

## Coagulopathie et sepsis

Dr Charlotte POUSSARDIN<sup>1</sup>, Pr Ferhat MEZIANI<sup>1,2</sup>, Dr Julie HELMS<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>*Université de Strasbourg (UNISTRA), Faculté de Médecine ; Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Service de réanimation, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France*

<sup>2</sup>*INSERM (French National Institute of Health and Medical Research), UMR 1260, Regenerative Nanomedicine (RNM), FMTS, Strasbourg, France*

<sup>3</sup>*ImmunoRhumatologie Moléculaire, INSERM UMR\_S1109, LabEx TRANSPLANTEX, Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hématologie, Faculté de Médecine, Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) OMICARE, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France.*

Auteur correspondant : Dr Julie HELMS  
Email : [julie.helms@chru-strasbourg.fr](mailto:julie.helms@chru-strasbourg.fr)

Absence de conflits d'intérêts.

### Points Essentiels

- L'activation de la coagulation au cours du sepsis participe à la défense de l'hôte contre le pathogène.
- Lorsque les mécanismes régulateurs sont dépassés, une activation excessive de la coagulation peut aboutir à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- La coagulopathie septique aboutit à la formation de microthrombi multiples, responsables d'un défaut de perfusion viscérale avec défaillance multiviscérale et surmortalité.
- L'anticoagulation des patients septiques avec CIVD est probablement bénéfique.

## **Introduction**

Le choc septique constitue une des formes les plus sévères de la réponse de l'hôte à une infection, marqué par une défaillance multi-organes et une mortalité élevée. Cependant, l'éradication du pathogène par les antibiotiques ne permet pas la résolution du sepsis et de nombreux patients décèdent malgré une prise en charge optimale. Ainsi, Lewis Thomas a suggéré que c'est la réponse de l'hôte qui est responsable de la pathologie, et non le germe [1].

La réponse de l'hôte passe par la mise en jeu de nombreux mécanismes de défense et par une intense activation cellulaire, notamment plaquettaire, leucocytaire et endothéliale. Le phénotype de l'endothélium vasculaire est ainsi altéré, prenant un caractère pro-adhésif et prothrombotique [2,3]. L'activation excessive de la coagulation avec faillite des systèmes régulateurs peut prendre la forme d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), qui se traduit sur le plan biologique par une thrombopénie, une consommation des facteurs et l'augmentation des D-dimères. La survenue d'une CIVD dans un choc septique est précurseur de syndrome de défaillance multiviscérale et constitue un marqueur prédictif de sévérité et de mortalité [4-6].

Dans cette mise au point, nous aborderons successivement la physiopathologie de la coagulopathie septique, puis les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la CIVD.

## **Physiopathologie de la coagulopathie septique : caractéristiques et conséquences**

Au cours des infections graves, comme le choc septique, l'activation de la coagulation devient systémique et pathologique, car excessive et dérégulée, et s'associe à une inhibition de la fibrinolyse réactionnelle [6]. L'état procoagulant est lié à une activation cellulaire intense *via* l'induction de cytokines pro-inflammatoires et des modifications phénotypiques de l'endothélium vasculaire [3]. Au cours du choc septique, les cytokines pro-inflammatoires induisent en effet la transcription et l'expression du facteur tissulaire, à la surface des cellules endothéliales et des monocytes, ce qui va initier la cascade de la coagulation, aboutissant à une génération excessive de thrombine. La thrombine, liée au fibrinogène, convertit celui-ci en monomères de fibrine, secondairement assemblés en un réseau de fibrine insoluble [7]. En outre, les polyphosphates bactériens de longue taille favorisent l'activation de la phase « contact » de la coagulation et l'inhibition de la fibrinolyse [8].

La fibrinolyse est caractérisée par l'activation du plasminogène lié à la fibrine en plasmine par

l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) ou, dans une moindre mesure, par l'urokinase (u-PA). La fibrine est ensuite clivée par la plasmine, libérant les produits de dégradation de la fibrine (PDF), dont les D-dimères spécifiques de la dégradation de la fibrine stabilisée [9]. La génération de plasmine est principalement contrôlée par l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI-1), mais également par l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI) en présence de thrombomoduline [10]. L'excès de thrombine et/ou le défaut de polymérisation des monomères de fibrine est responsable de la CIVD [11]. En effet, la CIVD se traduit par une fibrinolyse retardée par l'augmentation de PAI-1 secrété par les cellules endothéliales et les plaquettes activées (avec diminution du t-PA) et par l'activation du TAFI [12].

Plus le sepsis devient grave, plus les systèmes de régulation négative perdent leur efficacité. Les concentrations plasmatiques des anticoagulants naturels (protéine C, protéine S, thrombomoduline et antithrombine) sont diminuées dès les stades précoces des infections graves : la fibrinolyse est particulièrement touchée et le TFPI, qui limite l'activation de la coagulation en interagissant avec le facteur X et la protéine S, est moins actif. L'inhibition de l'activation de la fibrinolyse par PAI-1 signe la dysfonction d'organes et a une valeur prédictive de mortalité dans le sepsis et la CIVD [4].

Le rôle de la coagulation dans le sepsis ne se limite pas à la formation de microthrombi. La mise en jeu de l'immunité et l'activation de la coagulation sont étroitement liées et regroupées sous le terme d'immunothrombose [13]. Il s'agit d'une réponse immunitaire innée intravasculaire à l'origine de la génération de thrombine et de la formation de thrombi, notamment dans les micro-vaisseaux. L'immunothrombose permettrait ainsi la reconnaissance des pathogènes, leur endiguement, puis leur destruction grâce à l'activation de la coagulation et au recrutement des cellules immunitaires [14]. La coagulopathie septique, susceptible de survenir au cours d'infections graves comme le choc septique, emprunte les mêmes voies d'activation, mais elle est alors excessive et dérégulée. La réponse initialement protectrice se transforme alors en un processus délétère alliant hyper-coagulation et un état hyper-inflammatoire [15], pouvant aboutir *in fine* à la CIVD.

## **Diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée**

Le diagnostic de CIVD repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques et implique qu'il y ait une pathologie sous-jacente compatible avec sa survenue, comme par exemple le sepsis. La CIVD est caractérisée par des manifestations cliniques hétérogènes. On distingue deux phases, qui peuvent coexister [16,17] : une phase thrombotique et une phase hémorragique.

- La première phase, thrombotique, de la CIVD est caractérisée par des microthromboses disséminées qui se manifesteront notamment par des lésions cutanées purpuriques pouvant évoluer vers l'ischémie et la nécrose, mais également des dysfonctions d'organes en rapport avec les microthrombi entraînant un défaut de perfusion viscérale.
- La phase hémorragique peut associer pétéchies, bulles hémorragiques, saignements en nappe, hématurie ou méléna. Ces saignements sont secondaires à la consommation des facteurs de coagulation et du fibrinogène, ainsi qu'à la thrombopénie. Ils sont rares et débutent au niveau des points de ponction ou des muqueuses.

Il n'y a pas de « gold standard » biologique pour définir la CIVD. Des scores diagnostiques ont été établis notamment par la société internationale d'hémostase et thrombose (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) en 2001 « overt » [18] et la société de médecine intensive japonaise (Japanese Association for Acute Medicine, JAAM) en 2006 [19], permettant de poser le diagnostic de CIVD si le nombre de points obtenus est respectivement supérieur ou égal à 5 pour le score de l'ISTH et 4 pour les scores JAAM (tableau 1). Le score JAAM a été redéfini en 2016, pour s'adapter à la nouvelle définition du choc septique [20].

Paramètres	ISTH	JAAM 2006	JAAM-DIC
	-	<b>SIRS</b> [0] < 3 [1] ≥ 3	<b>ATIII</b> [0] > 70% [1] < 70%
<b>Plaquettes (G/L)</b>	[0] > 100 [1] 50-99 [2] < 50	[0] > 120 [1] 80-119 ou -30% [3] < 80 ou -50%	[0] > 120 [1] 80-119 ou -30% [3] < 80 ou -50%
<b>Taux de prothrombine (%)</b>	[0] > 64 [1] 35-64 [2] < 35	[0] > 64 [1] < 64	[0] > 64 [1] < 64
<b>Fibrinogène (g/L)</b>	[0] > 1,0 [1] < 1,0	-	-
<b>D-dimères (µg/mL)</b>	[0] < 0,5 [2] 0,5-4,0 [3] > 4,0	[0] < 5,0 [1] 5,0-15,0 [3] > 15,0	[0] < 5,0 [1] 5,0-15,0 [3] > 15,0
<b>Diagnostic de CIVD</b>	<b>Score ≥ 5/8</b>	<b>Score ≥ 4/8</b>	<b>Score ≥ 4/8</b>

Tableau 1 : Scores diagnostiques de la coagulation intravasculaire disséminée [18-20].

*DIC* : disseminated intravascular coagulation, *ISTH* : International Society on Thrombosis and Haemostasis, *JAAM* : Japanese Association for Acute Medicine, *SIRS* : systemic inflammatory response syndrome, syndrome inflammatoire de réponse systémique

L'identification précoce de la CIVD est essentielle, puisqu'elle constitue un marqueur de sévérité à elle seule. Cependant, les scores actuels ne permettent pas de détecter les stades précoces de la CIVD, parfois appelés « pré-CIVD », ni de stratifier les patients en fonction de la phase thrombotique ou hémorragique de la CIVD [16]. Dans ce contexte, nous avons montré que les microvésicules procoagulantes endothéliales et leucocytaires, témoignant d'une activation cellulaire endothéliale et leucocytaire, sont augmentées précocement au cours de la CIVD du choc septique, avant même que les scores diagnostiques ne se positivent [21,22]. L'association de ces biomarqueurs à des paramètres d'hémostase standard (TP, plaquettes) permet de prédire l'absence de développement d'une CIVD au moment de l'admission d'un patient pour choc septique avec une valeur prédictive négative de 93% [22].

Enfin, nous avons mis en évidence que l'émission de pièges extracellulaires émis par les neutrophiles activés (NETs – *neutrophil extracellular traps*), appelée NETose, est étroitement corrélée au développement de la CIVD [23]. Dans ce contexte, la fluorescence des neutrophiles, qui reflète le degré de condensation des acides nucléiques, constituerait un marqueur diagnostique précoce de la CIVD au cours du choc septique détectable en routine par cytométrie en flux [23]. Ces travaux récemment publiés soulignent donc la dimension cellulaire de la coagulopathie septique et ouvrent des perspectives diagnostiques, voire thérapeutiques.

### **Traitements et perspectives thérapeutiques**

Dans le concept d'immunothrombose, l'activation de la coagulation doit être appréhendée comme un mécanisme de défense immunitaire inné essentiel. L'hémostase constitue en effet une première ligne de défense non spécifique de l'hôte et une activation régulée de la production d'une faible quantité de thrombine pourrait s'avérer bénéfique pour la défense de l'hôte contre le pathogène. Ce mécanisme de défense ne devient délétère que s'il est dérégulé, aboutissant à la coagulopathie septique et in fine à la CIVD.

La coagulation constitue donc une cible thérapeutique potentielle dans le sepsis et le choc septique. Certains traitements anticoagulants pourraient améliorer la coagulopathie septique. Dans ce contexte, de nombreux travaux expérimentaux et essais cliniques ont cherché à prévenir ou contrer l'activation excessive de la coagulation [24]. Au cours du choc septique, les patients présentent au minimum un risque élevé de thrombose, justifiant l'instauration d'une anticoagulation préventive chez la plupart d'entre eux. Par ailleurs, de nombreuses données expérimentales démontrent le rôle délétère de la génération de thrombine à travers les effets bénéfiques des inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C et inhibiteur du facteur tissulaire - TFPI) sur la survie d'animaux endotoxiques [25,26].

Cependant, si une anticoagulation pourrait se révéler utile, le type d'anticoagulant et sa dose ne sont pas établis. Parmi les anticoagulants disponibles, l'héparine active l'antithrombine, conduisant à l'inactivation de la thrombine, du facteur Xa et de certaines protéases. Dans une méta-analyse, Wang et al. ont rapporté une diminution de la mortalité chez les patients septiques traités par héparine [27]. Cependant, le rôle exact de l'héparine *in vivo* n'est pas clair.

Sa demi-vie courte et la disponibilité d'antagonistes de l'héparine la rendent maniable. Elle pourrait donc être considérée comme le médicament anticoagulant du sepsis.

Concernant les autres thérapeutiques anticoagulantes, l'antithrombine n'améliore pas la survie des patients dans des études de phase II et augmente de risque de complications hémorragiques graves [28,29]. La thrombomoduline agit sur la conversion de la protéine C catalysée par la thrombine en protéine C activée, qui a des effets anticoagulants et cytoprotecteurs potentiels [30]. Dans les différents essais, le risque de complications hémorragiques est faible malgré les troubles majeurs de la coagulation. Enfin, la protéine C activée a été retirée du marché devant l'absence de bénéfice sur la survie des patients septiques et le risque hémorragique accru [31]. Dans ce contexte, la dernière *Surviving Sepsis Campaign* suggère de ne pas utiliser d'antithrombine, mais n'émet pas de recommandation quant à l'utilisation d'héparine et de thrombomoduline [32].

L'absence de stratification des patients pour l'administration d'un traitement anticoagulant est responsable d'une partie des échecs des grands essais cliniques. Dans certaines analyses post-hoc d'essais cliniques randomisés, les patients les moins graves (mortalité prédite < 25%, score APACHE II < 25 ou SAPS 2 < 40) ne bénéficient pas d'un traitement par antithrombine, protéine C activée ou thrombomoduline [33]. Malgré les différents scores disponibles [20], notamment le score JAAM-DIC, le diagnostic de CIVD reste difficile à poser. Ensuite, seuls quelques essais ont jusqu'ici attribué des traitements anticoagulants au sous-groupe de patients septiques présentant une coagulopathie, comme par exemple l'essai ART 123 dont les résultats seront bientôt connus [34]. De plus, les traitements anticoagulants perturbent un équilibre précaire entre l'agent pathogène et la réponse adaptative de l'hôte. Alors que l'activation de la coagulation adaptative est essentielle et fait partie des mécanismes de défense de l'hôte, son activation dérégulée et excessive est délétère [23,35]. Les patients septiques doivent donc être stratifiés pour l'attribution du traitement anticoagulant, selon que l'état d'activation de la coagulation est jugé délétère (excessif) ou bénéfique (contrôlé).

En conclusion, si plusieurs essais cliniques ont montré un bénéfice de l'anticoagulation au cours de la CIVD du choc septique, l'anticoagulant idéal, la dose et le bon moment pour introduire l'anticoagulation n'ont pas encore été déterminés. Tous les anticoagulants n'ont pas

les mêmes propriétés, certains d'entre eux ont également des effets cytoprotecteurs. Tous les patients septiques ne bénéficieront pas de l'anticoagulation, et qu'il faut donc stratifier les patients en fonction de la présence d'une CIVD ou non, à l'aide des scores clinico-biologiques disponibles, voire à terme à l'aide de nouveaux biomarqueurs reflétant l'activation endothéliale et leucocytaire au cours de la CIVD du choc septique. Les microvésicules endothéliales et leucocytaires témoignant de l'activation endothéliale et leucocytaire et la fluorescence des neutrophiles pourraient permettre un diagnostic précoce de CIVD au cours du choc septique.



## Références :

- [1] Thomas L. Germs. *N Engl J Med* 1972;287:553-5.
- [2] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
- [3] Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:150-60.
- [4] Hartemink KJ, Hack CE, Groeneveld AB. Relation between coagulation/fibrinolysis and lactate in the course of human septic shock. *J Clin Pathol* 2010;63:1021-6.
- [5] Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Critical care* 2003;7:130-8.
- [6] Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? *Critical care medicine* 2012;40:2704-8.
- [7] Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood* 2005;106:2605-12.
- [8] Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Annals of intensive care* 2017;7:117.
- [9] Angles-Cano E. Overview on fibrinolysis: plasminogen activation pathways on fibrin and cell surfaces. *Chem Phys Lipids* 1994;67-68:353-62.
- [10] Morser J, Gabazza EC, Myles T, Leung LL. What has been learnt from the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-deficient mouse? *J Thromb Haemost* 2010;8:868-76.
- [11] van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost* 2014;112.
- [12] Zeerleder S, Schroeder V, Hack CE, Kohler HP, Willemin WA. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. *Thromb Res* 2006;118:205-12.
- [13] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34-45.
- [14] Pfeiler S, Massberg S, Engelmann B. Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thromb Res* 2014;133 Suppl 1:S35-7.
- [15] Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie* 2010;30:10-2, 4-6.
- [16] Gando S, Meziani F, Levi M. What's new in the diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation? *Intensive care medicine* 2016.
- [17] Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *International journal of laboratory hematology* 2018;40 Suppl 1:15-20.
- [18] Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
- [19] Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S, Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation Study G. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Critical care medicine* 2006;34:625-31.
- [20] Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM)

- disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Critical care* 2016;20:287.
- [21] Delabranche X, Boisrame-Helms J, Asfar P, Berger A, Mootien Y, Lavigne T, Grunebaum L, Lanza F, Gachet C, Freyssinet JM, Toti F, Meziani F. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. *Intensive care medicine* 2013;39:1695-703.
- [22] Delabranche X, Quenot JP, Lavigne T, Mercier E, Francois B, Severac F, Grunebaum L, Mehdi M, Zobairi F, Toti F, Meziani F, Boisrame-Helms J, on behalf to the Clinical Research in Intensive C, Sepsis N. Early Detection of Disseminated Intravascular Coagulation During Septic Shock: A Multicenter Prospective Study. *Critical care medicine* 2016;44:e930-9.
- [23] Delabranche X, Stiel L, Severac F, Galois AC, Mauvieux L, Zobairi F, Lavigne T, Toti F, Angles-Cano E, Meziani F, Boisrame-Helms J. Evidence of Netosis in Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Shock* 2017;47:313-7.
- [24] Levi M. Recombinant soluble thrombomodulin: coagulation takes another chance to reduce sepsis mortality. *J Thromb Haemost* 2015;13:505-7.
- [25] Fourrier F, Jourdain M, Tournois A, Caron C, Goudemand J, Chopin C. Coagulation inhibitor substitution during sepsis. *Intensive care medicine* 1995;21 Suppl 2:S264-8.
- [26] Giebler R, Schmidt U, Koch S, Peters J, Scherer R. Combined antithrombin III and C1-esterase inhibitor treatment decreases intravascular fibrin deposition and attenuates cardiorespiratory impairment in rabbits exposed to *Escherichia coli* endotoxin. *Critical care medicine* 1999;27:597-604.
- [27] Wang C, Chi C, Guo L, Wang X, Guo L, Sun J, Sun B, Liu S, Chang X, Li E. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical care* 2014;18:563.
- [28] Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Moller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care medicine* 2016;42:505-20.
- [29] Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM, KyberSept Trial Study G. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;286:1869-78.
- [30] Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, Yuhara H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:508-19.
- [31] Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Charpentier J, Utterback BG, Vincent JL, Recombinant Human Activated Protein C WEiSSG. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive care medicine* 2003;29:894-903.
- [32] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri

- M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine* 2017;43:304-77.
- [33] Umemura Y, Yamakawa K. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials: reply. *J Thromb Haemost* 2016.
- [34] Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pacht J, Aikawa N, Hoste E, Levy H, Hirman J, Levi M, Daga M, Kutsogiannis DJ, Crowther M, Bernard GR, Devriendt J, Puigserver JV, Blanzaco DU, Esmon CT, Parrillo JE, Guzzi L, Henderson SJ, Pothirat C, Mehta P, Fareed J, Talwar D, Tsuruta K, Gorelick KJ, Osawa Y, Kaul I. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Critical care medicine* 2013;41:2069-79.
- [35] Stiel L, Meziani F, Helms J. Neutrophil activation during septic shock. *Shock* 2017.