

# SEPSIS CARE

---

A GUIDE TO INPATIENT AND  
OUTPATIENT TREATMENT

September 2023

FLCCC®  
ALLIANCE

AVERTISSEMENT.....	3
INTRODUCTION.....	3
FACTEURS DE RISQUE, SIGNES ET SYMPTÔMES .....	4
DIAGNOSTIC DE LA SEPTICÉMIE.....	5
APPROCHES THÉRAPEUTIQUES.....	7
Traitement en milieu hospitalier : Protocole MHAT.....	7
Mélatonine.....	7
Hydrocortisone .....	7
Acide ascorbique (vitamine C).....	7
Thiamine.....	7
Efficacité du MHAT.....	8
Traitement ambulatoire : Protocole MCAZ+.....	11
Mélatonine.....	11
Acide ascorbique (vitamine C).....	11
Antibiotiques .....	11
Zinc .....	11
Quercétine .....	11
Curcumine/Nano-curcumine .....	11
Prébiotiques et probiotiques.....	11
Mécanismes d'action .....	12
Mélatonine.....	12
Hydrocortisone .....	12
Vitamine C.....	12
Thiamine.....	13
Zinc .....	13
Quercétine .....	13
Curcumine/Nano-curcumine .....	14
Références.....	15

#### CLAUSE DE NON-RESPONSABILITÉ

Les informations contenues dans ce document correspondent à notre approche recommandée pour la prise en charge de la septicémie en milieu hospitalier et ambulatoire. Elles sont fournies à titre indicatif aux professionnels de santé du monde entier et ne doivent être utilisées que par ces derniers pour définir leur stratégie thérapeutique. Les patients doivent toujours consulter leur médecin avant d'entreprendre un traitement médical.

Veuillez consulter l'intégralité de nos mentions légales sur [fccc.net](http://fccc.net).

## INTRODUCTION

La septicémie est une affection médicale potentiellement mortelle qui survient lorsqu'une infection provoque une réaction inflammatoire systémique extrême. En l'absence de traitement rapide, elle peut entraîner une défaillance multiviscérale, des lésions tissulaires, voire le décès. Dans la plupart des cas, la septicémie, ou l'infection qui en est à l'origine, débute avant l'hospitalisation du patient. (1)

Le CDC estime que, dans une année typique : (2)

- Au moins 1,7 million d'adultes américains développent une septicémie.
- Au moins 350 000 adultes qui développent une septicémie décèdent pendant leur hospitalisation ou sont renvoyés chez eux.  
hospice.
- 30 % des patients décédés à l'hôpital avaient contracté une septicémie durant leur séjour.

Dans certains cas, la septicémie évolue vers un choc septique, caractérisé par une chute brutale de la tension artérielle. Le risque de décès augmente alors considérablement. Les symptômes du choc septique peuvent inclure l'incapacité de se lever, des difficultés à rester éveillé, une confusion extrême et des troubles de la conscience.



Figure 1 : Charge mondiale de la septicémie (Source : Alliance mondiale contre la septicémie)

## FACTEURS DE RISQUE, SIGNES ET SYMPTÔMES

Toute infection, qu'elle soit virale, fongique ou bactérienne, peut entraîner une septicémie, bien que la plupart des cas soient d'origine bactérienne. Les infections bactériennes, telles que la pneumonie, les infections du sang, les infections urinaires, les plaies ou les infections du système digestif, sont fréquemment associées à la septicémie. Être atteint d'un cancer ou être traité pour un cancer peut également en être la cause. Vous expose également à un risque accru de développer une infection, ce qui augmente le risque de septicémie. (3)

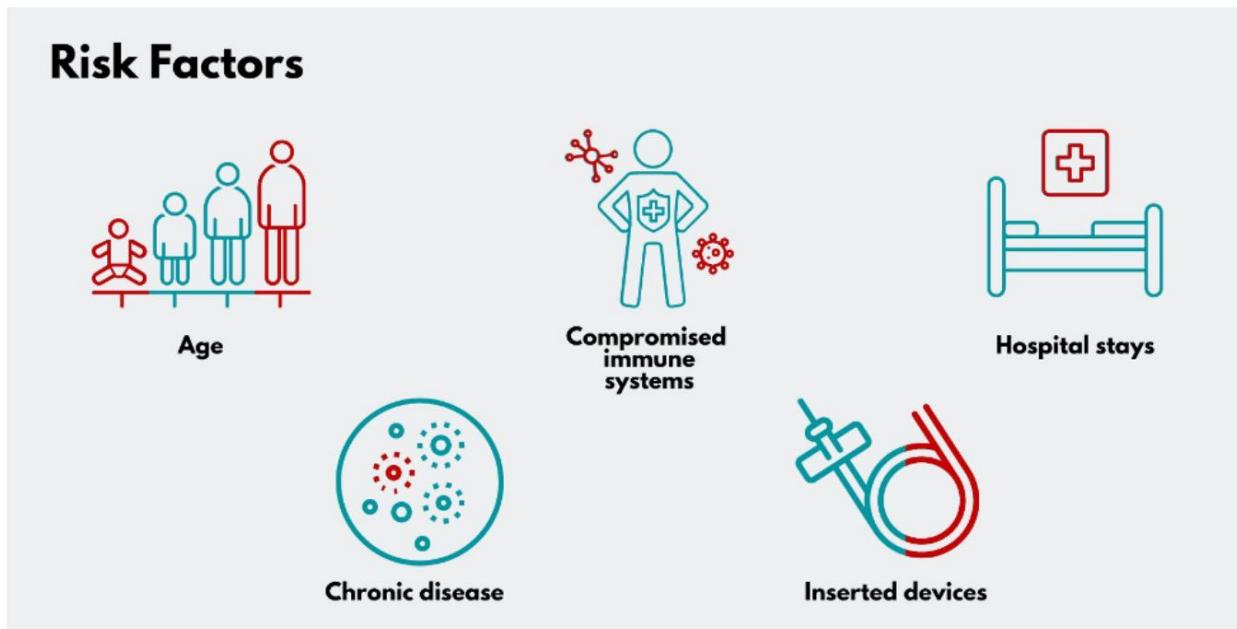


Figure 2 : Certaines personnes sont plus à risque (Source : FLCCC)

Parmi les facteurs qui augmentent le risque de septicémie, on peut citer :

- Âge – y compris les nourrissons et les personnes âgées (65 ans et plus).
- Système immunitaire affaibli – y compris les personnes dont la réponse immunitaire est diminuée, et celles sous traitement contre le cancer.
- Les personnes atteintes de maladies chroniques, notamment le diabète, les maladies rénales et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- Les hospitalisations : une admission en soins intensifs ou une hospitalisation prolongée augmentent les risques.
- Dispositifs insérés — y compris les cathéters et les tubes respiratoires.

Les symptômes de la septicémie ne sont pas spécifiques et peuvent varier d'une personne à l'autre. Chez l'adulte, les symptômes courants peuvent inclure :

- Fièvre
  - Frissons
  - Tremblements incontrôlés •
- Confusion ou altération de l'état mental

- Respiration rapide et superficielle et rythme cardiaque rapide
- Transpirer sans raison apparente
- Sensation de vertige ou maux de tête
- Fatigue
- Certains symptômes sont spécifiques au type d'infection, comme par exemple des mictions douloureuses dues à une infection urinaire.  
infection des voies urinaires ou toux invalidante due à une pneumonie

La septicémie chez l'enfant peut se manifester différemment que chez l'adulte. L'[Alliance contre la septicémie](#) avertit les parents qu'ils doivent suspecter une septicémie chez tout enfant qui : (4)

- Sensation anormalement froide au toucher
- A un aspect marbré, bleuâtre ou une peau très pâle
- Présente une éruption cutanée qui ne disparaît pas lorsqu'on appuie dessus
- Respire très rapidement
- A une convulsion
- Est très léthargique ou difficile à réveiller

De même, une septicémie peut être suspectée chez tout enfant de moins de 5 ans qui ne mange pas, vomit à répétition ou n'a pas uriné depuis 12 heures.

## DIAGNOSTIC DE LA SEPSIS

Il n'existe pas de test diagnostique unique pour la septicémie. Le diagnostic de la septicémie repose sur le jugement clinique, fondé sur les signes d'infection ou de dysfonctionnement d'organe. Les professionnels de santé ont recours à des examens complémentaires tels que la radiographie pulmonaire (en cas de pneumonie), les cultures d'urine et de sang, ainsi que les analyses de laboratoire pour faciliter le diagnostic.

Une numération formule sanguine (NFS) est très utile dans le diagnostic de la septicémie ; un rapport neutrophiles/lymphocytes (rapport N/L) élevé et plus de 5 % de formes immatures sont fortement évocateurs d'une septicémie.

(5) De plus, le taux de procalcitonine (PCT) sérique présente une valeur prédictive positive élevée pour le diagnostic de sepsis ; un taux  $> 0,5 \mu\text{g/l}$  est fortement évocateur de sepsis. Un taux de PCT  $> 2 \mu\text{g/l}$  est quasi diagnostique d'une infection bactérienne. (6)

La procalcitonine est un biomarqueur libéré en réponse aux infections bactériennes et peut être utilisée pour différencier l'étiologie des processus infectieux. Elle peut également servir d'outil pour orienter le choix d'une antibiothérapie appropriée et joue ainsi un rôle dans la gestion raisonnée des antibiotiques.

## How to Treat Sepsis: Hospital Setting

### Inpatient (MHAT)

**Melatonin:** 6-10 mg nightly.

**Hydrocortisone:** 50 mg intravenously every 6 hours, for at least 4 days and until patients are off vasopressors. If treatment is less than 10 days, a taper is not required.

**Ascorbic acid:** 1.5 g intravenously every 6 hours for a minimum of 12 doses, ideally 16 doses. Should treatment be initiated in excess of 6 hours after presentation to the hospital, the dose should be increased to 3 g intravenously every 6 hours. With delays in treatment of greater than 24 hours, mega-dose vitamin C should be considered, namely 20-25 g intravenously every 12 hours.

**Thiamine:** 200 mg intravenously every 12 hours.

## How to Treat Sepsis: Outpatient Setting

### Outpatient (MCAZ+)

**Melatonin:** 10 mg nightly.

**Ascorbic acid (Vitamin C):** 1 g orally every 2-4 hours (6 times a day) for 2 weeks. Intravenous vitamin C (1.5-3 g every 6-12 hours or 12-15 g daily) can be considered when feasible.

**Antibiotics:** Empiric antibiotics started as soon as possible. Dosed according to the specific antibiotic chosen.

**Zinc:** 75-100 mg daily for no longer than 2 weeks.

### PLUS

**Quercetin:** 500 mg twice daily for 2 weeks.

**Nano curcumin:** 500 mg twice daily.

**Pre- and Probiotics:** Daily *bifidobacterium* probiotics together with prebiotics are recommended to normalize the microbiome.

## APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Il existe des options de traitement de la septicémie, en hospitalisation ou en ambulatoire. Certains principes généraux s'appliquent aux deux options :

- La septicémie est une maladie qui nécessite une prise en charge rapide. Attendre la confirmation du diagnostic entraînera des complications, morbidité et mortalité.
- Le traitement doit débuter immédiatement en cas de suspicion de septicémie — par une antibiothérapie empirique. (antibiotiques destinés à traiter une infection bactérienne suspectée) et les thérapies décrites ci-dessous.
- Si le patient ne présente pas de septicémie, l'antibiothérapie peut être arrêtée sans effets indésirables. • Le contrôle de la source d'infection est essentiel. La septicémie ne peut être guérie tant que la source de l'infection n'est pas éliminée.
- L'antibiothérapie empirique doit être adaptée à la source probable de la septicémie et à la probabilité d'une origine nosocomiale ou communautaire. • En cas de suspicion d'origine chirurgicale, consulter le service des urgences, le service de chirurgie et/ou le service de radiologie interventionnelle.
- La procalcitonine (PCT) et la numération formule sanguine (NFS) avec formule leucocytaire sont recommandé. L'évolution de ces biomarqueurs est essentielle pour déterminer la réponse au traitement et l'arrêt des antibiotiques.

### Traitement en milieu hospitalier : protocole MHAT (Mélatonine, hydrocortisone, acide ascorbique, thiamine)

1. Une approche physiologique de l'administration de fluides est suggérée. Réanimation volémique importante entraînera des « noyades en eau salée » et une surmortalité.
2. L'administration précoce de noradrénaline est recommandée chez les patients présentant une hypotension induite par un sepsis/un choc septique, avec pour objectif une pression artérielle moyenne de 65 mmHg. L'administration à court terme de vasopresseurs par cathéter veineux périphérique de gros calibre est suggérée.
3. Surveiller quotidiennement les électrolytes. S'assurer que la concentration de magnésium est supérieure à 2,2 mmol/l.
4. Vérifier la concentration de ferritin sérique pour exclure une histiocytose lymphocytaire hémophagocytaire (HLH) induite par la septicémie.
5. Le protocole suivant est idéalement mis en œuvre dès le diagnostic et simultanément à la première consultation.  
dose d'antibiotiques. La réponse est atténuée en cas de retard dans le traitement.

Mélatonine : 6 à 10 mg par nuit.

Hydrocortisone : 50 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures, pendant au moins 4 jours et jusqu'à l'arrêt des vasopresseurs. Si le traitement dure moins de 10 jours, une diminution progressive de la posologie n'est pas nécessaire.

Acide ascorbique (vitamine C) : 1,5 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures pendant au moins 12 doses, idéalement 16. Si le traitement est instauré plus de 6 heures après l'admission à l'hôpital, la dose doit être augmentée à 3 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures. En cas de retard de traitement supérieur à 24 heures, l'administration de fortes doses de vitamine C doit être envisagée, soit 20 à 25 g par voie intraveineuse toutes les 12 heures.

Thiamine : 200 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures.

## Efficacité du MHAT

La vitamine C est une « hormone du stress » essentielle pour la plupart des mammifères. (7) Les chèvres, par exemple, en produisent environ 100 fois plus que l'homme. Leur foie stocke 2 à 4 g de vitamine C par jour, et la synthèse de cette vitamine C augmente en cas de stress.

De manière significative. Cependant, l'être humain a perdu la capacité de synthétiser la vitamine C, ce qui nous laisse avec une carence.

Réponse au stress.

L'incapacité à produire de la vitamine C a de graves conséquences pour les patients atteints de sepsis. La vitamine C agit en synergie avec les corticostéroïdes et, ensemble, ils contribuent à rétablir la réponse au stress et à améliorer leur état de survie.

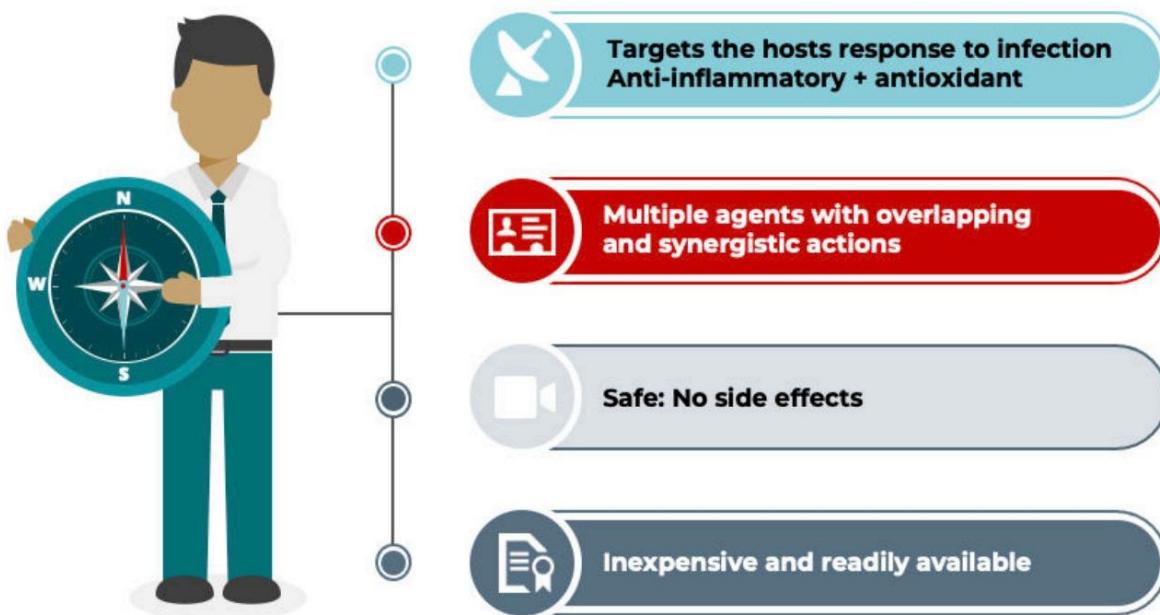


Figure 3 : Philosophie derrière le MHAT (Source : FLCCC)

La mortalité hospitalière augmente à mesure que l'état du patient évolue du sepsis au sepsis sévère, puis au choc septique. La mortalité du sepsis sévère se situe entre 20 % et 40 %, tandis que celle du choc septique se situe entre 40 % et 60 %.

(8, 9) Comme l'indique le tableau 1 ci-dessous, ce protocole pourrait réduire le risque de décès d'au moins la moitié.

# HAT Rx: Characteristics of RCTs

Study	n	Mean time to Rx	Mortality	SOFA/Pressor
<b>Marik (2017)</b>	94	< 6 hours	8.5 vs. 40.4%	YES
<b>Vitamins (2020)</b>	216	> 18 hours	28.6 vs. 24%	NO
<b>Oranges (2020)</b>	137	< 10 hours	16.4 vs. 19%	YES
<b>ACTS (2020)</b>	205	> 14.5 hours	34.7 vs. 29.3	NO
<b>Wani (2020)</b>	100	< 10 hours	40 vs. 42%	YES
<b>VICTAS (2021)</b>	501	> 14.7 hours	22 vs. 24%	NO
<b>Feng (2021)</b>	136	1.7 hours	8 vs. 15%	YES
<b>Lamontagne (2022)</b>	862	> 22 hours	35.4 vs 31.6	NO

Tableau 1 : Essais contrôlés randomisés du protocole HAT

Début 2016, le protocole mHAT est devenu la norme de soins dans l'unité de soins intensifs principale de l'hôpital Sentara Norfolk General (SNGH) en Virginie. (10) Le graphique ci-dessous (figure 4) a été produit à partir de données fournies par Truven Health Analytics, une société qui propose des services d'analyse et de données de santé aux hôpitaux et aux cliniciens, agences gouvernementales et entreprises pharmaceutiques, biotechnologiques et de dispositifs médicaux.

## Hospital Sepsis Mortality Sentara Norfolk General Hospital

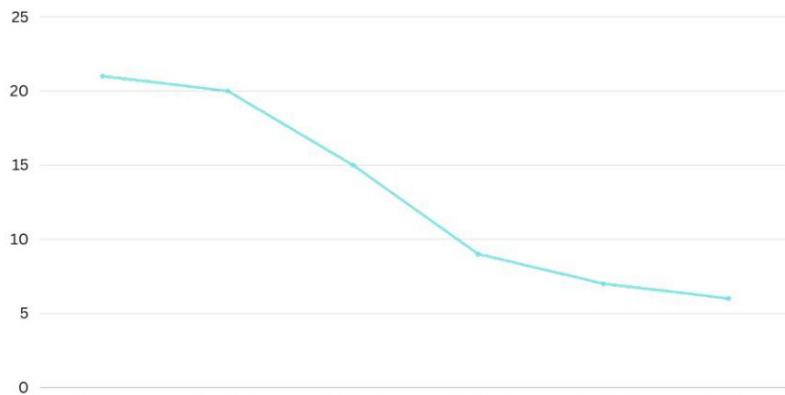


Figure 4 : Mortalité hospitalière due à la septicémie à l'hôpital Sentara Norfolk General après la mise en place du protocole HAT

À partir des données de Medicare, cette étude analyse la mortalité liée à la septicémie signalée au SNGH avant et après la mise en place du protocole. Il convient de noter que la prise en charge des patients atteints de septicémie au SNGH était assurée par le service des soins intensifs avant leur admission.

Le graphique ci-dessous (figure 5) a été établi à partir des données de 166 patients en choc septique traités selon le protocole HAT. La mortalité attendue (barres orange) est calculée à l'aide d'un outil de score hautement validé (APACHE) basé sur de nombreuses variables physiologiques. Le rapport entre la mortalité observée (barres bleues) et la mortalité attendue (rapport O/E) augmente avec le délai d'initiation du traitement. (11)

### Treatment must be started within 10-12 hours of hospital admission; best within 6 hours

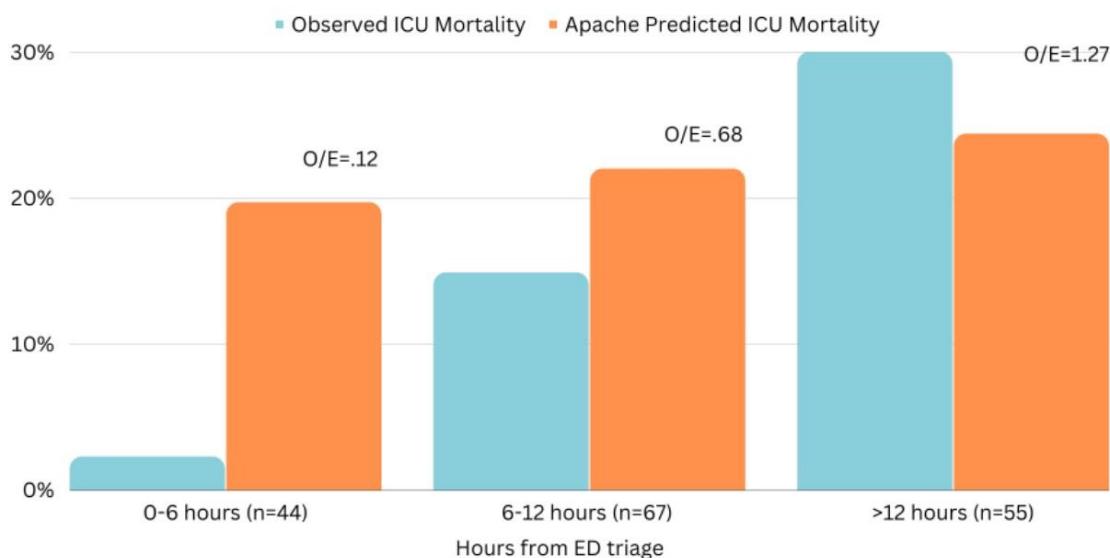


Figure 5 : La septicémie est une maladie urgente. (Source : Long et al. ; Critical Care and Shock. 2020 ; 23.)

Traitements ambulatoires : protocole MCAZ+

(Mélatonine, vitamine C, antibiotiques, zinc et autres compléments)

Mélatonine : 10 mg le soir.

Acide ascorbique (vitamine C) : 1 g par voie orale toutes les 2 à 4 heures (6 fois par jour) pendant 2 semaines. Bien s'hydrater.

La prudence est de mise chez les patients présentant des antécédents de calculs rénaux. L'administration de vitamine C par voie intraveineuse à une dose de 1,5 à 3 g toutes les 6 à 12 heures (dose optimale) ou de 12 à 15 g par jour peut être envisagée lorsque cela est possible. L'accès à des perfusions intraveineuses à domicile est possible auprès de certaines entreprises privées spécialisées ou dans des cabinets de praticiens de différentes disciplines.

Antibiotiques : Un traitement antibiotique empirique, ciblé sur l'infection suspectée, doit être instauré dès que possible, à une posologie adaptée à l'antibiotique spécifique choisi.

Zinc : 75 à 100 mg par jour pendant une durée maximale de 2 semaines. Les suppléments de zinc se présentent sous différentes formes, notamment le sulfate de zinc, le citrate de zinc, le gluconate de zinc et l'oxyde de zinc.

Quercétine : 500 mg deux fois par jour pendant 2 semaines.

Curcumine/Nano-curcumine : 500 mg deux fois par jour.

Prébiotiques et probiotiques : La prise quotidienne de probiotiques à base de bifidobactéries (par exemple, Daily Body Restore) associée à des prébiotiques (par exemple, XOS Prebiotic, Bio Nutrition Pre-Biotic) est recommandée pour normaliser le microbiome. Les probiotiques suggérés comprennent Megasporebiotic (Microbiome labs), TrueBifidoPro (US Enzymes) et Yourgutplus+, ainsi que des fibres solubles et insolubles (glucomannane).

## Mécanismes d'action

### La mélatonine

possède des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, immunomodulatrices et métaboliques qui jouent probablement un rôle important dans l'atténuation des infections. (12-16)

Certains patients présentent une intolérance à la mélatonine et font des rêves très perturbants et intenses. Chez ces patients, il est préférable de commencer par un comprimé à libération prolongée de 1 à 2 mg et d'augmenter progressivement la dose en fonction de la tolérance. La mélatonine subit un important métabolisme de premier passage hépatique, avec des variations individuelles marquées ; ceci explique la grande variabilité des posologies. Les préparations à libération prolongée sont à privilégier, car elles minimisent le risque de cauchemars.

### Hydrocortisone

Plusieurs études ont démontré les bienfaits des corticostéroïdes lorsqu'ils sont intégrés à la prise en charge générale du choc septique, améliorant ainsi les résultats cliniques tels que le délai de résolution du choc et le nombre de jours sans ventilation mécanique. (17-20)

Le bien-fondé de l'inclusion de l'hydrocortisone dans cette approche thérapeutique repose sur les synergies potentielles entre l'acide ascorbique et l'hydrocortisone. La liaison des glucocorticoïdes à leurs récepteurs est inhibée par les molécules oxydantes. Il a été démontré que l'acide ascorbique restaure la fonction des récepteurs des glucocorticoïdes. (21)

### Vitamine C

L'acide ascorbique (vitamine C) est une vitamine hydrosoluble essentielle à de nombreux processus physiologiques. Puissant antioxydant, il neutralise les radicaux libres et limite l'oxydation des protéines mitochondrielles, des enzymes, des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Ses propriétés antioxydantes améliorent également les fonctions micro- et macrovasculaires et favorisent la cicatrisation.

La vitamine C est également bénéfique pour le système immunitaire : elle réduit les médiateurs de l'inflammation, régule la fonction des macrophages, favorise la prolifération des lymphocytes, augmente l'action bactéricide des neutrophiles et améliore...

La chimiotaxie, la stimulation de la production d'interféron et la diminution des cellules T régulatrices (Tregs). (22)

La méta-analyse ci-dessous de Muhammed et al (Tableau 2) démontre que la vitamine C réduit significativement le risque de décès chez les patients atteints de septicémie.

*Article*

# The Role and Efficacy of Vitamin C in Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis

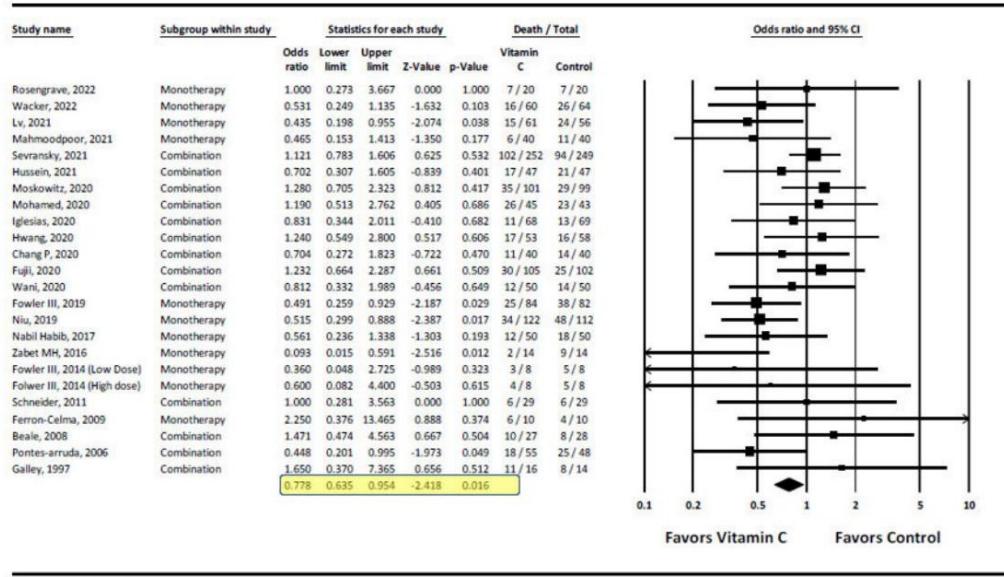


Tableau 2 : Méta-analyse du rôle de la vitamine C dans le traitement de la septicémie

Muhammed M, et al. *Adv Resp Med* 2022;90:281

## Thiamine

La thiamine (également connue sous le nom de vitamine B1) est une vitamine hydrosoluble essentielle aux processus métaboliques des cellules. Les patients gravement malades présentent souvent une carence en thiamine, et cette carence peut être associée à un risque accru de mortalité. L'administration de thiamine pendant une maladie grave peut améliorer la fonction des organes. (23)

Le béribéri, une maladie causée par une carence en thiamine, affecte le système cardiovasculaire ou le système nerveux central et présente plusieurs similitudes avec la septicémie, notamment une vasodilatation périphérique, un dysfonctionnement cardiaque et des niveaux élevés de lactate. (24)

## Le

zinc est le deuxième minéral le plus abondant dans l'organisme après le fer et joue un rôle crucial dans le fonctionnement du système immunitaire. L'organisme étant incapable de le stocker, un apport supplémentaire est nécessaire. Le zinc contribue non seulement au bon fonctionnement du système immunitaire, mais favorise également la croissance cellulaire et la réparation des tissus, facilitant ainsi la cicatrisation. Il est par ailleurs essentiel à la synthèse des protéines, qui participent elles-mêmes à la croissance et à la réparation des tissus.

## La quercétine

est un composé phytochimique (flavonoïde) d'origine végétale doté de propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antivirales, anticoagulantes et immunomodulatrices à large spectre. De plus, la quercétine est un ionophore de zinc, ce qui signifie qu'elle transporte les particules de zinc à travers la barrière de la paroi cellulaire jusqu'au centre de la cellule, où le zinc exerce son effet le plus important sur le système immunitaire.

La principale limitation de la quercétine en supplément est sa faible solubilité et sa faible absorption orale. (25) Une formulation à base de lécithine (Quercetin Phytosome®, Life Extension Bio-Quercetin) et une formulation de nanoparticules ont montré une biodisponibilité nettement améliorée.

### **Curcumine/Nano-curcumine**

La curcumine, principe actif du curcuma, possède des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. La curcumine est peu soluble dans l'eau et mal absorbée par l'organisme ; c'est pourquoi elle est traditionnellement consommée avec du lait entier et du poivre noir, ce qui favorise son absorption. Les préparations de nano-curcumine ou les formulations conçues pour améliorer l'absorption sont recommandées. En raison du risque, rare, d'atteinte hépatique (hépatite), un traitement prolongé (plus de 14 jours) est déconseillé.

## Références

1. Personnel de la Mayo Clinic. Sepsis - Symptômes et causes. 2023.
2. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies. Qu'est-ce que la septicémie ? ; 2022.
3. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies. Le cancer me met-il à risque de septicémie ? ; 2022.
4. Alliance contre la septicémie. Notions de base sur la septicémie - Symptômes. 2021.
5. Marik PE, Stephenson E. Capacité de la procalcitonine, du lactate, du nombre de globules blancs et du rapport neutrophiles/lymphocytes à prédire une infection sanguine. Analyse d'une vaste base de données. *J Crit Care*. 2020;60:135-9.
6. Marik PE. La procalcitonine est un biomarqueur essentiel pour le traitement par hydrocortisone, acide ascorbique et thiamine (HAT) chez les patients atteints de sepsis. *Critical Care*. 2019;23(1).
7. Marik PE. Vitamine C : une « hormone du stress » essentielle lors d'une septicémie. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(S1):S84-S8.
8. Neviere R. Syndromes septiques chez l'adulte : épidémiologie, définitions, présentation clinique, diagnostic et pronostic. Dans : Post TW, éd. UpToDate. Waltham, MA : UpToDate ; 2023.
9. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortalité liée à la septicémie et au choc septique en Europe, en Amérique du Nord et en Australie entre 2009 et 2019 - résultats d'une revue systématique et d'une méta-analyse. *Crit Care*. 2020;24(1):239.
10. La septicémie a-t-elle trouvé son maître ? EVMS Magazine. 2016-2017 (Numéro 9.4).
11. Long MT, Frommelt MA, Ries MP, Murray M, Osman F, Krause BM, et al. Traitement précoce par hydrocortisone, ascorbate et thiamine du choc septique sévère. *Critical Care and Shock*. 2020;23:23-34.
12. Molina-Carballo A, Palacios-López R, Jerez-Calero A, Augustín-Morales MC, Agil A, Muñoz-Hoyos A et al. Effet protecteur de l'administration de mélatonine contre l'infection par le SRAS-CoV-2 : une revue systématique. Problèmes actuels en biologie moléculaire. 2021;44(1):31-45.
13. Hasan ZT, Atrakji D, Mehuaiden DAK. Effet de la mélatonine sur la thrombose, la septicémie et le taux de mortalité chez les patients atteints de COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2022;114:79-84.
14. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Liu C, Manucha W, Abreu-Gonzalez P et al. Plasticité du métabolisme du glucose dans les cellules immunitaires activées : avantages pour l'inhibition de la mélatonine de la maladie COVID-19. Recherche sur la mélatonine. 2020;3(3):362-79.
15. Reiter RJ, Sharma R, Castillo R, Marik PE, Rodriguez AD, Cardinali DP et al. Coronavirus-19, glycolyse des monocytes/macrophages et inhibition par la mélatonine *Journal of SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease*. 2021 ;2(1).
16. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. La mélatonine dans le traitement de la septicémie : justification scientifique. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S54-S65.
17. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R et al. Thérapie glucocorticoïde complémentaire chez les patients présentant un choc septique. *N Engl J Med*. 2018;378(9):797-808.
18. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effet du traitement par de faibles doses d'hydrocortisone et de fludrocortisone sur la mortalité chez les patients en choc septique. *JAMA*. 2002;288(7):862-71.
19. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone chez l'adulte atteint de choc septique. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809-18.
20. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Traitement par hydrocortisone des patients en choc septique. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
21. Okamoto K, Tanaka H, Makino Y, Makino I. Restauration de la fonction du récepteur des glucocorticoïdes par le composé phosphodiester des vitamines C et E, EPC-K1 (sel de potassium du phosphate d'hydrogène de l'acide L-ascorbique 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécy)-2H-1-benzopyran-6-yle]), via un mécanisme redox-dépendant. *Biochem Pharmacol*. 1998;56(1):79-86.

22. Marik PE. Hydrocortisone, acide ascorbique et thiamine (thérapie HAT) pour le traitement de la septicémie. Focus sur l'acide ascorbique. *Nutrients*. 2018;10(11).
23. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, Barbash I, Chase M, Joyce N, et al. Carence en thiamine chez les patients gravement malades atteints de sepsis. *J Crit Care*. 2010;25(4):576-81.
24. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. N'oubliez pas de donner de la thiamine à votre patient en choc septique ! *Journal des maladies thoraciques*. 2016;8(6):1062-6.
25. Rich GT. Vers une compréhension de la faible biodisponibilité de la quercétine : une étude de son interaction avec les lipides intestinaux. *Nutrients*. 2017;9(2).