretagne Occidentale; 2021 108 p.

23. Société des Nations -Recueil des Traités. Convention internationale de l'opium, adoptée par la deuxième Conférence de l'opium et protocole y relatif. Signés à Genève, le 19 février 1925. [Internet]. [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=5382

24. Yvrel JJ. La loi du 12 juillet 1916. Première incrimination de la consommation de drogue. Cah Dyn. 2012;56(3):128-33.

25. Pousset M. Cocaïne, données essentielles. Saint-Denis : OFDT, 2012, 232 p.

26. Santé public France. Que prévoit la loi en cas de consommation de stupéfiant ? [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/drogues-illicites/articles/que-prevoit-la-loi-en-cas-de-consommation-de-stupefiant>

27. Le Figaro. L'ONU dépénalise la coca en Bolivie [Internet]. [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/international/2013/01/15/01003-20130115ARTFIG00424-l-onu-depenalise-la-coca-en-bolivie.php>
28. Reynaud-Maurupt C, Maitena M, Cadet-Taïrou A. Les carrières de consommation d'usagers de cocaïne inconnus des institutions socio-sanitaires et répressives une recherche qualitative conduite en France en 2007-2009. *Déviante Société*. 2011;35(4):503-29.
29. Wikipédia. Cocaine [Internet]. [cité 1/03/2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coca%C3%AFne&oldid=202494996>
30. National library of medicine. Cocaine Hydrochloride [Internet]. [Visité le 26/03/2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/656832>
31. Office des nations unies contre la drogue et le crime. Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse de la cocaïne contenue dans des substances saisies. [Internet]. [Visité le 17/03/2023]. Disponible sur: https://www.unodc.org/documents/scientific/Cocaine_Manual-French.pdf
32. L'express. La vie taboue des fumeurs de crack qui travaillent [Internet]. [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/styles/la-vie-taboue-des-fumeurs-de-crack-qui-travaillent_2103343.html
33. Gomes EF, Lipaus IFS, Martins CW, Araújo AM, Mendonça JB, Pelição FS, et al. Anhydroecgonine Methyl Ester (AEME), a Product of Cocaine Pyrolysis, Impairs Spatial Working Memory and Induces Striatal Oxidative Stress in Rats. *Neurotox Res*. nov 2018;34(4):834-47.
34. IPCS. Cocaine [Internet]. [Visité le 30/03/2023]. Disponible sur: <https://inchem.org/documents/pims/pharm/pim139f.htm#SectionTitle:6.4%20%20M%C3%A9tabolisme>
35. Georgieva E, Karamalakova Y, Miteva R, Abrashev H, Nikolova G, Oxidative Stress and Cocaine Intoxication as Start Points in the Pathology of Cocaine-Induced Cardiotoxicity. *Toxics* 2021;9(12):317.
36. Karila L, Beck F, Legleye S, Reynaud M. De l'expérimentation à la dépendance. *Rev Prat*. 2009; 59(6):821-5.
37. Info-radiologie.ch. Voies aériennes [Internet]. [Visité le 11/02/2023]. Disponible sur: <https://www.info-radiologie.ch/voies-aeriennes.php>
38. L'assurance Maladie. Cancer des voies aérodigestives supérieures : définition et causes [Internet]. [Visité le 9/02/2023]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-des-voies-aerodigestives-superieures/definition-facteurs-favorisants>

39. Physiologie respiratoire [Internet]. [Visité le 19/03/2023]. Disponible sur: <http://pneumocourlancy.fr/popup/physiologie-respiratoire.pdf>

40. Marianne Zeller .Physiologie respiratoire [Internet]. [Visité le 19/03/2023]. Disponible sur: <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2017/11/Physio-Respi-MZ-IFSI-Dijon-8-nov-2017-n34.pdf>

41. Nassra D. Physiologie de l'appareil respiratoire. [Internet]. [Visité le 28/03/2023]. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/Anatomie%20cours%20Dr%20Nassra%282%29.pdf>

42. Charradi K, Gondran C, Moutet J.C, Forano C, Prévot V, et al. Contribution des argiles ferrifères à l'élaboration de biocapteurs ampérométriques : Etude de l'interaction de l'Hémoglobine avec des Argiles et des Hydroxydes Doubles Lamellaires. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I : 2010 ; Français. (NNT :). (tel-00508048)

43. pH et équilibre acido-basique [Internet]. [Visité le 22/03/2023]. Disponible sur: <http://steevespaces.free.fr/DATA/Applications%20au%20diagramme%20de%20Davenport.html>

44. A-S SAADI. Equilibre acido-basique [Internet]. [Visité le 19/03/2023]. Disponible sur: https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2108.pdf

45. Bougrida . Régulation de la respiration [Internet]. [Visité le 19/03/2023]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio2an-regulation_respiration2018.pdf

46. Wikipédia. Spirométrie [Internet]. [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spirom%C3%A9trie&oldid=198640662>

47. Chabot PF, Crestani PB, Housset PB, Kessler PR, Marquette PCH, Yves P, et al. Les EFR et les déséquilibres acido- basiques « tombables » [Internet]. [Visité le 28/03/2023]. Disponible sur: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/07/EFR-pour-ECN-2017.pdf>

48. Wikipédia. Pléthysmographie [Internet]. 2021 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pl%C3%A9thysmographie&oldid=182679987>

49. Farah DS. Diagnostic fonctionnel des maladies pulmonaires [Internet]. [Visité le 28/03/2023]. Disponible sur : chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.respir-sud.com/imgsite/manifestation/respir_sud_1404126519.pdf
50. Institut National de santé publique Québec. Altitude et acclimatation [internet]. [Visité le 28/03/2023]. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/printpdf/book/export/html/510>
51. Savary D, Bussienne F, Delgado D, Audema B, Popoff S, Giardini G. Maladies de haute altitude. Urgence 2008; Chap. 52: 527-536.
52. Scherrer U, Rexhaj E, Jayet PY, Allemann Y, Sartori C. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. Prog Cardiovasc Dis. 2010;52(6):485-92.
53. Richalet JP. Altitude et système cardiovasculaire. Presse Médicale. juin 2012;41(6):638-43.
54. West J, Schoene R, Luks A, Milledge J. High Altitude Medicine and Physiology 5E. 5^e éd. London: CRC Press; 2012. 584 p.
55. Duplain H, Sartori C, Scherrer U. Maladies de haute altitude. Rev Med Suisse 2007;3: 1766-1769.
56. Waeber B. Le mal aigu des montagnes: de la physiopathologie à la recherche appliquée. Thèse de médecine, Genève: Université de Genève; 2016.
57. Paolisso L, Perrin T, Porri S, Schorer R. Mal aigu d'altitude. 2007, [Internet]. [cité 28 mars 2023].chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2006_2007/travaux/07_r_altitude.pdf
58. Alarcón RF, Huayanay R, Monge E. Poor Knowledge of Acute Mountain Sickness in Latin American Medical Students. Wilderness Environ Med. 2022;33(2):148-53.
59. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, MacInnis MJ, et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. High Alt Med Biol. 2018;19(1):4-6.
60. MSD. Qu'est-ce que le mal chronique des montagnes ? [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/quest-ce-que-le-mal-chronique-des-montagnes->

61. Luks AM. Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J Appl Physiol*. 2015;118(5):509-519.
62. Greene MK, Kerr AM, McIntosh IB, Prescott RJ. Acetazolamide in prevention of acute mountain sickness: a double-blind controlled cross-over study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283(6295):811-813.
63. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, et al. Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med*. 2010;21(2):146-55.
64. Laaidi K, Besancenot JP. La vie humaine en haute montagne. *Inf Géographique*. 2002;66(1):1-17.
65. BRUT. En Amérique du Sud, la feuille de coca est consommée à l'état brut depuis des millénaires [Internet]. [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/cocaine/video-en-amerique-du-sud-la-feuille-de-coca-est-consommee-a-l-etat-brut-depuis-des-millennaires_3234815.html
66. Pelt JM, Roumette S, Sédouy A. La poudre et la Feuille- Une histoire de la coca [Internet]. [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: http://www.film-documentaire.fr/4DACTION/w_fiche_film/1497_1
67. Nespoulet H. Oxygénation en conditions hypoxiques : rôle de la chémosensibilité sur la tolérance à l'altitude, plasticité et amélioration par pression positive expiratoire [Internet] [phdthesis]. Université de Grenoble; 2011 [Visité le 25/03/2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01681036>
68. Bauer I. Travel medicine, coca and cocaine: demystifying and rehabilitating Erythroxyllum – a comprehensive review. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2019;5(1):20.
69. Conway R, Evans I, Weeraman D. Assessing travelers' knowledge and use of coca for altitude sickness. *Wilderness Environ Med*. 2012;23(4):373-4.
70. Salazar H, Swanson J, Mozo K, White AC, Cabada M. Impact du mal aigu des montagnes chez les voyageurs à Cusco, Pérou. *Journal of Travel Medicine*. 2012 ; 19(4): 205-6.
71. Biondich AS, MD, MS, DJ, Joslin, MD. Coca: High Altitude Remedy of the Ancient Incas. *Wilderness Environ Med*. 2015; 26: 567–571.

72. Shackelton MF, Tondora CM, Whiting S, Whitney M. The Effect of Homeopathic Coca on High Altitude Mountain Sickness: Mt. Everest Base Camp. *Complement Health Pract Rev.* 2000;6(1):45-55.

73. Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(6):467-84.