



**HAL**  
open science

# Développement d'une nouvelle technique séquentielle d'optimisation proximale des angioplasties de bifurcations coronaires avec implantation d'un seul stent nommée rePOT : concept, validations expérimentales et cliniques

François Derimay

## ► To cite this version:

François Derimay. Développement d'une nouvelle technique séquentielle d'optimisation proximale des angioplasties de bifurcations coronaires avec implantation d'un seul stent nommée rePOT : concept, validations expérimentales et cliniques. Biomécanique [physics.med-ph]. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1004 . tel-02136218

**HAL Id: tel-02136218**

**<https://theses.hal.science/tel-02136218>**

Submitted on 21 May 2019

**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.

N° d'ordre NNT : xxx



**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**  
opérée au sein de  
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**École Doctorale** N° accréditation  
**École Doctoral Interdisciplinaire Sciences-Santé**

**Spécialité de doctorat** : Biomécanique et Bio-ingénierie  
**Discipline** : Département biologie, médecine et santé

Soutenue publiquement le 24/01/2019, par :

**François DERIMAY**

---

***Développement d'une nouvelle technique séquentielle d'optimisation proximale des angioplasties de bifurcations coronaires avec implantation d'un seul stent nommée rePOT.  
Concept, validations expérimentales et cliniques.***

---

Devant le jury composé de :

Rapporteur : Pr GILARD Martine, MD, PhD Université de Bretagne occidentale

Examinateur : Pr GUERIN Patrice, MD, PhD Université de Nantes

Rapporteur : Pr GUTIERREZ-CHICO Juan Luis

Examinatrice : Pr PICART Catherine, PhD, Université Joseph Fourier, de Grenoble

Directeur de thèse : Pr FINET Gérard, MD, PhD, Université Claude Bernard Lyon I

Examinateur : Pr RIOUFOL Gilles, MD, PhD, Université Claude Bernard Lyon I

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## **Président de l'Université**

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

**M. le Professeur Frédéric FLEURY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

Mme Dominique MARCHAND

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur G. RODE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. X. PERROT

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

## REMERCIEMENTS

### **Au Professeur Martine GILARD**

Je vous remercie d'avoir accepté le rôle de rapporteur et de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse malgré vos multiples fonctions. Votre implication, il y a 10 ans, dans les premiers travaux dédiés à l'analyse de la géométrie fractale des bifurcations rendait votre présence indispensable.

### **Au Professeur Juan-Luis GUTIERREZ-CHICO**

Je te suis reconnaissant d'avoir accepté de participer à cette soutenance de thèse en français ! Au-delà de l'aspect scientifique, la bifurcation coronaire peut aussi offrir de belles rencontres. Je me réjouis de nos prochaines collaborations à venir.

### **Au Professeur Catherine PICART**

Merci d'apporter, par votre expertise dans le domaine des biomatériaux, un regard plus fondamental à ce travail.

### **Au Professeur Patrice GUERIN**

Vous nous avez laissé accéder à votre plateau technique, nous permettant ainsi de réaliser des analyses complémentaires indispensables. Merci encore de votre aide.

### **Au Professeur Gérard FINET**

Merci de votre soutien constant. Au-delà d'avoir encadré cette thèse, vous m'avez accompagné tout au long de ce cheminement dans le monde « merveilleux » de la bifurcation coronaire, plus complexe qu'il n'y paraît. Votre capacité à vulgariser ou contextualiser des concepts de prime abord parfois abstraits m'ont été d'une grande aide. Votre esprit de synthèse est un modèle pour moi aussi bien en recherche qu'en clinique. C'est de celui-ci qu'est né le concept du rePOT. C'est grâce à vous que mes collègues japonais me surnommaient : « the rePOT guy ».

### **Au Professeur Gilles RIOUFOL**

Gilles tu me fais l'honneur de juger cette thèse à laquelle tu as grandement contribué aussi bien dans l'élaboration même du concept du rePOT que dans sa démonstration. Je me fais une joie de poursuivre ma formation à tes côtés. Merci de ta confiance.

Camille, tu es plus que mes « Becherel » et « Google translate » personnels (bien que cela puisse m'être très utile). MERCI pour ton soutien continu et la compréhension dont tu sais faire preuve pour mon travail « extra scolaires ».

Merci à mes parents, Philippe, Marion, promis cette fois ci c'est la dernière !

Merci à tous mes collègues de l'hôpital cardiologique et plus particulièrement à l'équipe médicale et paramédicale de la fédération...

---

***Développement d'une nouvelle technique séquentielle d'optimisation proximale des angioplasties de bifurcations coronaires avec implantation d'un seul stent nommée rePOT  
Concept, validations expérimentales et cliniques.***

---

**Résumé :**

La bifurcation coronaire est un site privilégié d'athérosclérose. Jusqu'alors aucune des techniques de stenting provisionnel percutanées avec juxtaposition de ballons n'a démontré de bénéfice clinique. Ces échecs peuvent être expliqués par le non-respect de la géométrie fractale des bifurcations qui pourtant doit toujours guider la revascularisation (correction de la malapposition et optimisation de l'ostium de la branche collatérale).

Fort de ce constat, nous avons imaginé une nouvelle technique séquentielle et simple, en 3 temps, le rePOT, associant Proximal Optimizing Technique (POT) initial, ouverture de la branche collatérale et POT final. Son évaluation s'est voulue progressive en 4 étapes : 1) concept, 2) preuve expérimentale de concept, 3) confirmation des bénéfices mécaniques *in vivo*, et 4) validation clinique.

Dans ce travail nous avons donc d'abord expérimentalement démontré la supériorité du résultat mécanique final du rePOT par rapport aux techniques non séquentielles de provisional stenting (manuscrit # 1). Ainsi, le rePOT effondre la malapposition globale du stent, conserve la circularité proximale physiologique et optimise l'obstruction ostiale résiduelle de la branche accessoire. Ces excellents résultats sont confirmés indépendamment du design ou de la composition des stents (manuscrits # 2, 4). Nous avons par ailleurs démontré l'importance de chacune des 3 étapes du rePOT: POT initial (manuscrit # 1), ouverture de SB et POT final (manuscrit # 3). Enfin, fort de ces démonstrations expérimentales, nous avons confirmé *in vivo* avec mesures OCT itératives à la fois les excellents résultats expérimentaux et la bonne évolution clinique à moyen terme (manuscrit # 5).

Ce travail démontre donc étape par étape, de l'expérimentale à la clinique, l'ensemble des bénéfices de cette nouvelle technique séquentielle de stenting provisionnel "rePOT", devenue une référence en Europe dans la revascularisation percutanée des bifurcations coronaires.

**Mots clef :** bifurcation coronaire, provisional stenting, cardiologie interventionnelle, stent, angioplastie coronaire.

---

**Development of a new sequential technique of proximal optimization for the coronary bifurcations angioplasty with implantation of only one stent named rePOT.**  
*Concept, experimental and clinical validations.*

---

**Abstract:**

Coronary bifurcations are a preferential location for atherosclerosis development. Until now, no technic with balloons juxtaposition demonstrated a clinical benefit in percutaneous coronary bifurcation revascularization by provisional stenting (with 1 stent). Successive failures could be explained by the absence of respect of the bifurcations fractal geometry, which need to be systematically followed during all revascularization (correction of the malapposition and optimization of the side branch ostium).

Thus, we imagined a new technique, simple and sequential, in 3 steps, named rePOT. It is combining initial Proximal Optimizing Technique (POT), side-branch opening and final POT. We proposed a demonstration in 4 steps : 1) concept, 2) experimental proofs of concept, 3) confirmation of the clinical benefits *in vivo*, and 4) clinical validation.

In this work, we experimentally demonstrated the superiority of the final mechanical results of the rePOT compared to all non-sequential provisional stenting (manuscript # 1). Thus, rePOT decreased stent global malapposition, maintained the initial proximal circularity and optimized the final ostial side branch obstruction. These excellent results were confirmed independently of stent design or material (manuscripts # 2, 4). Moreover, we demonstrated the specific benefits of each steps of the rePOT : initial POT (manuscript # 1), SB opening, and final POT (manuscript # 3). Finally, we confirmed *in vivo*, with serial OCT analysis, these excellent mechanical results and the good clinical outcome at mid-term. (manuscript # 5).

Thank to this step by step demonstration, from experimental to clinic, we confirmed all benefits of this new provisional stenting sequential technique "rePOT". Thereby, before the last step of the demonstration, rePOT became a reference in Europe for the percutaneous revascularization of coronary bifurcations.

**Keywords:** Coronary bifurcation, Provisional stenting, Interventional cardiology, Stent, Coronary Angioplasty.

## **TABLE DES MATIERES :**

LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX .....	10
LISTES DES PUBLICATIONS EN RAPPORT AVEC LA THESE .....	11
INTRODUCTION.....	12
I.    CONTEXTE ET RATIONNEL .....	12
A. <i>Anatomie et hémodynamique de la bifurcation coronaire</i> .....	12
B. <i>Bifurcation coronaire pathologique.</i> .....	16
II.   OBJECTIFS DE LA REVASCULARISATION PERCUTANEE DES BIFURCATIONS CORONAIRES	20
A. <i>Optimiser l'apposition globale du stent.</i> .....	20
B. <i>Traiter l'ostium de la branche accessoire</i> .....	20
C. <i>Respecter l'intégrité des vaisseaux</i> .....	22
III.  « ÉTAT DES LIEUX » DE LA BIFURCATION CORONAIRE .....	23
A. <i>BMS versus DES</i> .....	23
B. <i>1 versus 2 stents</i> .....	23
C. <i>Kissing Balloon Inflation (KBI), de la clinique à l'expérimentation</i> .....	25
D. <i>Proximal Optimization Technique (POT)</i> .....	27
E. <i>Drug Eluting Balloon (DEB) et ouverture de SB</i> .....	28
F.    « <i>Jailed wire</i> » ou technique du guide piégé .....	29
G. <i>Stent dédiée aux les bifurcations</i> .....	30
H. <i>Alternatives aux KBI</i> .....	31
IV.   RESUME DES PRINCIPALES ETUDES CLINIQUES PUBLIEES SUR LA REVASCULARISATION DES BIFURCATIONS CORONAIRES .....	32
ÉTAPPE 1: CONCEPT DU REPOT .....	34
ÉTAPPE 2: PREUVES EXPERIMENTALES DE CONCEPT.....	36
MANUSCRIT # 1 : ANALYSE COMPARATIVE DE LA TECHNIQUE SEQUENTIELLE D'OPTIMISATION PROXIMAL VS. LES TECHNIQUES DE KISSING BALLON DANS LE PROVISIONAL STENTING. ( <i>JACC CARDIO INTERV 2015</i> ) .....	36
MANUSCRIT # 2 : INFLUENCE DU DESIGN DES DES DURANT LE PROVISIONAL STENTING DES BIFURCATIONS CORONAIRES PAR REPOT. ( <i>EUROINTERVENTION 2017</i> ) .....	42
MANUSCRIT # 3 : BENEFICES SPECIFIQUES DU PROXIMAL OPTIMIZATION TECHNIQUE (POT) FINAL DANS LE PROVISIONAL STENTING. ( <i>INT J CARDIOL 2018</i> ) .....	45
MANUSCRIT # 4 : TECHNIQUE SEQUENTIELLE REPOT DANS LE PROVISIONAL STENTING DES BIFURCATIONS CORONAIRES AVEC LES ENDOPROTHESE POLYMERIQUES BIO-RESORBABLES. ( <i>JACC INTERV CARDIO 2016</i> ).....	48
ETAPE 3 : CONFIRMATION DES BENEFICES MECANIQUES DU REPOT <i>IN VIVO</i> .....	51
MANUSCRIT # 5 : DEMONSTRATION CLINIQUE DES BENEFICES DE LA NOUVELLE STRATEGIE DE PROVISIONAL STENTING REPOT. ( <i>EUROINTERVENTION 2018</i> ) .....	51
ETAPE 4 : DEMONSTRATION DES BENEFICES CLINIQUES DU REPOT A LONG TERME.....	56
A.    ÉTUDE CABRIOLET .....	56
B.    ÉTUDE CABRIOLET II .....	59
DISCUSSION GENERALE .....	60
PERSPECTIVES .....	65
CONCLUSION .....	67
BIBLIOGRAPHIE .....	68



## **ABREVIATIONS:**

BMS : bare metal stent

BVS : bio-resorbable vascular scaffold

D : diamètre

DEB : drug eluting balloon

DES : drug eluting stent

EBC : European bifurcation club

ESS : endothelial shear stress

FFR : fractional flow reserve

IVA : inter-ventriculaire antérieure

IVUS : intravascular ultrasound

MACE : major adverse cardiac event

MB : main branch

MoV : mother vessel

KBI : kissing balloon inflation = FKB : final kissing balloon

LM : left main

OCT : optical coherence tomography

PoC : polygon of confluence

POT : proximal optimization technique

PP : Promus Premier™

PS : provisional stenting

SAR : stent artery ratio

SB : side branch

SBR : stent bifurcation ratio

TLR : target lesion bifurcation

UL : Ultimaster™

# LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : La bifurcation coronaire.
- Figure 2 : Estimation du diamètre du vaisseau mère ( $D_{MoV}$ ) à partir des diamètres des branches ( $D_{MB}$ ,  $D_{SB}$ ) des bifurcation coronaire selon le modèle d'Huo et Kassab.
- Figure 3 : Corrélation entre les différents modèles prédictifs fractals de bifurcations coronaires selon le rapport des diamètres des branches.
- Figure 4 : Simulation numérique des niveaux d'endothelial shear stress (ESS) au sein d'une bifurcation coronaire.
- Figure 5 : Répartition préférentielle de l'athérome et de l'endothelial shear stress au sein des bifurcations coronaires.
- Figure 6 : Effet d'un endothelial shear stress (ESS) abaissé sur le développement local de l'athérosclérose.
- Figure 7 : Modèle d'extension longitudinale des plaques d'athérosclérose au sein des bifurcations coronaires.
- Figure 8 : Classification morphologique de Medina des lésions athéromateuses de bifurcations coronaires.
- Figure 9 : Illustration de l'importance du choix de la cellule à l'ostium de la branche accessoire pour le franchissement du guide sur le résultat mécanique finale et l'ESS.
- Figure 10 : Classification « MADS » des techniques complexes de revascularisation percutanées de bifurcations coronaires (stenting multiples).
- Figure 11 : Localisation des resténose à 1 an dans les études CROSS et PERFECT.
- Figure 12 : illustration sur banc fractal de l' effet « bottle neck » proximal (à gauche) et de la déformation elliptique (à droite) après FKB.
- Figure 13 : Comparaison expérimentale sur banc fractal des résultats du POT initial avec ballon non-compliant et compliant (mesures OCT).
- Figure 14 : Illustrations des stents dédiés aux bifurcations coronaires TRYTON<sup>TM</sup> (à gauche) et BiOSS Lim<sup>TM</sup> (à droite).
- Figure 15 : Stratégie étape par étape de provisional stenting par la technique du rePOT.
- Figure 16 : « Flow chart » des 6 stratégies de provisional stenting.
- Figure 17 : Positionnement optimale du ballon de POT par rapport à la carène.
- Figure 18 : Modèles de banc fractal de bifurcation coronaire de type tronc commun.

- Figure 19 : Illustrations du mode « carpet » d'ostia de branche accessoire (SB) obtenus par acquisition 3D par OFDI.
- Figure 20 : Comparaison des principaux résultats mécaniques selon la technique de provisional stenting utilisée sur les 2 design de DES.
- Figure 21 : Principales caractéristiques des design de DES utilisés.
- Figure 22 : Comparaison des principaux résultats obtenus après provisional stenting par les techniques de rePOT et FKB entre le 6 DES de dernière génération.
- Figure 23 : Protocole de l'étude « POT final ».
- Figure 24 : Principaux effets mécaniques du POT final en conclusion des techniques de provisional stenting: rePOT, KBI et snuggle.
- Figure 25 : Analyse étape par étape du provisional stenting par rePOT pour le banc de type LM avec le stent BVS.
- Figure 26 : Algorithme décisionnel de provisional stenting séquentiel.

## **LISTE DES TABLEAUX**

- Tableau 1 : Principales études comparant la stratégie « provisional stenting » (un stent) vs. la stratégies complexes dans la revascularisation des bifurcations coronaires.
- Tableau 2 : Principales études évaluant les bénéfices cliniques du KBI dans le provisional stenting des bifurcations coronaires.
- Tableau 3 : Données OCT : basal, post implantation du stent et après rePOT complet.
- Tableau 4 : Effets spécifiques *in vivo* du POT sur le vaisseau mère au cours de la technique rePOT.

## LISTES DES PUBLICATIONS EN RAPPORT AVEC LA THESE

### - Publiées :

- Finet G\*, **Derimay F\***, Motreff P, Guerin P, Pilet P, Ohayon J, Darremont O, Rioufol G. Comparative Analysis of Sequential Proximal Optimizing Technique versus Kissing Balloon Inflation Technique in Provisional Bifurcation Stenting: Fractal Coronary Bifurcation Bench Test. *J Am Coll Cardiol: Cardiovascular Interventions*, 2015;8:1308-17. \*Drs G. Finet and F. Derimay contributed equally to this study.
- **Derimay F**, Souteyrand G, Motreff P, Guerin P, Pilet P, Ohayon J, Darremont O, Rioufol G, Finet G. Sequential Proximal Optimizing Technique (rePOT) in Provisional Bifurcation Stenting with Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. Fractal coronary bifurcation bench for comparative test between ABSORB™ and XIENCE Xpedition™. *J Am Coll Cardiol: Cardiovascular Interventions*, 2016;7:1397-406.
- **Derimay F**, Souteyrand G, Motreff P, Rioufol G, Finet G. Influence of platform design of six different drug-eluting stents in provisional coronary bifurcation stenting by rePOT sequence: a comparative bench analysis. *EuroIntervention*, 2017;13(9):e1092-e1095.
- **Derimay F**; Finet G; Souteyrand G; Maillard L; Aminian A; Lattuca B; Cayla G; Cellier G; Motreff P; Rioufol G. Benefit of a new provisional stenting strategy: the re-Proximal Optimizing Technique. The rePOT clinical study. *EuroIntervention* 2018;14(3):325-332.
- **Derimay F**, Rioufol G, Cellier G, Souteyrand G, Finet G. Benefits of final proximal optimization technique (POT) in provisional stenting. (*Int J Cardio*. 2018; pii:S0167-5273(18)33298-4.).

### - En soumission:

- **Derimay F**, Maillard L, Rioufol G, Souteyrand G, Aminian A, Veziers J, Guerin P, Finet G. Sequential techniques of provisional stenting in coronary bifurcation with the self-apposing nitinol stent *Xposition S™*. A bench comparative study. (*Cardiovascular pathology*)
- **Derimay F**, Rioufol G, Fearon W, Kobayashi Y, Nishi T, Finet G. What balloon positioning for the best proximal optimization technique (POT) ? (*Int J Cardio*)

### - En rédaction:

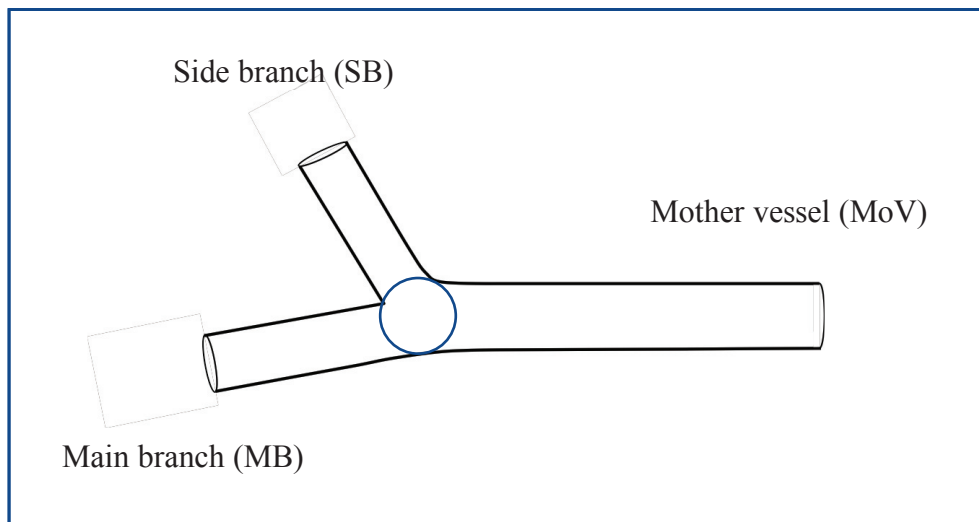
- **Derimay F**, Dargaud Y, Maillard L, Fearon W, Kobayashi Y, Nishi T, Rioufol G, Finet G. Comparison of the thrombus behavior in a primary PCI with balloon expandable stent vs. self-apposing stents. *An first experimental bench study*.

# INTRODUCTION

## I. Contexte et rationnel

### A. Anatomie et hémodynamique de la bifurcation coronaire

#### 1) Anatomie de la bifurcation



**Figure 1 : La bifurcation coronaire.**

Vaisseau mère (mother vessel: MoV), branche principale (main branch: MB) et branche accessoire (side branch : SB). Le « polygon of confluence » (PoC) (cercle bleu) est la zone charnière de la bifurcation.

Dès 1926, à partir de la loi de conservation de masse et du concept de travail minimal, Murray CD (1) démontrait la relation cubique reliant les 3 débits des vaisseaux au sein d'une bifurcation:  $Q_{MoV}^3=Q_{MB}^3+Q_{SB}^3$ . Après simplification, en considérant la vitesse du flux constante, les 3 diamètres sont reliés tels que :  $D_{MoV}^3=D_{MB}^3+D_{SB}^3$ . L'arborescence vasculaire d'apparence complexe repose donc sur un modèle de géométrie fractale (2) très simple dans les faits. Cette géométrie fractale permet une optimisation maximale de l'espace, donnant pour un volume fini, une surface d'échange vasculaire avec les cardiomyocytes infiniment grande

permettant d'en assurer la parfaite vascularisation.

Cette relation a été par la suite affinée par Huo et Kassab (HK model) (3) afin d'intégrer la bifurcation au sein de l'ensemble de l'arbre vasculaire aboutissant à :  $D_{MoV}^{7/3}=D_{MB}^{7/3}+D_{SB}^{7/3}$ .

En pratique clinique, ces relations sont utiles en particulier lors de l'estimation des diamètres physiologiques attendus de chacun des segments de la bifurcation (Figure 2), parfois difficilement évaluable par simple angiographie en cas d'infiltration athéromateuse diffuse. De plus, la connaissance de cette géométrie fractale spécifique des bifurcations et de ses contraintes permet de mieux appréhender les différentes techniques percutanées de revascularisation et d'en comprendre les pièges et limites.

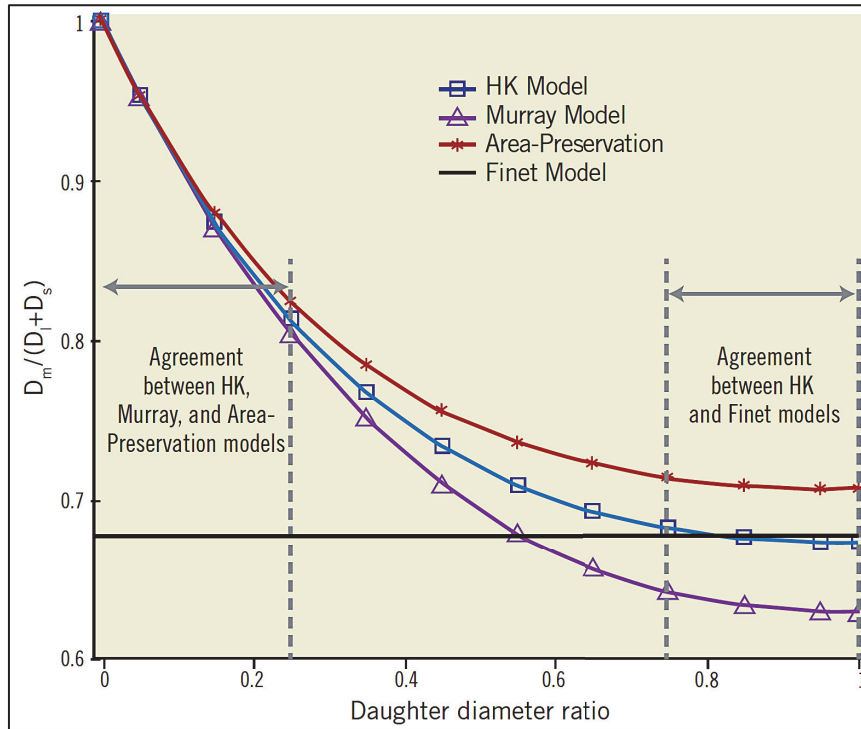
Diameter of smaller daughter vessel	Diameter of larger daughter vessel (in terms of the main stent sizes in use)							
(mm)	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.75	4.00
2.25	3.03	3.20	3.39	3.58	3.78	3.99	4.20	4.42
	$\Delta=0.78$	$\Delta=0.70$	$\Delta=0.64$	$\Delta=0.58$	$\Delta=0.53$	$\Delta=0.49$	$\Delta=0.45$	$\Delta=0.42$
2.50		3.36	3.54	3.72	3.91	4.11	4.32	4.53
		$\Delta=0.86$	$\Delta=0.79$	$\Delta=0.72$	$\Delta=0.66$	$\Delta=0.61$	$\Delta=0.57$	$\Delta=0.53$
2.75			3.70	3.87	4.06	4.25	4.44	4.64
			$\Delta=0.95$	$\Delta=0.87$	$\Delta=0.81$	$\Delta=0.75$	$\Delta=0.69$	$\Delta=0.64$
3.00				4.04	4.21	4.39	4.58	4.77
				$\Delta=1.04$	$\Delta=0.96$	$\Delta=0.89$	$\Delta=0.83$	$\Delta=0.77$
3.25					4.37	4.55	4.73	4.91
					$\Delta=1.12$	$\Delta=1.05$	$\Delta=0.98$	$\Delta=0.91$
3.50						4.71	4.88	5.06
						$\Delta=1.21$	$\Delta=1.13$	$\Delta=1.06$
3.75							5.05	5.22
							$\Delta=1.30$	$\Delta=1.22$
4.00								5.38
								$\Delta=1.38$

The red and blue colours represent the diameter of mother segment and stepwise difference, respectively.

**Figure 2** : Estimation du diamètre du vaisseaux mère ( $D_{MoV}$ ) à partir des diamètres des branches ( $D_{MB}$ ,  $D_{SB}$ ) des bifurcation coronaire selon le modèle d'Huo et Kassab (4). En rouge est précisé pour chaque situation le delta de diamètre physiologique attendu dans l'axe principal ( $D_{MoV} - D_{MB}$ ).

Ces équations sont toutefois difficilement utilisables en pratique courante alors qu'une évaluation rapide des différents diamètres per-procédure est indispensable afin de limiter le risque de malapposition, en particulier proximal. Ainsi Finet et al. (5) à partir de mesures *in vivo* endocoronaires par IVUS (Intravascular Ultrasound), a observé puis démontré une relation linéaire entre les diamètres des bifurcations :  $D_{MoV}=0.678x(D_{MB}+D_{SB})$ . Cette relation, plus simple, conserve une excellente corrélation avec le HK model dans le cas des bifurcations

épiscopiques dont le diamètre de SB présente une forte significativité clinique ( $D_{SB}/D_{MB} \geq 3/4$ ) (4) (Figure 3).



**Figure 3 :** Corrélation entre les différents modèles prédictifs fractals de bifurcations coronaires selon le rapport des diamètres des branches (4). HK model : Huo and Kassab model. D : diameter, m : mother vessel, l : larger branch, s : smaller branch.

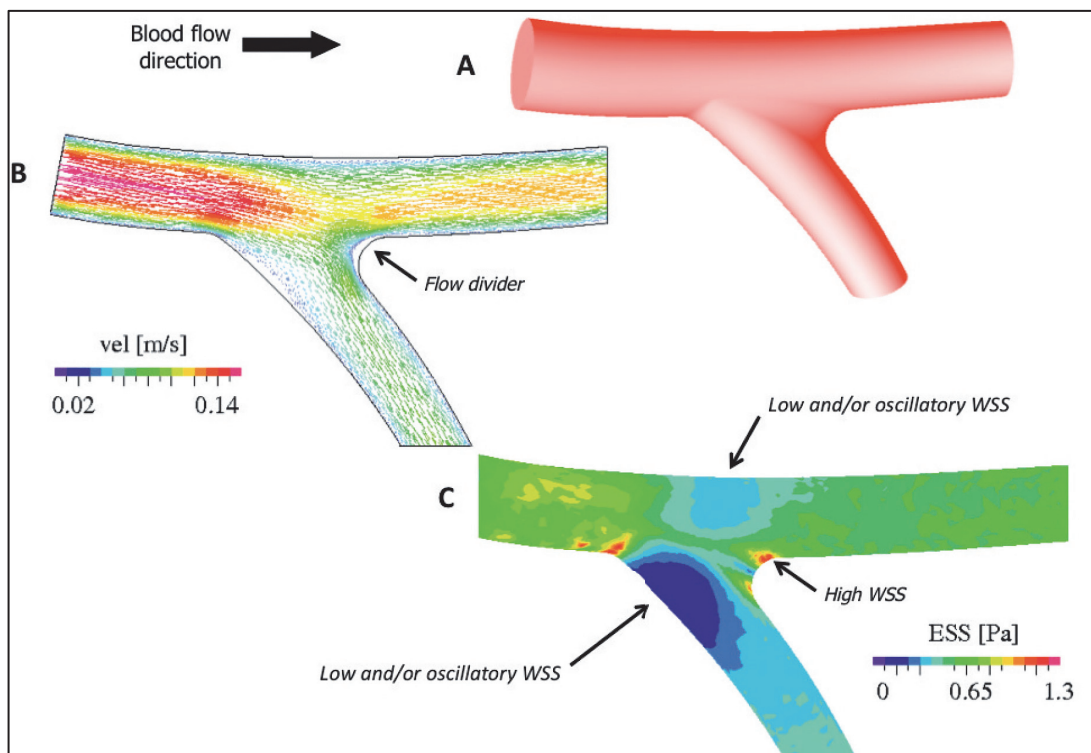
## 2) Dynamique des fluides et bifurcations

Dans le réseau coronaire épiscopique, le passage d'un vaisseau tubulaire à une bifurcation modifie le mode d'écoulement du flux de laminaire à turbulent. En effet, le flux sanguin vient se heurter à la carène où les vitesses sont maximales pour être dirigé vers chacune des branches. Le changement de direction ainsi imposé fait qu'en accord avec le moment d'inertie, force et vitesse du fluide diminuent de la carène (maximum) vers les parois externes opposées à la carène (minimum). Ce phénomène est identique dans les courbes où la vitesse maximale transmise à la paroi s'exprime cette fois sur le versant externe. Ce même phénomène est illustré dans la nature par l'ensablement progressif des rivières préférentiellement à l'intérieur des courbes.



L'angle de carène et le ratio des diamètres entre les deux branches ( $D_{SB}/D_{MB}$ ) sont d'une importance capitale dans la répartition des vitesses et des débits entre les 2 branches. Ainsi, plus  $D_{SB}/D_{MB}$  est bas et/ou l'angle de carène est ouvert, plus les vitesses et débits mesurés dans la SB seront abaissés par rapport à la MB.

Ces vitesses de flux sont à l'origine de contraintes de cisaillement pariétal exercées par le flux sanguin sur la paroi endothéliale : ESS (Endothelial Shear Stress; Dynes/cm<sup>2</sup>). Ainsi, plus le flux sanguin est rapide, plus l'ESS en rapport sera important. On retrouve donc les valeurs d'ESS les plus élevées à la carène. A l'inverse l'ESS sera plus faible en regard des parois latérales des 2 branches (6). Ces différences de contraintes de cisaillement transmises à la paroi ont directement des répercussions sur l'évolution physiopathologique de la bifurcation.



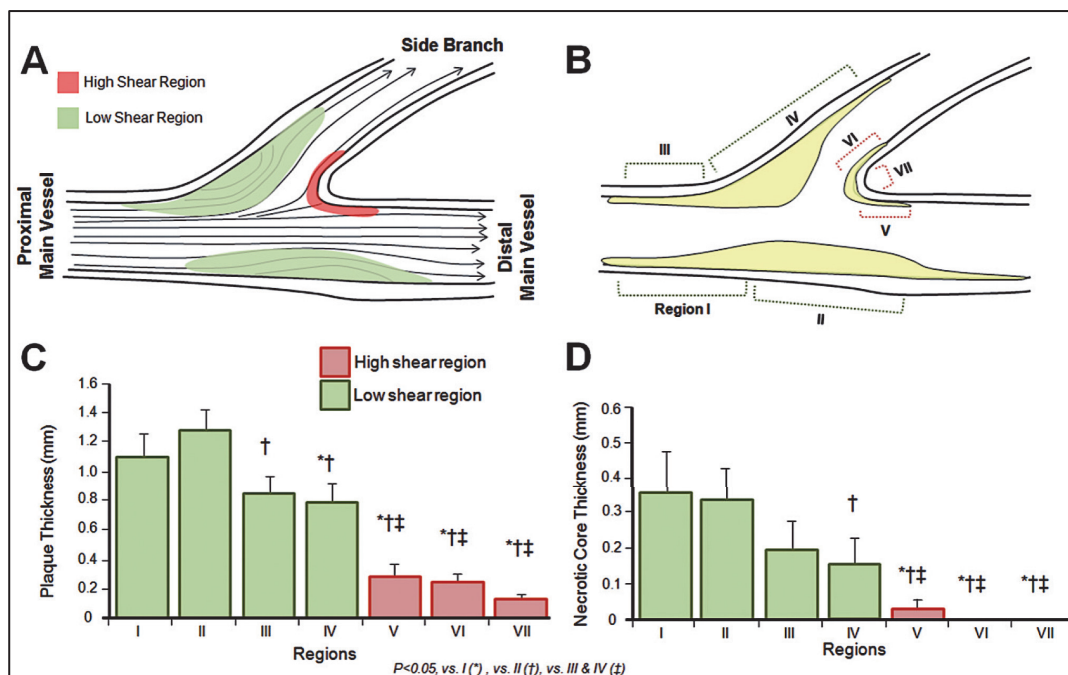
**Figure 4 :** Simulation numérique des niveaux d'endothelial shear stress (ESS) au sein d'une bifurcation coronaire. (6)

## B. Bifurcation coronaire pathologique.

Selon l'European Bifurcation Club (EBC) (7), on parle de lésion de bifurcation dès lors que la lésion coronaire se situe au voisinage ou implique l'origine d'une SB significative. Une SB significative est une branche dont la perte serait préjudiciable pour le patient (événements cliniques, symptômes, ischémie myocardique résiduelle, fonction ventriculaire gauche). La caractérisation d'une bifurcation coronaire laisse donc une large place à l'interprétation.

### 1) Athérogenèse de la bifurcation

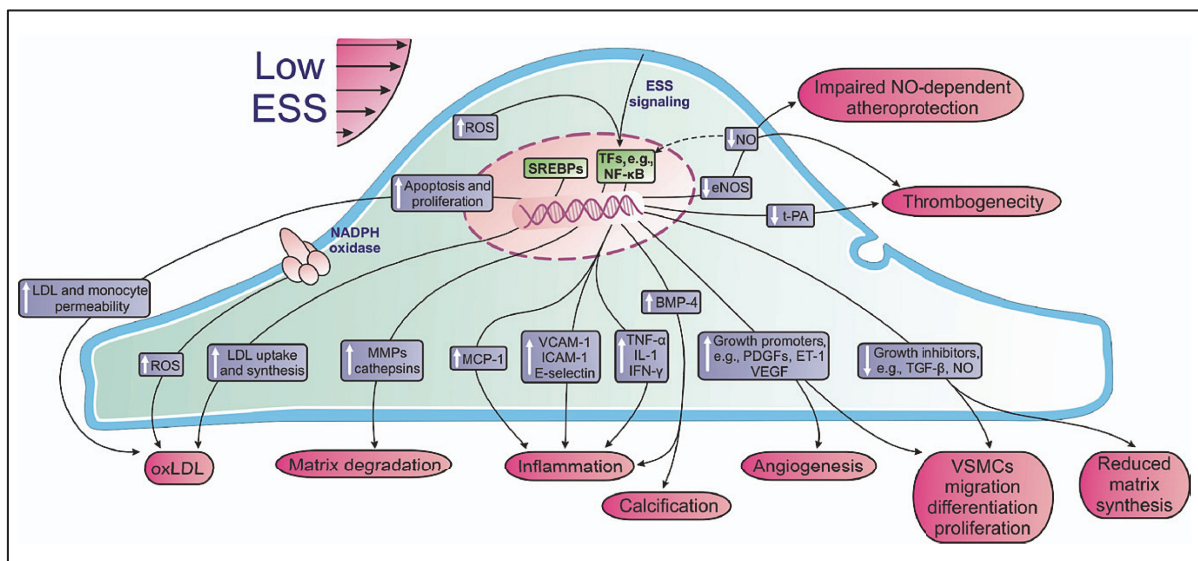
Les données d'autopsies retrouvent une prédominance des plaques athéromateuses sur les parois latérales des branches de bifurcation à l'inverse de la carène souvent préservée (8). Cette répartition préférentielle des plaques est confirmée lors des analyses endo-coronaires *in vivo*.



**Figure 5 :** Répartition préférentielle de l'athérome et de l'endothelial shear stress au sein des bifurcations coronaires. (8)

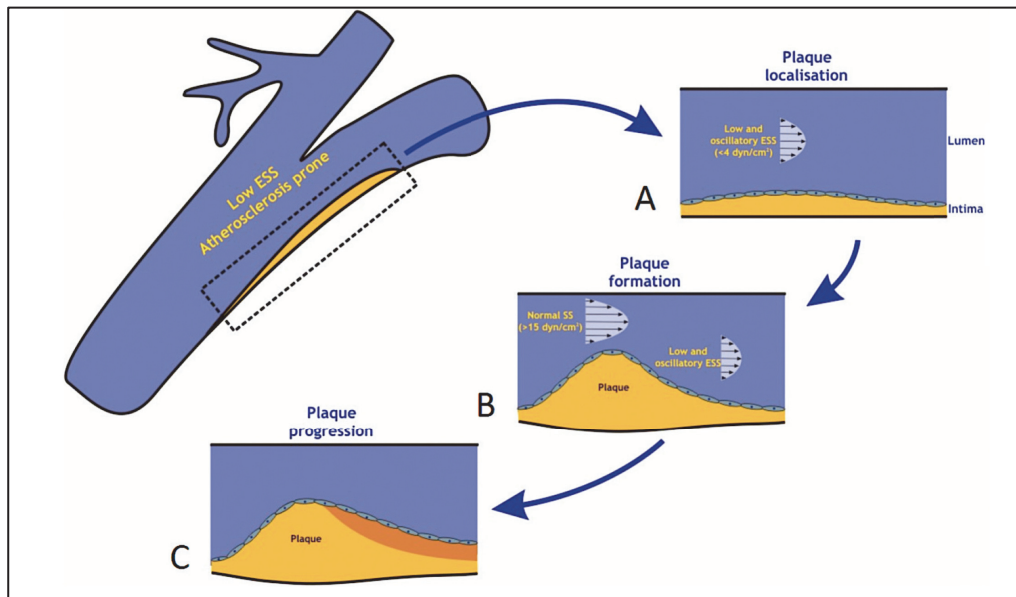
Les variations d'ESS au sein des bifurcations expliquent ce tropisme privilégié de l'athérosclérose (9). En effet, l'ESS exercé sur les cellules endothéliales modifie, via leur cytosquelette ou leurs mécanorécepteurs, l'expression cellulaire génomique par activation de

mécano-transducteurs et médiateurs intra-cellulaires (Figure 6). Ainsi, un ESS élevé (comme à la carène) favorise une sur-expression de gènes athéro-protecteurs par les cellules endothéliales. A l'inverse, un ESS bas (comme aux parois latérales de la bifurcation), sur-exprime les facteurs pro-athérogènes. Cette effet pro-athérogénique passe par la diminution de sécrétion locale endothéliale de NO et une augmentation des substances vasoconstrictrices. Un ESS abaissé stimule aussi localement stress oxydant, inflammation, néo-vascularisation des plaques d'athérome et leurs calcifications.



**Figure 6 : Effet d'un endothelial shear stress (ESS) abaissé sur le développement local de l'athérosclérose. (9)**

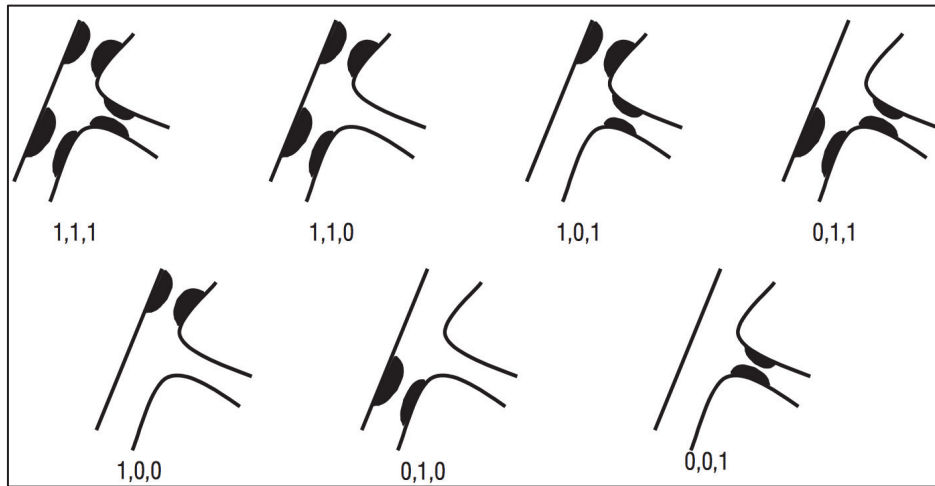
Les mêmes mécanismes sont mis en jeu dans la croissance de la plaque d'athérome, qui favorise elle-même sa propre extension longitudinale (10). Ainsi, en regard de la plaque, la lumière artérielle diminue, augmentant alors localement les vitesses à le débit constant, ainsi l'ESS se normalise (Figure 7). A l'inverse, en aval de la plaque, après retour au diamètre de référence, le flux redevient turbulent, les vitesses diminuent et l'ESS s'effondre de nouveau. Les mêmes réactions pro-athérogènes sont alors mises en action en aval, contribuant ainsi à l'extension longitudinale de la plaque d'athérosclérose.



**Figure 7 :** Modèle d’extension longitudinale des plaques d’athérosclérose au sein des bifurcations coronaires. ESS : endothelial shear stress. (10)

## 2) Classification Medina

Entre 15 et 20% des angioplasties coronaires impliquent une bifurcation (11). La classification morphologique de Medina (12) (Figure 8) fait actuellement consensus pour classer les bifurcations coronaires pathologiques afin d’en affiner le pronostic et de déterminer la technique optimale de revascularisation. Cette classification visuelle, binaire (0/1), cote successivement MoV, MB, et SB selon la présence ou non d’une lésion athéromateuse significative (sténose angiographique >50%). On parle de « vraies » bifurcations lorsque à la fois la SB et le MoV et/ou le MB sont pathologiques (soit : 1.1.1, 1.0.1, 0.1.1). Ces « vraies » bifurcations peuvent faire appel à des techniques de revascularisation percutanées souvent plus complexes (multiples stent). Cependant cette classification ne prend pas en compte d’autres éléments essentiels comme l’angle de la carène, la longueur de segment de SB pathologique ou la présence de calcifications.



**Figure 8 :** Classification morphologique de Medina des lésions athéromateuses de bifurcations coronaires. (12) MB : main branch, SB : side branch.

### 3) Impact clinique de l'hémodynamique de la bifurcation

En plus de cette action pro-athérogène, les variations d'ESS va aussi modifier la composition de la plaque d'athérosclérose et donc son évolution naturelle. En effet, un ESS bas diminue la présence de cellules musculaires lisses et de collagène au sein de la plaque tout en favorisant à l'inverse une plus grande concentration lipidique. Cette composition rend alors la plaque plus vulnérable (13) augmentant donc le risque de rupture possiblement compliqués d'événement coronarien aigu. De même, un ESS abaissé favorise la prolifération néo-intimale intra stent (14), alors que l'élévation de l'ESS se complique d'une hyper activation plaquettaire (15). La prise en compte de la répartition des niveaux d'ESS, aussi bien dans la genèse de la plaque qu'en post revascularisation, apparait donc essentielle afin d'améliorer l'évolution clinique.

La compréhension de ces phénomènes physiopathologiques spécifiques aux bifurcations coronaires, touchant à la fois la dynamique des solides et des liquides, est donc à prendre en compte lors de leurs revascularisations. Il parait indispensable de tendre vers un résultat final post angioplastie le plus proche possible de la géométrie fractale physiologique initiale de la bifurcation afin de limiter les effets délétères secondaires à toute dysrégulation de l'ESS. Cet objectif de restauration de la géométrie fractale initiale peut être résumé en 3 points.

## **II. Objectifs de la revascularisation percutanée des bifurcations coronaires**

### **A. Optimiser l'apposition globale du stent**

Le stenting des bifurcations doit prendre en compte 2 types de malapposition, une proximale diffuse et une plus focale au sein du « polygone of confluence » (PoC).

La malapposition diffuse concerne l'ensemble du stent implanté dans le MoV. Elle est systématique et secondaire à la différence de diamètres entre MoV et MB due à la géométrie fractale (1,3,5). En effet le choix du diamètre de stent, implanté dans une bifurcation, doit se faire selon le diamètre de la MB car tout sur-taillage expose à un risque de dissection en aval (MB) ou d'occlusion de la SB par déplacement de la carène (7). Ce choix de diamètre pour le stent implique donc systématiquement une malapposition proximale étendue qui se doit d'être corrigée. La malapposition sera d'autant plus importante que les diamètres des deux branches sont proches ( $MB/SB=1$ , Cf loi de Finet) et que la bifurcation est proximale, avec donc des vaisseaux de plus grands diamètres (tronc commun, cf figure 2).

A l'inverse, les malappositions focales sont situées préférentiellement dans le PoC, particulièrement après l'ouverture de la SB destinée à limiter l'obstruction métallique ostiale. Cette dilatation se complique mécaniquement d'une attraction du stent faisant face à la carène, essentiellement à l'entrée du PoC. Ces malapposition locales sont quantitativement et qualitativement de moindre importance que celles proximales. Mais toutes ces malappositions aussi bien diffuses que focales exposent à un sur risque de thrombose à la fois précoce ou tardif (16).

### **B. Traiter l'ostium de la branche accessoire**

L'implantation d'un stent au sein d'une bifurcation implique systématiquement une obstruction métallique ostiale de la SB, dépendante du design de l'endoprothèse (pourcentage de surface de couverture métallique). La présence de mailles en regard de l'ostium de la SB peut se compliquer d'ischémie en aval vers la SB, soit par simple obstruction mécanique (17), soit par thrombose tardive due au retard d'endothélialisation (18). Certains phénomènes d'occlusion partielle ou complète de la SB ont aussi été décrits avec la formation de ponts de fibrine entre

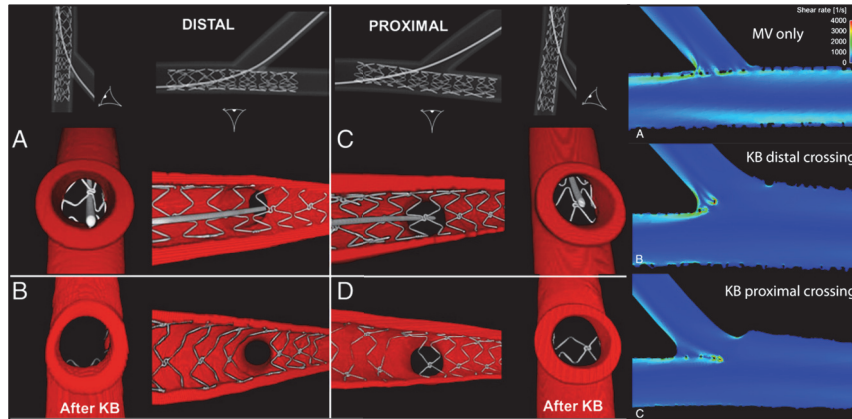
les mailles non endothélialisées à l'ostium, en particulier avec les endoprothèses polymériques résorbables : Absorb<sup>TM</sup> (Abbott, USA) (19). L'évaluation des bénéfices cliniques de l'ouverture ou non de la SB est difficile compte tenu de l'hétérogénéité des techniques et des critères d'évaluation de la SB (diamètre, longueur...). Cependant dans le large registre COBIS on notait une diminution significative de la sténose ostiale de la SB à 1 an en cas d'ouverture (20).

Actuellement l'EBC (7) recommande de ne traiter que les SB ayant une valeur pronostique clinique et présentant une sténose angiographiquement significative après stenting. Les critères d'évaluations sont cependant très subjectifs en particulier lorsque que l'évaluation repose uniquement sur les seules données angiographiques, qui peuvent paraître limitées. Ainsi Hakim et al. (17) a montré que malgré le POT, en l'absence d'ouverture de la SB, une ischémie résiduelle mesurée par Fractional Flow Reserve (FFR) persistait dans 57% des cas ( $FFR_{SB} \leq 0.80$ ) alors que la sténose ostiale moyenne résiduelle n'était que de 56%. A l'inverse, une sténose angiographique ostiales résiduelle jusqu'à 75% ne se compliquait pas d'ischémie significative toujours en FFR (21). La difficulté de juger angiographiquement la pertinence clinique de l'ouverture ou non de la SB post stenting explique probablement l'absence de différence clinique observée entre les stratégies « agressives » et « conservatrices » vis-à-vis de la branche accessoire (22).

La significativité clinique d'une SB peut être aussi difficile à apprécier. En effet, au-delà de la simple estimation du diamètre elle aussi subjective, l'essentiel est plutôt d'estimer la masse myocardique vascularisée par cette SB, ou en d'autres termes le débit coronaire dévolu à cette SB. Or la distribution des débits entre les 2 branches d'une bifurcation repose autant sur le seul  $D_{SB}$  que sur le ratio de diamètres  $D_{SB}/D_{MB}$ . Ainsi, Kassab et al. a démontré que pour un même  $D_{SB}$  de 2.0 mm, le pourcentage du débit entrant dans la bifurcation dévolu à la SB varie de 1 à 3 (de 40% à 12%) selon que le  $D_{MB}$  soit respectivement de 2.4 mm ou de 4.7 mm (23).

Dans le cas où l'on décide finalement de traiter l'ostium de la SB, le franchissement du guide doit être privilégié à travers la cellule la plus distale à l'ostium du stent (figure 9). En effet, privilégier cette cellule pour l'inflation ultérieure du ballon permet de limiter à la fois le risque de compression longitudinale du stent à la carène (« crush effect ») et favorise l'apposition du stent sur la paroi latérale de la SB de la bifurcation (« effet casquette ») où l'athérosclérose est privilégiée (24) (figure 9). Le franchissement via une cellule plus proximale se complique à l'inverse d'une diminution de l'ESS vers la SB (25) (Figure 9) y favorisant alors le développement athéroscléreux ultérieur. Cependant, toute ouverture de la SB, quelle que soit

la cellule de franchissement, peut se compliquer mécaniquement de malappositions focales par attraction du stent opposé à la SB, préférentiellement localisées à l'entrée du PoC.



**Figure 9 :** Illustration de l'importance du choix de la cellule à l'ostium de la branche accessoire pour le franchissement du guide sur le résultat mécanique final et l'ESS. A et B : franchissement par la cellule distale, C et D : franchissement par la cellule proximale. KB : kissing balloon. Adapté de Foin et al (24).

### C. Respecter l'intégrité des vaisseaux

Toutes ces post-dilatations visant à optimiser l'implantation du stent ne doivent pas être réalisées au prix de contraintes mécaniques excessives imposées à la paroi artérielle afin de pérenniser le bon résultat clinique. Ces techniques de post-dilatation doivent limiter l'overstretch pariétal pouvant se compliquer de prolifération néo-intimale réactionnelle et donc favoriser la resténose intra stent à terme (26). Cet overstretch peut aussi altérer la diffusion des substances actives du Drug-Eluting Stent (DES) à la fois mécaniquement par la baisse du ratio métal-artère mais aussi par altération directe du « coating » (27). Il semble donc nécessaire d'éviter les techniques avec inflation simultanée de ballons (techniques non séquentielles), mécaniquement responsables de déformations elliptiques et donc d'overstretch pouvant atteindre jusqu'à 30% (27).



### **III. « État des lieux » de la bifurcation coronaire**

#### **A. BMS versus DES**

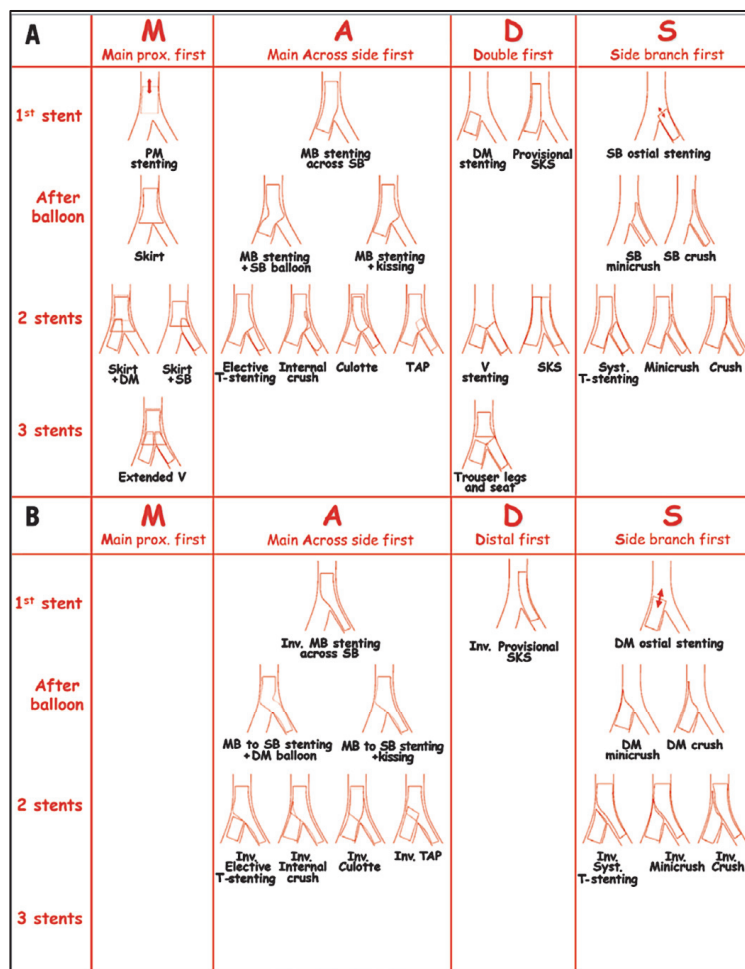
Toutes les études comparant l'utilisation des Bare Metal Stents (BMS) aux DES dans la revascularisation des bifurcations coronaires ont démontré la supériorité clinique du DES, en particulier dans la prévention des revascularisations tardives (28, 29). Aujourd'hui, aucune situation ne peut ou ne doit justifier l'implantation d'un BMS lors de la revascularisation d'une bifurcation (7). En particulier depuis l'amélioration des designs de DES autorisant des stratégies de double anti-aggrégation plaquettaire raccourcies (30).

#### **B. 1 versus 2 stents**

De nombreux essais randomisés et méta-analyses ont comparé la stratégie simple de « provisional stenting » (PS), à stent unique, aux différentes stratégies complexes multi-stents (à 2 voire 3 stents). A ce jour, aucune étude n'a démontré de bénéfice à l'utilisation systématique d'une stratégie complexe qui se solde au mieux par une neutralité clinique (31,32) sinon par une supériorité en faveur du provisional stenting (33) et ce quels que soient les types de bifurcations sélectionnées (« vraie bifurcation », tronc commun) (Tableau 1). A l'inverse, dans tous les cas ces stratégies à multiples stents complexifient les procédures, en terme de temps, produits de contraste et irradiation, et sont logiquement associées à plus d'infarctus per-procéduraux. Récemment, une nouvelle étude DK-Crush V (34) a comparé PS vs. DK-Crush dans l'indication spécifique de revascularisation des « vraies bifurcations » impliquant le tronc commun. La technique complexe de DK-Crush semblait cliniquement bénéfique à 1 an (TLF : 5% vs. 10%,  $p < 0.05$ ). Cependant, cette étude sur 482 patients a inclus majoritairement des patients semblant présenter des réseaux coronaires extrêmement sévères avec 45% ayant un Syntax score  $> 32$  et une longueur de SB pathologique moyenne  $> 16$ mm. Cette longueur de sténose de SB était d'ailleurs directement liée à un sur-risque majeur de thrombose de stent durant le premier mois dans le groupe PS (6% vs. 1%). Malgré ces éléments défavorables déjà connus, associés à une prévalence de diabétiques de 25% et un âge moyen de 65 ans, l'option chirurgicale n'était pas privilégiée. De plus, dans le cas d'une stratégie percutanée, le choix d'une stratégie percutanée de PS en première intention était discutable comme en témoigne le

nombre important de « bailouts » (47%) alors que les critères prédéfinis de sa réalisation étaient plutôt lâches. Enfin, ces « bailouts » ne prévoyaient aucune stratégie complémentaire systématique (KBI ou POT final) qui auraient pu limiter la malapposition finale secondaire à l'ouverture de la SB et/ou la protrusion du stent SB dans la lumière du MoV. Ces éléments à eux seuls peuvent clairement expliquer le sur-risque de thrombose de stent observé.

Il est donc toujours recommandé de privilégier en première intention une stratégie simple de PS (7). Les stratégies initiales plus complexes peuvent cependant être discutées au cas par cas devant l'association d'éléments défavorables (angle de carène aigüe, carène pathologique, vraie bifurcation, calcifications importantes, long segment de SB pathologique). Ces stratégies complexes sont multiples, témoignant ainsi des limites de chacune et de l'absence de réelle supériorité démontrée (Figure 10).



**Figure 10 :** Classification « MADS » des techniques complexes de revascularisation percutanées de bifurcations coronaires (stenting multiple). (7)

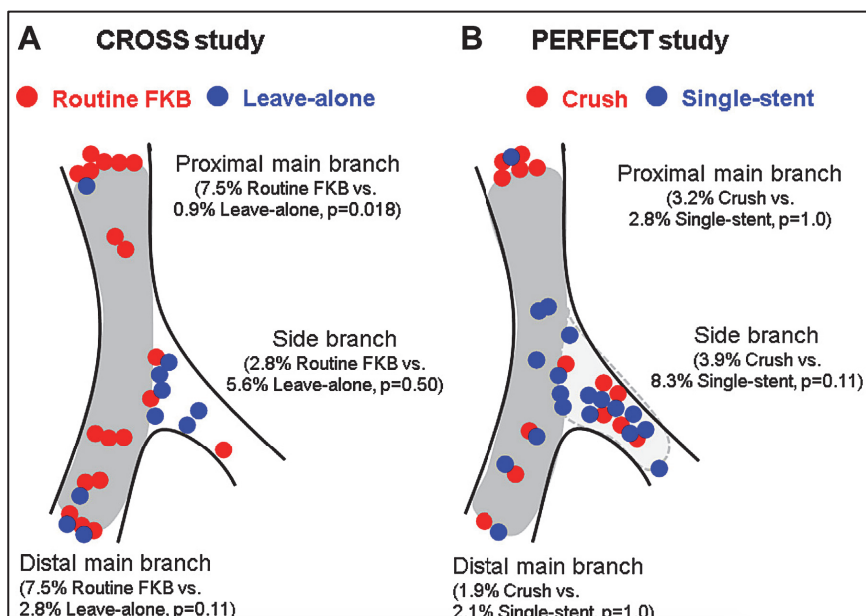
### C. Kissing Balloon Inflation (KBI), de la clinique à l'expérimentation

Historiquement, il avait été imaginé une technique d'inflation simultanée de 2 ballons dans chacune des branches de la bifurcation (MB et SB) ayant pour bénéfices supposés :

- Ouvrir l'ostium de la SB en contrôlant l'attraction opposée du stent.
- Contrôler la position de la carène en limitant son éventuel « shifting ».
- Corriger la malapposition proximale due à la géométrie fractale.

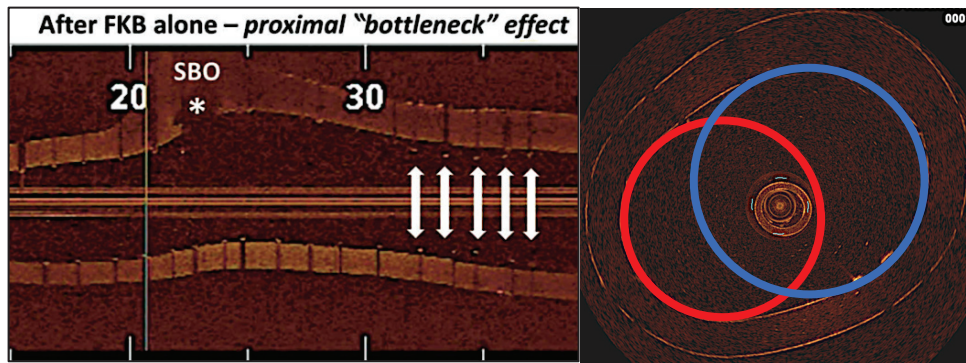
Proposé par A. Gruentzig, le KBI est utilisé pour la première fois lors d'une procédure coronaire en 1981 (35). Sans réelle technique concurrente, elle s'est largement répandue par la suite malgré l'absence de preuve scientifique. Ultérieurement, de nombreuses études ont été réalisées (RCT et registres) mais aucune n'a réussi à démontrer de bénéfice clinique en faveur de l'utilisation du KBI dans la stratégie de PS (Tableau 2). Le KBI a uniquement démontré un bénéfice dans les situations de stratégies complexes multi-stents permettant une diminution significative des MACE. Il est important de noter que le KBI, dans toutes ces études, a toujours été comparé qu'à l'implantation seule du stent sans aucune post-dilatation, en particulier proximale (POT).

Dans les études dédiées au PS, le KBI semble significativement associé à plus de « Target Lesion Revascularisation » (TLR). Dans le registre COBIS (20), les TLR étaient multipliées par 3.6 et concernaient principalement le MoV avec 8.5% de TLR après KBI vs. 3.4% sans (suivi médian 22 mois). Il semble donc que les bénéfices cliniques attendus du KBI sur la SB soient effacés par la détérioration du segment proximal (MoV) (Figure 11). En 2013, 30 ans après sa diffusion, dans la première étude clinique évaluant l'impact mécanique du KBI par IVUS, Rhaman et al (36) a montré la déformation elliptique de la paroi du MoV secondaire à l'étirement par la juxtaposition des ballons inflatés lors du KBI (Figure 12). Ce sur-étirement atteignait 23% *in vivo*. Récemment Mortier et al. a confirmé expérimentalement sur banc fractal cette même déformation elliptique qui atteignait cette fois jusqu'à 36% (37). Ce sur-étirement pariétal, aux effets délétères précédemment décrits, peut expliquer alors les résultats cliniques défavorables du KBI dans le PS. Récemment, Zhong et al. (38), dans une méta analyse, compilant 5 essais contrôlés randomisés évaluant l'impact clinique du KBI dans le PS, confirme ces conclusions. Ainsi le KBI réduit significativement la resténose de la SB (OR : 0.44 [0.30-0.64]) mais favorise celle de la MoV (OR : 2.96 [1.74-5.01]). Ces effets antagonistes peuvent donc expliquer l'absence de bénéfice clinique net finalement observé.



**Figure 11 : Localisation des resténose à 1 an dans les études CROSS et PERFECT.** L'étude Cross comparait le PS avec FKB vs. sans FKB. L'étude PERFECT comparait la technique du Crush (92% de FKB) vs. la technique du PS (79% de FKB). FKB : final kissing balloon, PS : provisional stenting. (39)

Il est aussi à noter que dans la plupart des études évaluant le KBI, ou même les stratégies de stenting, les conditions de réalisation du KBI ne sont pas précisément décrites. Ainsi un doute subsiste quant au caractère « complet » ou non du KBI sur l'ensemble du segment proximal. En effet, la longueur des ballons juxtaposés est souvent insuffisante pour couvrir l'ensemble de la malapposition proximale du vaisseau mère et donc la corriger alors qu'aucune post dilatation proximale initiale systématique n'était prévue. Deux possibilités s'offraient alors, soit respecter le segment le plus proximal du MoV au risque de conserver une malapposition résiduelle : effet « bottle-neck » (Figure 12), soit compléter le premier KBI avec une seconde inflation plus proximale ne faisant alors que majorer déformation elliptique et sur-étirement.

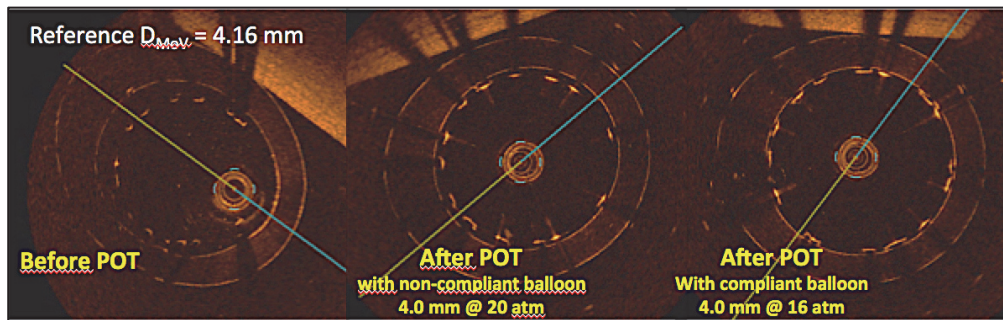


**Figure 12 :** illustration sur banc fractal de l' effet « bottle neck » proximal (à gauche) et de la déformation elliptique (à droite) après FKB. FKB : final kissing balloon. (présentation EBC F. Dérimay, Rotterdam, 2017).

#### D. Proximal Optimization Technique (POT)

Proposé par O. Darremont en 2007 (EBC meeting), le POT consiste en une post dilatation proximale du stent au diamètre du vaisseau mère immédiatement après implantation. Imaginé initialement uniquement pour limiter l'obstruction métallique à l'ostium de la SB, il permettrait aussi de corriger la malapposition proximale du MoV. Si le POT final après KBI lors du PS a démontré expérimentalement une réduction de la déformation elliptique proximal de 28% à 10% et de la malapposition globale du stent (40), les bénéfices théoriques du POT initial n'ont jamais été démontrés ou quantifiés aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Le cahier des charges de la réalisation du POT (position du ballon, caractéristiques de ballons, moment de réalisation) n'a jamais non plus été étudié.

Les premières expérimentations sur banc s'intéressant au POT ont mise en lumière l'importance des caractéristiques mécaniques du ballon utilisé (degrés de compliance). Ainsi, un ballon non compliant, même à haute pression pouvait ne pas totalement obtenir la post dilatation attendue (Figure 13). Ces données ont été par la suite confirmé lors d'analyses spécifiques *in vivo* (manuscript # 5).



**Figure 13 :** Comparaison expérimentale sur banc fractal des résultats du POT initial avec ballon non-compliant et compliant (mesures OCT). Implantation d'un stent Ultimaster 3.5 mm (14 atm), le diamètre cible du vaisseau mère proximal et de de 4.16 mm ( $D_{moy}$  après POT « non-compliant » : 3.98 mm;  $D_{moy}$  après POT « compliant » : 4.20 mm). POT : proximal optimization technique. (41) (F. Derimay, présentation euroPCR, Paris 2017).

Récemment, Finet et al. dans une analyse expérimentale comparative spécifique des ballons d'angioplastie, a confirmé l'intérêt de privilégier l'utilisation des ballons compliants ou semi compliants lors du POT. En effet, les ballons compliants offrent une possibilités de diamètres disponibles à pressions d'inflation croissantes bien supérieur à ceux disponibles avec les non compliants : variations de diamètres de 14% avec compliant vs. 4% avec non compliant (G. Finet, présentation EBC, Porto 2017). Le ballon compliant permet donc de s'approcher au plus près du diamètre cible référence du MoV qui varie continuellement contrairement aux diamètres nominaux des ballons qui varient par palier de 0.5 mm.

### E. Drug Eluting Balloon (DEB) et ouverture de SB

Développé initialement pour les angioplasties périphériques, les ballons actifs recouverts de placlitaxel (DEB), pourraient présenter un intérêt lors de l'ouverture de l'ostium de la SB dans le PS. Peu d'études ont spécifiquement évalué le bénéfice de l'utilisation des DEB plutôt qu'un ballon d'angioplastie classique « nu » dans cette indication spécifique. Ainsi, Herrador et al. a montré sur 100 patients que l'utilisation de DEB pour la SB y diminuait la resténose à un an (de 20% à 7%) avec une forte tendance à la réduction des MACE de 24% à 11%, principalement portée par les TLR (42). Cependant dans cette étude, la technique d'implantation recommandée impliquait systématiquement des pré-dilatations et l'utilisation finale systématique de la technique du KBI explique probablement le taux de MACE particulièrement élevé dans le

groupe « ballons classiques ». Dans l'essai PEPCAD-BIF (43), 64 patients ont été randomisé entre angioplastie classique et DEB. L'utilisation du DEB diminuait là encore significativement la resténose de SB à 9 mois de 26 à 6%. Cependant aucun détail n'était donné quant aux techniques de provisional stenting utilisées. L'angioplastie complémentaire de la SB avec DEB peut être donc discutée particulièrement dans le cas des vraies bifurcations en gardant en mémoire la nécessité d'une pré-dilatation systématique.

#### **F. « Jailed wire » ou technique du guide piégé**

Afin de faciliter la procédure de revascularisation de la bifurcation, la technique du guide piégé a été proposée. Elle consiste au positionnement d'un second guide dans la SB avant même tout autre geste (implantation de stent ou pré-dilatation). Le guide est conservé jusqu'au passage d'un nouveau guide vers la SB à travers les mailles du stent cette fois. Les avantages seraient de :

- fermer l'angle de carène afin de faciliter le passage ultérieur du second guide vers la SB à travers le stent,
- limiter le risque d'occlusion de la SB après stenting de l'axe principal,
- aider à la localisation de l'ostium de la SB durant la procédure,
- offrir une possibilité de sauvetage de la SB en cas d'occlusion .

Une seule étude ancienne non randomisée a observé un sur risque de revascularisation en l'absence de l'utilisation de la technique du guide piégé (44). Il est à noter que lors de cette étude TULIPE de 2006, les notions de géométrie fractale, POT initial ou même de sizing du stent sur le vaisseau d'aval étaient inexistantes. Une analyse systématique microscopique des guides post procédure semble privilégier l'utilisation de guides piégés hydrophiles plus résistants dans cette indication spécifique (45) malgré un risque accru de micro-embolisations distales silencieuses (46)

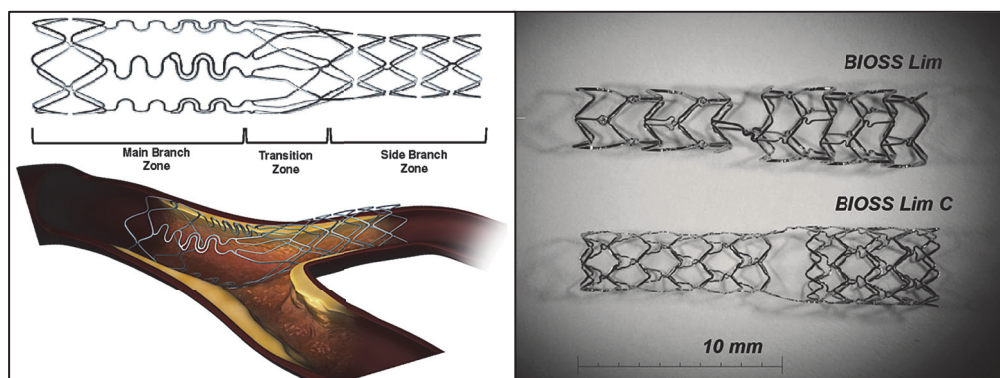
## G. Stent dédiée aux les bifurcations

Compte tenu des différentes contraintes anatomiques rencontrées lors de la revascularisation des bifurcations coronaires avec les stents classiques, le concept de stents spécifiquement dédiés a été imaginé afin de faciliter la procédure et/ou d'améliorer le résultat final. Cependant les multiples combinaisons entre les angles de carène, les diamètres des trois vaisseaux et les longueurs de la ou des lésion(s) font de chaque bifurcation une entité presque unique. Il est donc particulièrement difficile de proposer un matériel s'adaptant parfaitement à l'anatomie de chaque patients. 2 stents dominent actuellement ce marché restreint (Figure 13) : le stent TRYTON™ (*Tryton Medical Inc.*, North Carolina, USA) et le stent BiOSS Lim C™ (*Balton*, Warsaw, Poland).

Ils reposent sur 2 stratégies différentes. TRYTON™ est principalement dédié à la revascularisation de la SB des vraies bifurcations (axe MoV-SB) et s'implante en complément d'un autre stent classique qui lui sera dans l'axe principal (MoV-MB). A l'inverse BiOSS Lim C™ est plutôt dédié aux « fausses » bifurcations ou du moins celle relevant d'une stratégie de provisional stenting. Il s'implante dans l'axe principal sans autre geste complémentaire attendu puisque son design prévoit déjà deux diamètres différents, un proximal et un distal en accord avec la géométrie fractale. Il présente aussi une structure pré « ajourée » dans la zone de connexion des deux diamètres, en regard de l'ostium de la SB en limitant donc aussi l'obstruction.

Aucun de ces deux stents n'a démontré de bénéfice clinique en comparaison du provisional stenting avec DES classique. TRYTON™ semblait même présenter un sur-risque de MACE à 9 mois (18.6% vs 13.2%,  $p=0.06$ ). (47). De même, BiOSS Lim™ (génération précédente du BiOSS Lim C™) sur 445 patients n'a démontré aucun bénéfice sur les MACE à 12 mois (48). A l'inverse dans cette étude la réalisation du POT initial (prévalence) était lui largement prédictif d'événements en cas d'implantation d'un BiOSS Lim™ (TLR: POT+ 5.3% vs. POT- 12.5%,  $p<0.05$ ) comme d'un DES classique (TLR: POT+ 2.9% vs. POT- 25.0%,  $p<0.05$ ). Il semble donc que, plus que le design des stents, la technique d'implantation de l'opérateur soit primordiale.





**Figure 14 :** Illustrations des stents dédiés aux bifurcations coronaires TRYTON™ (à gauche) et BiOSS Lim™ (à droite).

## H. Alternatives aux KBI

En l'absence de bénéfice clinique démontré du KBI dans le PS, différentes techniques dérivées ont été imaginées afin de tenter d'en limiter les effets délétères. Ainsi, Mortier et al. a proposé la réalisation d'un KBI utilisant des pressions d'inflation des ballons asymétriques au dépend du ballon de la SB permettant expérimentalement de diminuer la déformation elliptique proximale du MoV de 36% à 17% (37) et l'obstruction de la SB de 20% à 15%. Toujours sur banc, Foin et al. divisait par 10 ces mêmes malappositions proximales (de 30% à 3%) par l'inflation séquentielle des ballons (ouverture isolée de la SB puis POT final) en comparaison avec le KBI seul (25). Dans cette même étude, la déformation elliptique n'était pas quantifiée mais semblait aussi visuellement améliorée. Enfin, Murasato et al. a imaginé la technique du « snuggle » ou « mini-Kissing », minimisant la longueur de superposition des 2 ballons afin de limiter l'étendue de l'overstretch du segment proximal (49). Cependant, la majorité de ces techniques dérivant du KBI conservaient l'inflation simultanée de ballons et donc la déformation elliptique qui en découle. Les différentes alternatives proposées ne cherchaient alors qu'à corriger la déstructuration précédemment créée par le KBI.

## IV. Résumé des principales études cliniques publiées sur la revascularisation des bifurcations coronaires

	Année	Design PS vs.	Population	Follow-Up (mois)	Coating stent	MACE (%)		TLR (%)	
						PS	Clx	PS	Clx
<b>Nordic I (50)</b>	2006	vs. « Complexe »	413	6	Lim	3.4	2.9	1.9	1.9
<b>Nordic II (32)</b>	2006	vs. « Complexe »	413	60	Lim	15	21.8	13.4	18.3
<b>Ferenc et al. (51)</b>	2008	vs. T-stenting	202	12	Lim	12.9	11.9	10.9	8.9
<b>CACTUS (52)</b>	2009	vs. Crush	350	6	Lim	15	15.8	1.9	1.9
<b>BBC one (53)</b>	2010	vs. Culotte	500	9	Pacl	8	15.2*	5.5	4.5
<b>BBC one + Nordic I (33)</b>	2011	vs. « Complexe »	890	60	Pacl/Lim	3.8 (death)	7.0* (death)	-	-
<b>DK Crush-II (54)</b>	2011	vs. DK-Crush	370	12	Lim	17.3	10.3	13.0	4.3
<b>Perfect study (39)</b>	2015	vs. Crush	419	12	Pacl/Lim	18.5	17.8	3.5	1.9
<b>EBC TWO (31)</b>	2016	vs. Culotte	200	12	Lim	7.7	10.3	2.9	1.0
<b>DK Crush-V (34)</b>	2017	vs. Crush	482	12	Lim	10.7	5.0*	7.9	3.8

**Tableau 1 : Principales études comparant la stratégie « provisional stenting » (un stent) vs. les stratégies complexes dans la revascularisation des bifurcations coronaires.**

\*p<0.05 vs. PS. Les 10 études sont toutes des essais contrôlés randomisés. Seule DK Crush-V incluait (exclusivement) des lésions du tronc communs. La réalisation d'un FKB était toujours fortement conseillée voir obligatoire.

Limu : DES de dernière génération avec couverture en -limus (Sirolimus, Zotharolimus, Everolimus), Pacl : DES avec couverture en Paclitaxel. PS : provisional stenting, Clx : stratégie complexe, TLR : target lesion revascularisation, MACE : major adverse cardiac event.

	Année	Design	Population (KBI:no KBI)	Follow-Up (Mois)	Lésion du TC (%)	Vraie bifurcation (%)	MACE (%)		TLR (%)	
							KBI	No KBI	KBI	No KBI
<b>THUEBIS (55)</b>	2009	RCT	110 (1:1)	6	0	62.7	23.2	24.1	17.9	14.8
<b>Nordic III (56)</b>	2011	RCT	477 (1:1)	6	0	49.9	2.1	2.5	1.3	1.7
<b>CORPAL Kiss (57)</b>	2011	RCT	244 (1:1)	12	7	59	9.0	6.0	4.0	2.0
<b>COBIS (20)</b>	2011	Registre	1065 (1:2)	22	0	65.9	10.0*	4.9	9.1*	3.4
<b>Hariki et al. (58)</b>	2013	Registre	72 (1:1)	26	8.3	100	6.1	2.6	12.8	9.1
<b>I-BIGIS (59)</b>	2013	Registre	2813 (1:1)	22	4.7	46.6	14.5	12.7	10.7	8.9
<b>Yamawaki et al. (60)</b>	2014	Registre	253 (1:1)	36	0	28.1	14.6	6.9	14.6*	5.9
<b>Gao et al. (61)</b>	2015	Registre	790 (1:2)	48	100	47.7	7.8	10.0	3.5	5.0
<b>COBIS II (62)</b>	2015	Registre	1901 (1:2)	36	26	40.1	6.8*	8.6	5.8	6.6
<b>CROSS Study (39)</b>	2015	RCT	306 (1:1)	12	0	20.3	14.0	11.8	6.7	2.6
<b>ASAN-MAIN (63)</b>	2017	Registre	413 (1:3)	24	100	26.6	12.5	8.5	8.1	4.4
<b>AOI-LMCA (64)</b>	2018	Registre	738 (1:4)	60	100	13.3	17.0	21.3	10.7	14.3

**Tableau 2 : principales études évaluant les bénéfices cliniques du KBI dans le provisional stenting des bifurcations coronaires. \*p<0.05**  
 Comparaison vs. non KBI. KBI: kissing balloon inflation, MACE: major adverse cardiac event, RCT: randomized controlled trial, TC: tronc  
 commun, TLR: target lesion revascularization.

## **ÉTAPE 1: Concept du rePOT**

Cette thèse avait donc pour objectif le développement et l'évaluation d'une nouvelle technique de provisional stenting des bifurcations coronaires répondant à l'objectif *in fine* de restaurer leur géométrie fractale physiologique pouvant se résumer par :

- ***Une apposition finale complète du stent***
- ***Une ouverture optimale des mailles à l'ostium de la SB***
- ***Une conservation de l'intégrité des vaisseaux (circularité et diamètre de référence).***

Compte tenu des résultats expérimentaux et cliniques des techniques avec juxtaposition de ballons, il paraissait donc nécessaire de modifier la stratégie de provisional stenting des bifurcations pour une technique purement séquentielle comprenant un POT initial systématique. G. Finet a donc imaginé la technique rePOT en 3 temps associant : POT initial + ouverture de la SB + POT final. Chacun des 3 temps ont des objectifs précis :

- i) le POT initial : correction de la malapposition proximale et diminution de l'obstruction métallique ostiale,
- ii) l'ouverture de l'ostium de la SB : correction de l'obstruction métallique ostiale,
- iii) le POT final : correction des malappositions secondaires à l'ouverture de la SB.

En l'absence d'inflation simultanée de ballons, rePOT est par ailleurs 5-French compatible.

RePOT est ainsi pleinement en accord avec l'acronyme de l'EBC (7) résumant l'esprit des nouvelles techniques à venir de stenting des bifurcations : KISSS « *Keep It Simple, Swift and Safe* ».

Contrairement au KBI, dont les confrontations directes à la clinique se sont systématiquement soldées par des échecs, la démarche de validation de la technique du rePOT s'est voulue plus progressive en 4 étapes :

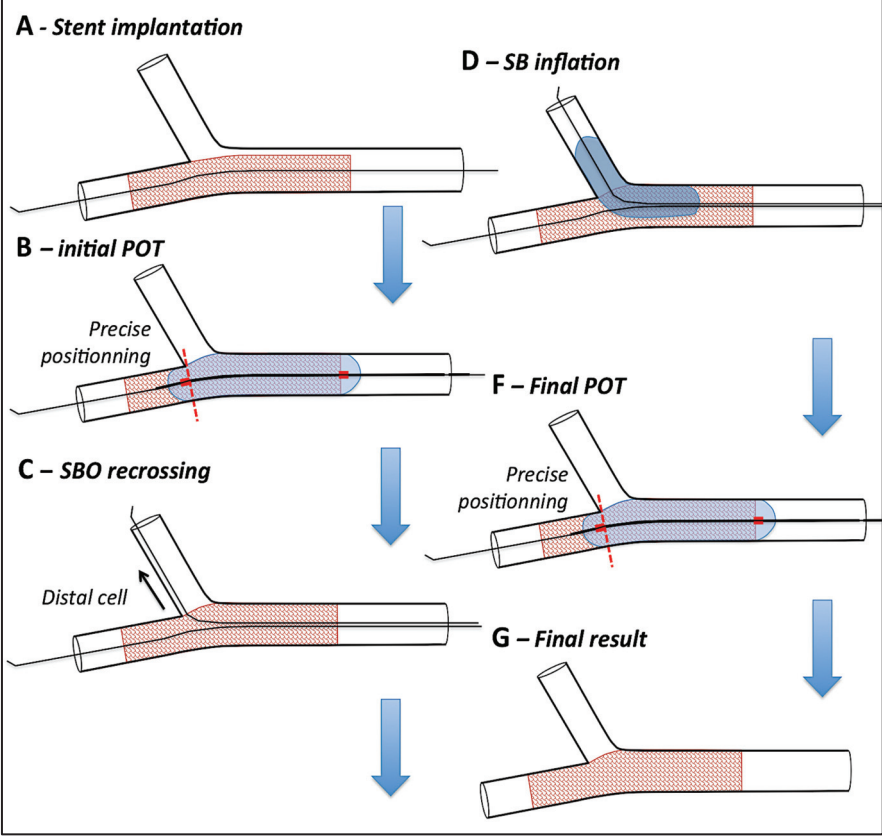
Étape 1 : Concept du rePOT

Étape 2 : Bénéfices mécaniques et preuves de concept expérimentales

Étape 3 : Confirmation des bénéfices mécaniques *in vivo*

Étape 4 : Démonstration des bénéfices cliniques du rePOT dans le provisional stenting

Cette thèse de science présente les résultats et la validation des 3 première étapes.



**Figure 15 :** Stratégie étape par étape de provisional stenting par la technique du rePOT.

POT : proximal optimization technique, SB : side branch, SBO: ostium de la SB.

## **ÉTAPE 2: Preuves expérimentales de concept**

### **Manuscrit # 1 : Analyse comparative de la technique séquentielle d'optimisation proximal vs. les techniques de kissing ballon dans le provisional stenting. (JACC Cardio Interv 2015)**

#### **Introduction :**

Après la première étape de description des concepts soutenant la technique séquentielle rePOT (POT initial + SB inflation + POT final), cette étude visait à les valider expérimentalement. Dans ce travail nous avons utilisé un modèle de banc présentant des caractéristiques similaires aux bifurcations coronaires en particulier concernant leurs géométrie fractale et rigidité pariétale. Afin d'être le plus démonstratif possible, un modèle de type tronc commun a été privilégié, offrant la différence de diamètre MB/MoV la plus importante et donc les conditions les plus difficiles concernant les problématiques de malapposition. La technique rePOT a été comparée à toutes les autres techniques existantes utilisant une juxtaposition de ballons, aussi bien les KBI classiques qu'alternatifs (asymétrie des pressions d'inflation).

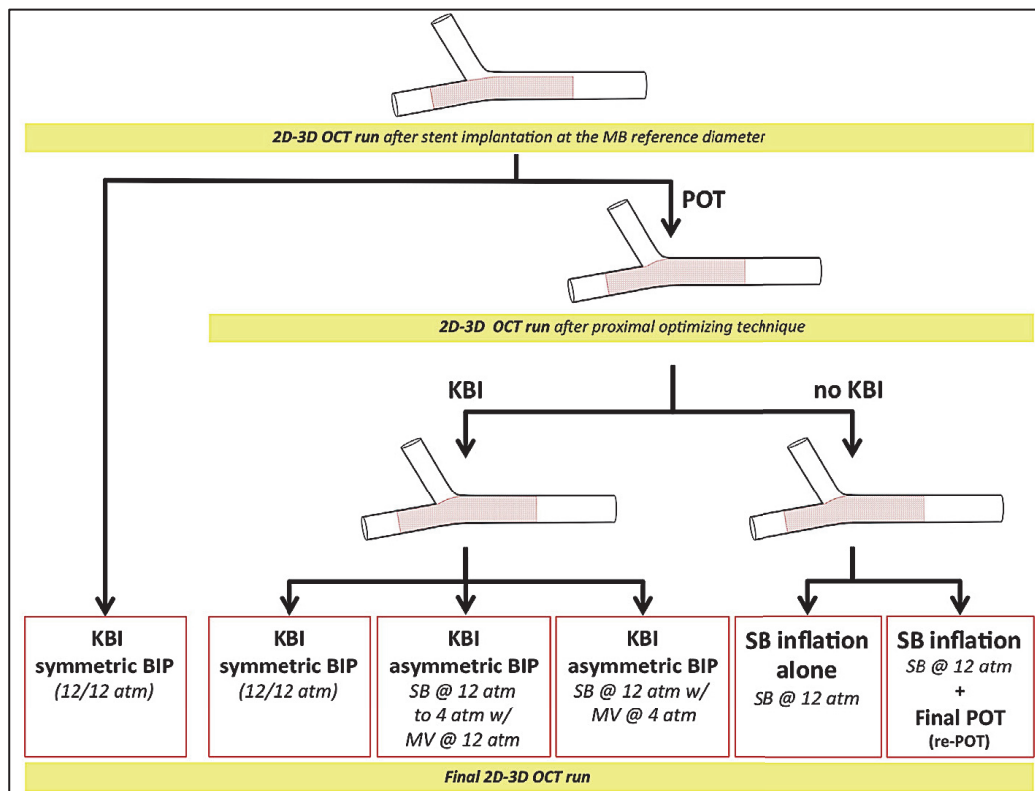
#### **Matériels et méthodes :**

##### *Protocole*

6 stratégies de provisional stenting ont donc été comparées (Figure 15) :

1. KBI classique
2. POT initial + KBI classique (MB : 12 atm/SB : 12 atm)
3. POT initial + KBI asymétrique en pression au dépend de la MB (4 atm/12 atm)
4. POT initial + KBI asymétrique en pression au dépend de la SB (12 atm/4 atm)
5. POT initial + ouverture de la SB
6. RePOT complet (POT initial + ouverture de la SB + POT final)

Pour chaque stratégies 2 DES de dernière génération (design => 2 connecteurs type « peak to peak ») : Promus™ Premier (PP) 3.5x20mm (*Boston Scientific*, Maple Grove, Minnesota) et Ultimaster™ (UL) 3.5x24mm (*Terumo*, Leuven, Belgium) ont été implantés.



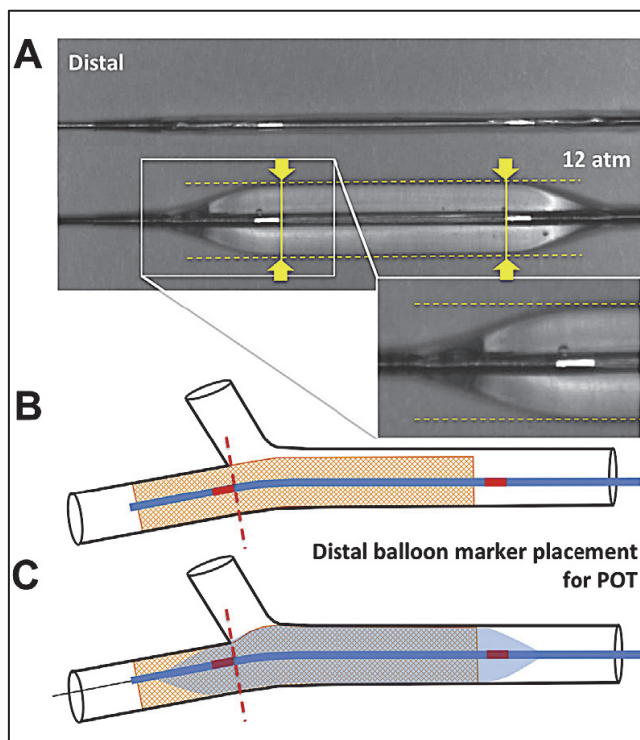
**Figure 16 :** « Flow chart » des 6 stratégies de provisional stenting.

BIP : balloon pressure inflation, KBI : kissing balloon inflation, MB : main branch, MV : main vessel, OCT : optical coherence tomography, POT : proximal optimization technique, SB : side branch.

#### *Proximal Optimization Technique*

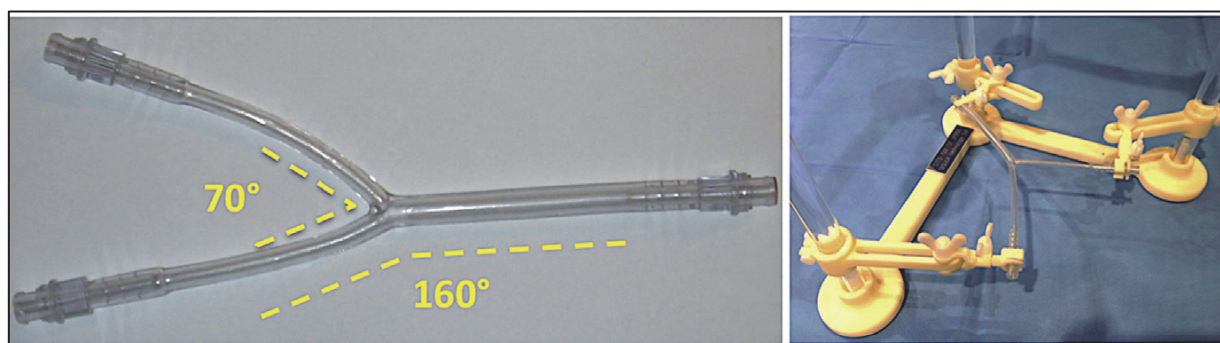
Les POT initiaux (n=40) étaient systématiquement réalisés avec des ballons compliants de 4.0 mm inflatés à 16 atm. Le positionnement du ballon de POT était précis afin de conserver son parallélisme jusqu’au plan de coupe de la carène (figure 16). Après observation des caractéristiques du ballon utilisé (Maverick™, Boston Scientific, Maple Grove, Minnesota), en particulier la position du marqueur distal par rapport à celle du parallélisme, il avait été déterminé que la position optimal était lorsque le marqueur distal est juste au plan de coupe de la carène. Par ailleurs, une sous analyse spécifique des bénéfices mécaniques propres aux POT avait été planifiée.

**Figure 17:** Positionnement optimale du ballon de POT par rapport à la carène. Ballon compliant Maverick™ 4.0 mm.



### *Banc fractale*

Les bancs (Segula Technologies, Saint-Priest, France) étaient en polychlorure de vinyle de 1 mm d'épaisseur de type tronc commun (avec  $D_{MoV}=4.4\text{mm}$ ,  $D_{MB}=3.4\text{mm}$  et  $D_{SB}=3.1\text{mm}$ ). Leur anatomie répondait à la formule de Finet des bifurcations fractales ( $D_{MoV}=0.678 \times (D_{MB}+D_{SB})$ ). L'élasticité des bancs était équivalente à celle d'une artère athérosclérotique fibreuse (i.e., 700 to 1,500 kPa). Chaque design de banc a été vérifié par OCT avant toute manipulation. Afin de conserver un angle de bifurcation constant de  $80^\circ$ , les bancs étaient fixés à un support immergé dans un bain de sérum physiologique à température constante de  $37^\circ\text{C}$ .



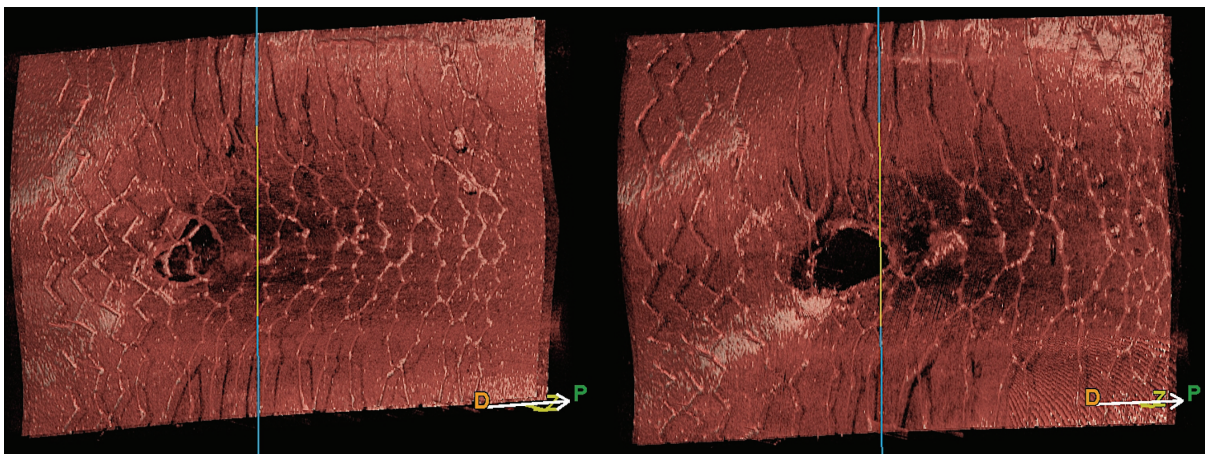
**Figure 18:** Modèles de banc fractal de bifurcation coronaire de type tronc commun.



### *Analyses OCT 2D et 3D*

A chaque étape, des acquisitions OCT-2D et -3D étaient réalisées avec le système LUNAWAVE Optical Frequency Domain Imaging (OFDI) (Terumo Europe, Leuven, Belgique) pour quantifier : aire de la lumière, diamètre moyen ( $D_{\text{moy}}$ ), maximum ( $D_{\text{max}}$ ) et minimum ( $D_{\text{min}}$ ). L'index d'ellipticité était calculé par le rapport  $D_{\text{max}}/D_{\text{min}}$  (tel que 1.0 est la circularité parfaite). Chaque paramètre était mesuré à l'entrée proximale du stent, au milieu du MoV et au milieu du MB. Le seuil de malapposition des mailles en OCT était défini par la somme de l'épaisseur de maille et de la résolution axiale en OCT ( $15\mu\text{m}$ ) soit  $100\mu\text{m}$  (PP) et  $110\mu\text{m}$  (UL). La malapposition globale était estimée par le ratio de mailles malapposées / mailles totales par coupes millimétriques successives sur de l'ensemble des stents (A).

L'obstruction métallique de la SB était mesurée par planimétrie sur les vues en mode « carpet » à chaque étape (Figure 18). L'obstruction globale était calculée telle que  $A1/A2 \times 100\%$ , et le ratio de cellule distale tel que  $A3/A2 \times 100\%$  ( $A1$ = surface de stent en regard de l'ostium,  $A2$ = surface de l'ostium  $A3$ = surface de la cellule la plus distale de l'ostium).



**Figure 19 :** Illustrations du mode « carpet » d'ostia de branche accessoire (SB) obtenus par acquisition 3D par OFDI (Terumo Europe, Leuven, Belgique). Même stent (Promus™ Premier), post dilaté avec POT initial, avant (à gauche) et après (à droite) ouverture de la collatérale au ballon.

## Résultats :

### *Première démonstration des effets mécaniques du POT initial.*

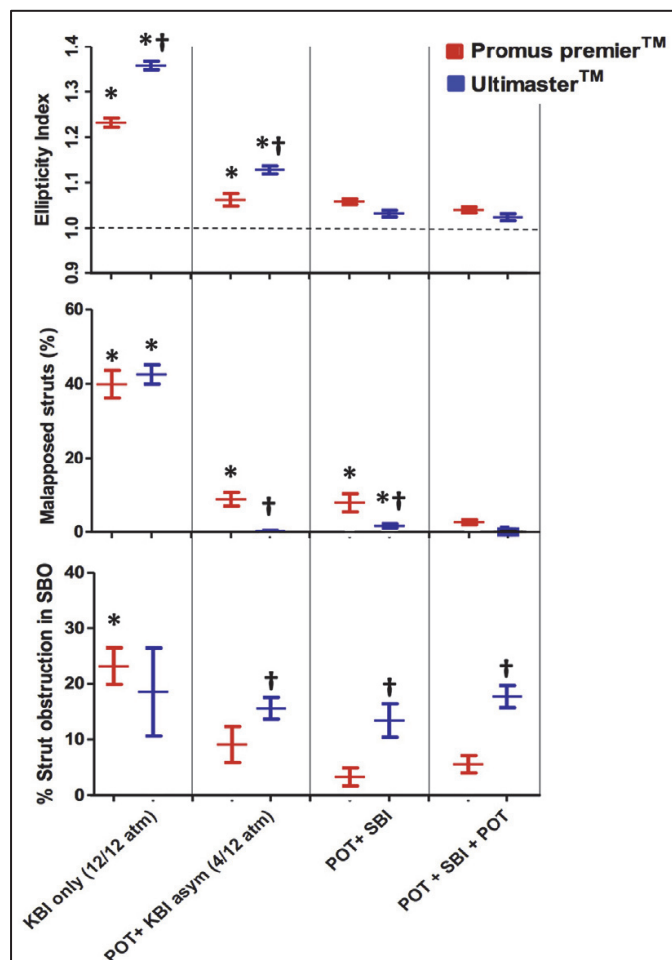
Ce travail permet pour la première fois de démontrer et de quantifier les bénéfices mécaniques spécifiques au POT initial. Ainsi, le POT initial corrige la malapposition proximale et la différence de diamètre entre le stent et le MoV (de  $0.76 \pm 0.06$  mm à  $0.00$  mm,  $p < 0.05$ ), limite l'obstruction métallique ostiale de la SB (de  $34.0 \pm 7.4\%$  à  $26.0 \pm 4.2\%$   $p < 0.05$ ) tout en facilitant le franchissement ultérieur du guide vers la SB préférentiel par l'agrandissement de la cellule ostiale distale (de  $22.1 \pm 15.9\%$  à  $28.7 \pm 19.6\%$ ,  $p < 0.05$ ).

### *Démonstration de la supériorité de la technique de provisional stenting rePOT (Figure 19).*

La stratégie séquentielle rePOT obtient le meilleur résultat mécanique final en comparaison avec les 5 autres techniques avec juxtaposition de ballons (tableaux 2 et 3 de l'article). Le rePOT permet à la fois une parfaite conservation de la circularité du MoV et une malapposition finale effondrée aussi bien avec le PP que l'UL.

**Figure 20 :** Comparaison des principaux résultats mécaniques selon la technique de provisional stenting utilisée sur les 2 design de DES.

Valeurs exprimées en moyenne  $\pm$  DS. \* $p < 0.05$  vs. séquence rePOT. † $p < 0.05$  vs. Promus Premier™. KBI: kissing balloon inflation, POT: proximal optimization technique, SBI: side branch inflation, SBO: side branch obstruction.



## **Discussion :**

Cette étude valide expérimentalement pour la première fois l'ensemble des bénéfices mécaniques attendus avec la technique de provisional stenting rePOT. En comparaison avec les principales autres techniques avec juxtaposition de ballons, dont le KBI, le rePOT effondre la malapposition globale, optimise l'obstruction métallique de l'ostium de la SB sans altérer l'intégrité des vaisseaux, en particulier du MoV.

Par ailleurs, ce travail démontre aussi expérimentalement, pour la première fois, le double intérêt du POT initial, avec à la fois l'amélioration de l'apposition du stent et une première optimisation de l'ostium de la SB. Ces bénéfices restent présents quelle que soit la technique ultérieurement utilisée, rePOT ou avec juxtaposition de ballons (comparaison groupe 1 et 2). De plus, l'analyse spécifique des effets mécaniques du POT final (groupe 5 et 6) en conclusion de la séquence rePOT en justifie aussi sa réalisation systématique. Ainsi, le POT final optimise encore la malapposition, en particulier secondaire à l'ouverture de la SB, au prix d'une dégradation modérée du résultat de l'ostium de la SB.

Ainsi chacune des 3 étapes du rePOT semble indispensables afin d'obtenir le meilleur compromis mécanique final et parfaitement remplir le cahier des charges initialement fixé. Le rePOT, technique simple et 5-french compatible, est donc une alternative crédible aux techniques avec juxtaposition type KBI dans le provisional stenting des bifurcations coronaires.



# Comparative Analysis of Sequential Proximal Optimizing Technique Versus Kissing Balloon Inflation Technique in Provisional Bifurcation Stenting

## Fractal Coronary Bifurcation Bench Test

Gérard Finet, MD, PhD,\* François Derimay, MD, MSc,\* Pascal Motreff, MD, PhD,† Patrice Guerin, MD, PhD,‡ Paul Pilet, B Eng,‡ Jacques Ohayon, PhD,§ Olivier Darremont, MD,|| Gilles Rioufol, MD, PhD\*

### ABSTRACT

**OBJECTIVES** This study used a fractal bifurcation bench model to compare 6 optimization sequences for coronary bifurcation provisional stenting, including 1 novel sequence without kissing balloon inflation (KBI), comprising initial proximal optimizing technique (POT) + side-branch inflation (SBI) + final POT, called "re-POT."

**BACKGROUND** In provisional bifurcation stenting, KBI fails to improve the rate of major adverse cardiac events. Proximal geometric deformation increases the rate of in-stent restenosis and target lesion revascularization.

**METHODS** A bifurcation bench model was used to compare KBI alone, KBI after POT, KBI with asymmetric inflation pressure after POT, and 2 sequences without KBI: initial POT plus SBI, and initial POT plus SBI with final POT (called "re-POT"). For each protocol, 5 stents were tested using 2 different drug-eluting stent designs: that is, a total of 60 tests.

**RESULTS** Compared with the classic KBI-only sequence and those associating POT with modified KBI, the re-POT sequence gave significantly ( $p < 0.05$ ) better geometric results: it reduced SB ostium stent-strut obstruction from  $23.2 \pm 6.0\%$  to  $5.6 \pm 8.3\%$ , provided perfect proximal stent apposition with almost perfect circularity (ellipticity index reduced from  $1.23 \pm 0.02$  to  $1.04 \pm 0.01$ ), reduced proximal area overstretch from  $24.2 \pm 7.6\%$  to  $8.0 \pm 0.4\%$ , and reduced global strut malapposition from  $40 \pm 6.2\%$  to  $2.6 \pm 1.4\%$ .

**CONCLUSIONS** In comparison with 5 other techniques, the re-POT sequence significantly optimized the final result of provisional coronary bifurcation stenting, maintaining circular geometry while significantly reducing SB ostium strut obstruction and global strut malapposition. These experimental findings confirm that provisional stenting may be optimized more effectively without KBI using re-POT. (J Am Coll Cardiol Intv 2015;8:1308-17)

  2015 by the American College of Cardiology Foundation.

In provisional bifurcation stenting, kissing balloon inflation (KBI) fails to improve the rate of major adverse cardiac events (MACE) compared with non-KBI treatment (1-4). In the COBIS (Coronary Bifurcation Stent) registry, KBI was actually associated with a higher MACE rate, with more than 18% arterial diameter overstretch leading to significantly more frequent reintervention. There

From the \*Department of Interventional Cardiology, Cardiovascular Hospital and Claude Bernard University and INSERM Unités Mixtes de Recherche 1060, Lyon, France; †Cardiology Department, Centre Hospitalier Universitaire Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; ‡Cardiology, Unités Mixtes de Recherche 915, l'Institut du Thorax, Nantes, France; §Laboratory TIMC-IMAG, DynaCell, Centre National de la Recherche Scientifique, Unit s Mixtes de Recherche 5525, Institut de l'Ingénierie et de l'Information de Santé (In3S), Grenoble, France; and the ||Clinique Saint Augustin, Bordeaux, France. Boston Scientific France and Terumo France provided all stent samples, unconditionally, for this study. Dr. Motreff has served as a consultant for St. Jude Medical, Abbott Vascular, and Terumo. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Finet and Derimay contributed equally to this work.

Manuscript received February 3, 2015; revised manuscript received March 31, 2015, accepted May 5, 2015.

was also a significant difference in main vessel reintervention rates: 9.1% with KBI versus 3.4% without (2).

KBI juxtaposes 2 balloons of diameters adapted to the 2 daughter vessels: the main branch (MB) and side branch (SB). The expected proximal geometry often fails to match the linear fractal ratio between the 3 diameters of the bifurcation (5), inducing oblong proximal deformation and proximal arterial overstretch (2).

Several highly contributive studies have suggested technical improvements to alleviate this effect: reducing the nonuniformity of proximal stent expansion by proximal dilation of the mother vessel (MoV) with an optimally sized balloon after KBI (6), minimizing the overlap between the 2 balloons (7), applying asymmetric inflation pressures (8), and finally, foregoing KBI altogether in favor of a final proximal optimizing technique (POT) (9).

POT consists of inflating a balloon to the MoV reference diameter and positioning it forward of the carina. There are 2 advantages to this, which are recognized although not yet quantified: 1) there is a small opening between the side branch ostium struts; and 2) malapposition in the stented MoV segment is

completely corrected while maintaining perfect arterial circularity (10).

The present experimental study used optical coherence tomography (OCT) on a fractal bifurcation bench model with 2 latest-generation drug-eluting stents to compare various KBI sequences with and without POT and 2 sequences without KBI associating initial POT plus side branch inflation (SBI) or POT plus SBI plus final POT; the latter is known as “re-POT.”

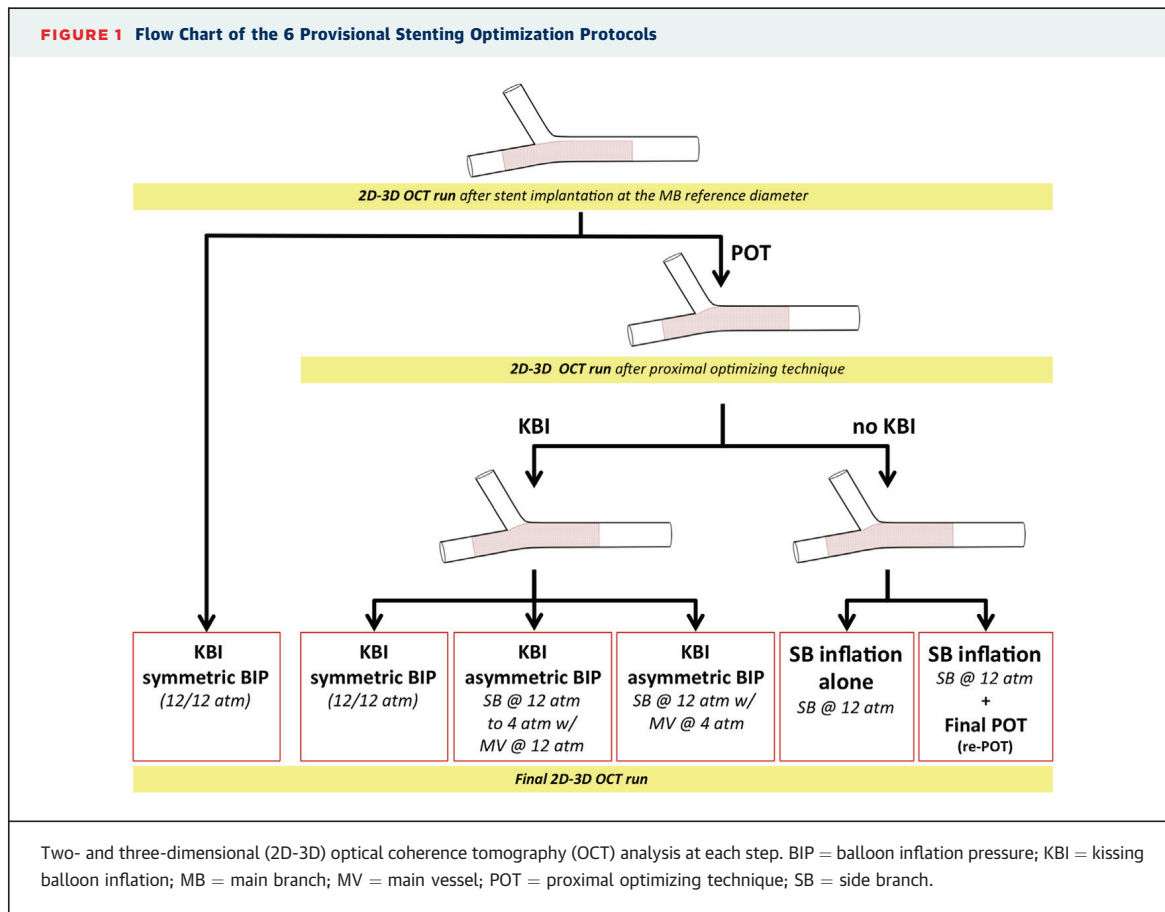
### METHODS

**EXPERIMENTAL PROTOCOLS.** Six provisional stenting optimization protocols are shown in Figure 1, covering techniques used or suggested in a range of publications (1,2,4,9). For each protocol, 5 stents were assessed for each of the 2 drug-eluting models, for a total of 60 tests. Each protocol began with implantation of a stent with the main-branch reference diameter (10):

- Protocol 1. KBI with symmetric inflation pressure (12/12 atm) and noncompliant balloons (3.5 × 15 mm and 3.0 × 15 mm balloon in MoV and SB,

### ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

- KBI** = kissing balloon inflation
- MB** = main branch
- MoV** = mother vessel
- OCT** = optical coherence tomography
- POT** = proximal optimizing technique
- SB** = side branch
- SBI** = side branch inflation
- SBO** = side branch ostium



respectively). This is the classic final kissing balloon technique implemented in clinical studies (11).

- *Protocol 2.* Same as protocol 1, but after POT.
- *Protocol 3.* Same as protocol 2, but with asymmetric KBI pressures. This was proposed by Mortier et al. (8), with 12 atm in SB then deflation to 4 atm and simultaneous main vessel inflation to 12 atm.
- *Protocol 4.* Same as protocol 3, but inverting the inflation asymmetry: 12 atm in SB, then KBI with 12 atm in SB, and 4 atm in main vessel.
- *Protocol 5.* POT sequence, then 12 atm SBI (without KBI).
- *Protocol 6.* POT sequence, then 12 atm SBI, and then final POT (without KBI). The final POT uses the same positioning and inflation pressure as the initial POT. The full sequence is called “re-POT.”

**DESCRIPTION OF POT.** POT should stretch the struts in the bifurcation up to the carina, to allow proximal stent expansion to the MoV diameter so as to correct the difference in diameter between MB and MoV (12). There are 3 factors to account for when selecting and deploying the balloon: 1) precise balloon positioning, guided by the distal radio-opaque marker, which is essential to ensuring the mechanical effects of

inflation on the bifurcation region; 2) identifying the point where the sides of the inflated balloon cease to be parallel; and 3) determining the degree of balloon compliance, so as to adjust the final diameter. **Figure 2** shows that the sides of the inflated balloon cease to be parallel precisely at the inner edge of the radio-opaque markers. Thus, balloon positioning for POT is such that the inner edge of the distal radio-opaque marker lies in the MB ostium cross section (i.e., just at the carina). A compliant balloon measuring  $4.0 \times 15$  mm at 16 atm (Maverick, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) was adapted for the bench models.

#### FRACTAL CORONARY BIFURCATION BENCH MODEL.

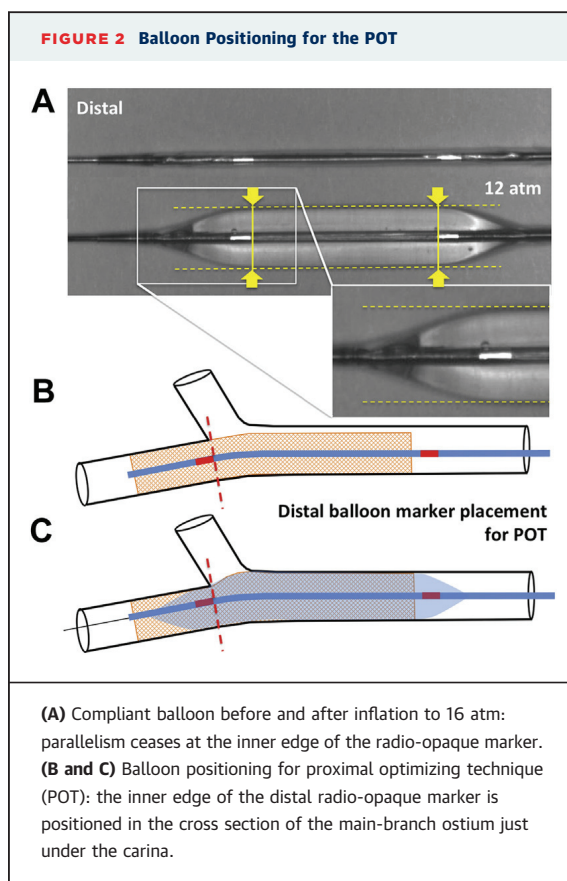
A vinyl polychloride bifurcation bench model (**Figure 3A**) with 1-mm thickness was specially designed with lumen diameters of 4.4, 3.4, and 3.1 mm for MoV, MB, and SB, respectively (Segula Technologies, Saint-Priest, France). These diameters respect the fractal geometry of coronary bifurcations (12). Bench model elasticity should approximate that of a fibrotic atherosclerotic arterial wall (i.e., 700 to 1,500 kPa) (13). All the bifurcation bench model measurements were precisely checked on OCT to determine the true geometry after manufacture. Elasticity was assessed on a uniaxial extension test (TA-XT2i texture analyzer, Stable Micro Systems, Surrey, United Kingdom) to determine the true Young’s modulus. All procedures were performed in a water bath held at 37° by thermostat. The bench models were fixed to a support to ensure angular positioning (**Figure 3A**) (5).

#### STENT MODELS USED IN THE BIFURCATION BENCH MODEL.

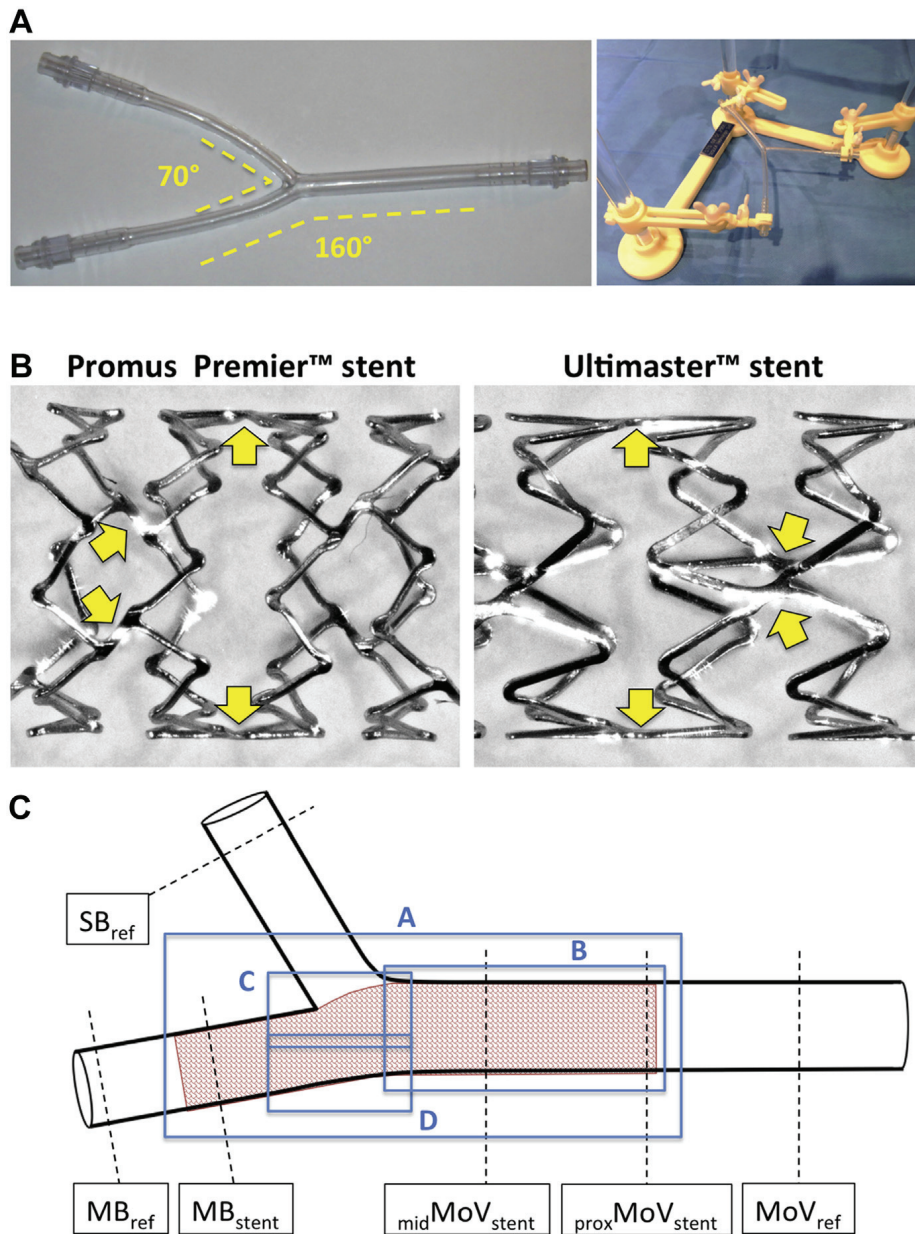
Two latest-generation drug-eluting stents of different designs were used (**Figure 3B**): 1) the  $3.5 \times 20$  mm Promus Premier (PP) (Boston Scientific, Maple Grove, Minnesota), a platinum-chromium stent platform with 81  $\mu$ m strut thickness (+ abluminal 5- $\mu$ m coating) and 6-sinusoid rings, and 2 offset peak-to-peak connectors between adjacent rings with 120° ring-to-ring offset, creating a helical aspect; and 2) the  $3.5 \times 24$  mm Ultimaster (UL) (Terumo Europe, Leuven, Belgium), a cobalt-chromium stent platform with 80  $\mu$ m strut thickness (+ abluminal 15- $\mu$ m coating) and 6-sinusoid rings, and 2 in-phase peak-to-peak connectors between adjacent rings with 90° ring-to-ring offset.

#### 2- AND 3-DIMENSIONAL OCT IMAGE ACQUISITION AND ANALYSIS.

Two-dimensional OCT was performed using the ILUMEN OCT imaging system (St. Jude Medical, Minneapolis, Minnesota) with a C7 Dragonfly intravascular imaging catheter. Automatic pullbacks were performed at 10 mm/s. Offline quantitative analysis of the 2-dimensional OCT images used proprietary software. Three reference sites



**FIGURE 3** Methodological Aspects of the Experimental Protocol



**(A)** Fractal coronary bifurcation stent model. The bench models were fixed on a support. **(B)** Comparison between the 2 drug-eluting stent designs (**yellow arrows** indicate connectors). **(C)** Description of 2-dimensional OCT measurement sites. A, B, C, and D indicate the 4 malapposition analysis regions described in the Methods section. MoV = mother vessel; other abbreviations as in [Figure 1](#).

(MoV, MB, and SB) were defined per bifurcation bench model, as were 3 stent sites: 1) most proximal site in MoV; 2) midsegment site between the bifurcation and the proximal end of the stent; and 3) distal stent site in MB. For each site, the parameters measured were: area, mean diameter, maximum diameter ( $D_{max}$ ), and minimum diameter ( $D_{min}$ ) ([Figure 3C](#)). An ellipticity index was calculated as

$D_{max}/D_{min}$ . The OCT strut malapposition threshold was defined for either stent model as strut thickness + coating thickness + 15- $\mu$ m axial OCT resolution (i.e., 100  $\mu$ m for PP and 110  $\mu$ m for UL). Four regions of strut malapposition analysis were defined ([Figure 3C](#)): 1) a global region covering the entire length of the stent; 2) a proximal region, in the MoV; 3) a semicircular (180°) region comprising carina

**TABLE 1 Quantitative Analysis of the Mechanical Effects of POT**

Pooled Results (Promus Premier and Ultimaster Stents)	Before POT (n = 40)	After POT (n = 40)
Mean MoV <sub>ref</sub> D, mm	4.08 ± 0.03*	4.23 ± 0.08
Proximal mean stent D, mm	3.32 ± 0.08*	4.23 ± 0.08
Expected stepwise difference in diameter between MoV <sub>ref</sub> -MB <sub>ref</sub> according to fractal geometry	0.83 ± 0.03	NA
Measured diameter difference between MoV <sub>ref</sub> and stent, mm	0.76 ± 0.06*	0
Ellipticity ratio of reference MoV	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.01
Ellipticity ratio of stent in MoV	1.04 ± 0.02	1.03 ± 0.02
Stent strut obstruction in SBO, %	34.0 ± 7.4*	26.0 ± 4.2
Distal cell area ratio in SBO, %	22.1 ± 15.9*	28.7 ± 19.6

Values are mean ± SD. \*p < 0.05 versus after POT.  
D = diameter; MB = main branch; MoV = mother vessel; NA = not applicable; POT = proximal optimizing technique; ref = reference; SBO = side branch ostium.

and SB; and 4) a complementary semicircular region facing the carina and SBO. In the global region, strut malapposition was expressed as the percentage of analyzed struts found to be malapposed; OCT slices were acquired every millimeter. In the other 3

regions, results were expressed as the maximum distance of the most malapposed strut in the region in question and as the number of observed malappositions per protocol.

Three-dimensional (3D) OCT was performed using the LUNAWAVE optical frequency domain imaging (OFDI) system (Terumo Europe, Leuven, Belgium) with a FastView optical frequency domain imaging catheter. A 3D representation of each acquisition was displayed in a carpet view using proprietary software and was oriented so as to be perpendicular to the SB. Stent-strut obstruction in the SBO was calculated as:  $(A1/A2) \times 100\%$ , where A1 is the total area of the struts projecting into the SBO, and A2 is the total SBO area. The area of the most distal strut cell in the SBO was measured to provide the ratio (%) of distal strut cell area to SBO area.

#### MICROFOCUS X-RAY COMPUTERIZED TOMOGRAPHY.

The bench models were scanned (SkyScan 1272, Bruker, Brussels, Belgium) at a resolution of 10 μm/pix and visualized in 3D.

**TABLE 2 Comparison of the 6 Provisional Stenting Optimization Protocols: Promus Premier Stent**

	With KBI		Without KBI			
	No POT	With POT		With POT First		
	Sym KBI (12/12 atm)	Sym KBI (12/12 atm)	Asym KBI (4 atm SB 12 atm MV)	Asym KBI (12 atm SB 4 atm MV)	+ SBI Alone (12 atm)	+ SBI + POT (Re-POT)
n	5	5	5	5	5	5
Proximal stent segment in MoV						
Area overstretch, %	-0.3 ± 1.9	3.8 ± 5.2	3.2 ± 0.8	1.5 ± 1.9	3.6 ± 3.2	3.3 ± 3.0
Ellipticity ratio	1.07 ± 0.05	1.08 ± 0.05*	1.06 ± 0.04	1.03 ± 0.03	1.04 ± 0.02	1.03 ± 0.01
Midstent segment in MoV						
Area overstretch, %	24.2 ± 7.6*	8.4 ± 0.2	8.0 ± 0.2	8.0 ± 0.3	7.9 ± 0.4	8.0 ± 0.4
Ellipticity ratio	1.23 ± 0.02*	1.17 ± 0.01	1.06 ± 0.03	1.09 ± 0.02*	1.06 ± 0.01	1.04 ± 0.01
Distal stent segment in MB						
Area overstretch, %	0.3 ± 1.0	0.2 ± 2.4	0.4 ± 4.3	0.2 ± 2.6	0.3 ± 3.8	0.4 ± 4.6
Ellipticity ratio (MB)	1.03 ± 0.02	1.05 ± 0.02	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.04 ± 0.00
Stent strut obstruction in SBO, %	23.2 ± 6.0*	9.1 ± 7.2	7.3 ± 6.5	3.8 ± 6.5	3.3 ± 3.6	5.6 ± 8.3
Global stent MAP						
Total number of analyzed struts	883	813	818	804	842	835
% of malapposed struts	40.0 ± 6.2*	10.3 ± 4.6*	8.8 ± 4.1*	20.4 ± 5.8*	7.9 ± 5.4	2.6 ± 1.4
Proximal stent segment MAP						
Number of cases with malapposed strut	5*	5*	5*	4	3	1
Max distance of malapposed struts, μm	710	260	220	230	170	200
Carina MAP						
Number of cases with malapposed strut	5*	4	5*	5*	2	1
Max distance of malapposed struts, μm	1,100	520	790	1,000	210	260
Wall facing SBO MAP						
Number of cases with malapposed strut	4	5	5	5	4	3
Max distance of malapposed struts, μm	390	540	290	330	310	260

Values are mean ± SD. \*p < 0.05 versus re-POT.  
Asym = asymmetric; KBI = kissing balloon inflation; MAP = malapposition; MB = main branch; Mid = mid segment; MoV = mother vessel; MV = main vessel (mother vessel + main branch axis); POT = proximal optimizing technique; SBI = side branch inflation; Sym = symmetric; re-POT = + POT final; SBO = side branch ostium.



**STATISTICAL ANALYSIS.** The quantitative variables indicate changes in the bifurcation bench model geometry during the various stenting optimization phases for each protocol, and are presented as mean ± SD. The Wilcoxon nonparametric matched pairs test was used to compare the quantitative effects of POT (n = 40 per group). In the comparison between the 6 bifurcation stenting optimization protocols, the re-POT sequence was compared with the other 5 protocols by the Mann-Whitney nonparametric unmatched test for continuous quantitative variables and by chi-square test for discontinuous quantitative variables (n = 5 per group). Analysis used SPSS version 16.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois). A p value <0.05 was considered statistically significant.

**RESULTS**

**FRACTAL BIFURCATION BENCH MODEL GEOMETRY AND ELASTICITY CHECKS AFTER MANUFACTURE.** After polymerization and stripping, the bench models were subject to retraction that was not perfectly

isotropic. The lumen diameters of the 50 bifurcation bench models were slightly less than those specified at the design stage: the mean measured MoV, MB, and SB diameters were 4.08 ± 0.03 mm, 3.20 ± 0.07 mm, and 2.94 ± 0.06 mm, respectively. The mean difference in diameter between MoV and MB was 0.83 ± 0.03 mm. The mean MoV ellipticity ratio was 1.03 ± 0.02. The mean fractal ratio was 0.66 ± 0.01. The mean Young’s modulus on uniaxial extension test was 1,450 kPa.

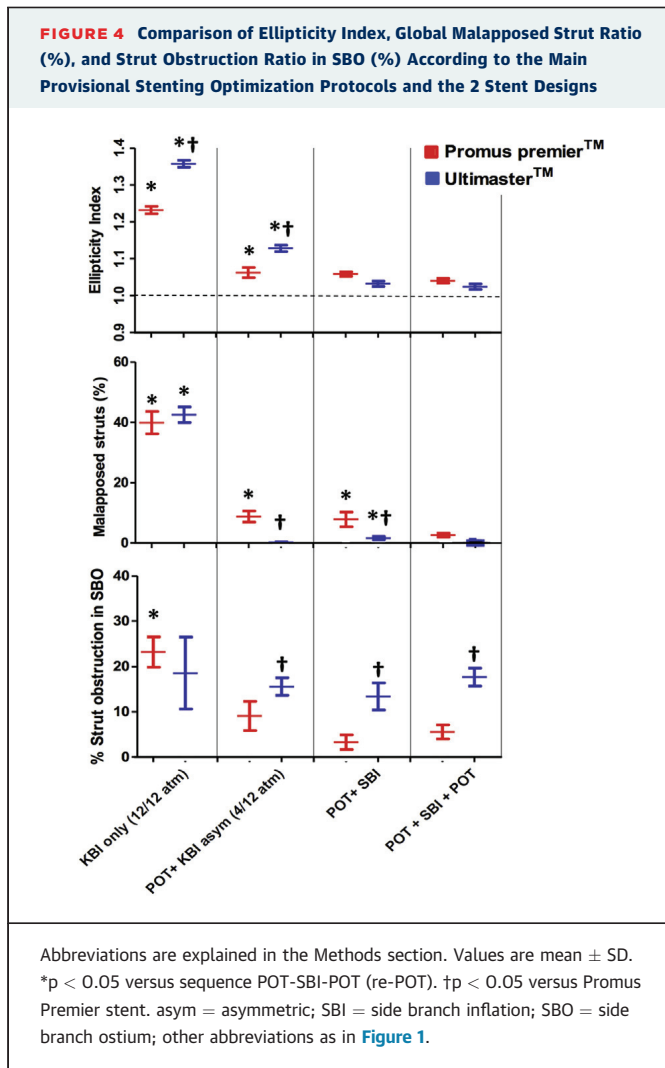
**ANALYSIS OF MECHANICAL EFFECTS OF POT.** Whichever the stent design, POT: 1) completely corrected the expected proximal malapposition in the MoV, conserving circularity; and 2) significantly optimized the enlargement of struts initially projecting into the SBO, reducing SBO strut obstruction (Table 1).

**COMPARATIVE ANALYSIS OF PROVISIONAL STENTING OPTIMIZATION PROTOCOLS.** Tables 2 and 3 compare the 6 protocols for the 2 drug-eluting stent platforms (PP and UL). Figure 4 shows the statistical

**TABLE 3 Comparison of the 6 Provisional Stenting Optimization Protocols: Ultimaster Stent**

	With KBI		Without KBI			
	No POT	With POT		With POT first		
	Sym KBI (12/12 atm)	Sym KBI (12/12 atm)	Asym KBI (4 atm SB 12 atm MV)	Asym KBI (12 atm SB 4 atm MV)	+ SBI Alone 12 atm	+ SBI + POT (re-POT)
n	5	5	5	5	5	5
Proximal stent segment in MoV						
Area overstretch, %	-0.3 ± 3.4*	10.4 ± 3.2	13.6 ± 1.6	13.2 ± 2.4	7.6 ± 0.7	10.9 ± 2.8
Ellipticity ratio	1.05 ± 0.03	1.01 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.03 ± 0.02
Midstent segment in MoV						
Area overstretch, %	17.1 ± 1.6*	18.4 ± 4.0*	16.5 ± 1.2*	15.5 ± 0.9*	11.1 ± 1.7	11.6 ± 2.8
Ellipticity ratio	1.36 ± 0.02*	1.24 ± 0.03*	1.13 ± 0.02*	1.14 ± 0.02*	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.01
Distal stent segment in MB						
Area overstretch (MB), %	0.7 ± 1.3	8.2 ± 6.7	6.7 ± 6.2	3.5 ± 2.8	3.8 ± 1.8	4.9 ± 3.3
Ellipticity ratio (MB)	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.00	1.04 ± 0.01	1.04 ± 0.02
Stent strut obstruction in SBO, %	19.3 ± 16.2	12.4 ± 7.1	15.6 ± 4.4	12.0 ± 8.4	13.4 ± 6.7	17.7 ± 4.4
Global stent MAP						
Total number of analyzed struts	1,179	1,069	1,099	1,082	1,112	1,096
% of malapposed struts	42.8 ± 5.8*	0.7 ± 0.5	0.3 ± 0.2	0.92 ± 1.2	1.6 ± 1.2*	0.1 ± 0.2
Proximal stent segment MAP						
Number of cases with malapposed strut	5*	0	0	0	0	1
Max distance of malapposed strut, µm	830	0	0	0	0	170
Carina MAP						
Number of cases with malapposed strut	5*	0	3*	3*	4*	0
Max distance of malapposed strut, µm	800	0	230	390	590	0
Wall facing SBO MAP						
Number of cases with malapposed strut	1	1	0	1	0	0
Max distance of malapposed strut, µm	230	190	0	210	0	0

Values are mean ± SD. \*p < 0.05 versus re-POT. Abbreviations as in Table 2.



variations in the main 3 mechanical criteria. **Figure 5** presents the main effects of the various provisional stenting optimization techniques.

## DISCUSSION

The present experimental fractal bifurcation bench model study compared 6 procedural sequences with and without KBI, with a view to optimizing the final result of provisional stenting with 2 different stent platforms: PP and UL stents. One of the 6 sequences was a novel non-KBI sequence comprising initial POT + SBI + final POT, called “re-POT.” Re-POT achieved better geometric results than the classic isolated KBI sequence or the other sequences associating POT and modified KBI, with SBO stent-strut obstruction reduced from  $23.2 \pm 6.0\%$  to  $5.6 \pm 8.3\%$  ( $p < 0.05$ ) (PP) and from  $19.3 \pm 16.2\%$  to  $17.7 \pm 4.4\%$  ( $p = \text{ns}$ ) (UL); almost perfect MoV

circularity, with ellipticity index reduced from  $1.23 \pm 0.02$  to  $1.04 \pm 0.01$  ( $p < 0.05$ ) (PP) and from  $1.36 \pm 0.02$  to  $1.03 \pm 0.01$  ( $p < 0.05$ ) (UL); and global stent-strut malapposition reduced from  $40.0 \pm 6.2\%$  to  $2.6 \pm 1.4\%$  ( $p < 0.05$ ) (PP) and from  $42.8 \pm 5.8\%$  to  $0.1 \pm 0.2\%$  ( $p < 0.05$ ) (UL). Stent design affected the scale and variability of the quantitative results but did not affect the principle of optimization.

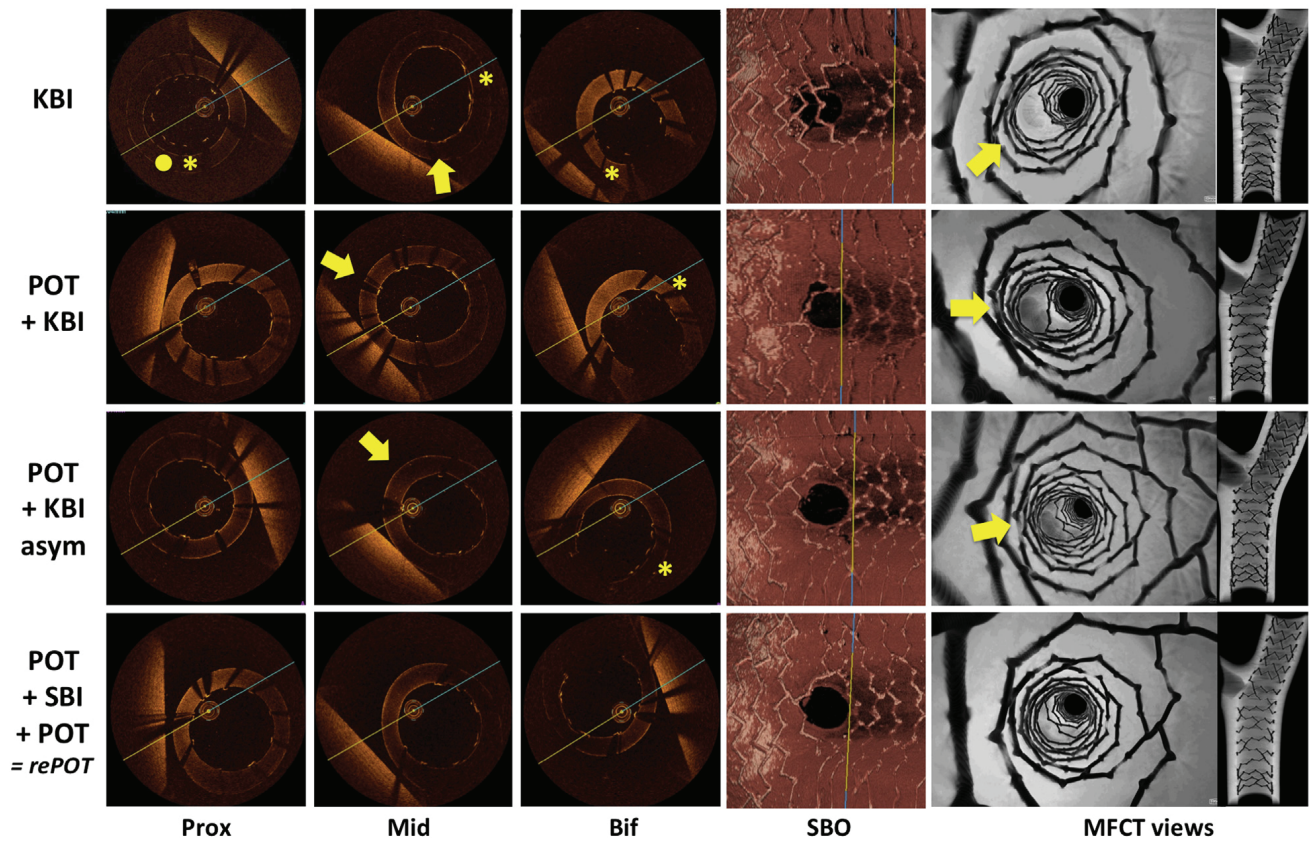
**DETRIMENTAL EFFECTS OF KBI.** The detrimental effects of KBI are induced by oblong proximal deformation caused by the juxtaposition of the 2 balloons. The present results agree with those of Mortier et al. (8), who reported an ellipticity index of 1.36 with KBI. The detrimental effects on fluid dynamics and parietal stress distribution have been clearly demonstrated (7,9).

Several highly contributive studies have described improvements in KBI techniques to reduce this proximal deformation. Completing KBI with a final POT can partially restore proximal stent circularity (ellipticity index  $1.11 \pm 0.04$  vs.  $1.39 \pm 0.06$ ) and reduce malapposition ( $0.6\%$  vs.  $33\%$ ;  $p = 0.02$ ), but does not abolish arterial overstretch in the proximal segment ( $8.5 \pm 0.6 \text{ mm}^2$  vs.  $6.8 \pm 0.4 \text{ mm}^2$ ;  $p < 0.0001$ ) (6). Another interesting comparison is between classic KBI and a more sequential approach without KBI (SB first and final POT) on a bench model (9): malapposition in the proximal segment was significantly reduced ( $2.8 \pm 9.6\%$  vs.  $30.7 \pm 26.4\%$  after KBI;  $p = 0.002$ ). Mortier et al. (8) sought to reduce proximal deformation in KBI using asymmetric inflation pressure, and achieved a significant reduction in ellipticity index, from 1.36 to 1.17 ( $p = 0.001$ ), with an unchanged rate of malapposition ( $6.4\%$  vs.  $6.3\%$ ;  $p = 0.02$ ) and reduced ostial area stenosis ( $15 \pm 9\%$  vs.  $20 \pm 11\%$ ;  $p < 0.001$ ).

Finally, the balloon in the SB overlaps the bifurcation point, so that balloon juxtaposition in the MoV is about one-half of the balloon length. If the stented length in the MoV is greater than the balloon overlap, the proximal malapposition predicted by fractal bifurcation geometry will not be corrected, and circular proximal malapposition (“bottle-neck”) may be induced (6). The present study found exactly this defect.

**CONFIRMATION OF THE DOUBLE ADVANTAGE OF POT.** Olivier Darremont’s POT, described in 2010 in the consensus of the 5th European Bifurcation Club meeting (14), consists of balloon inflation adapted to the MoV diameter with the balloon situated so that the proximal radio-opaque marker is just forward of the carina (10). The present study

**FIGURE 5** 2D/3D-OCT and MFCT Illustration of the Effects of the 4 Main Provisional Stenting Optimization Protocols



\*Strut malapposition. **Arrows** indicate elliptic deformations. **Yellow circle** indicates bottle neck effect. MFCT = microfocus x-ray computerized tomography; other abbreviations as in [Figures 1 and 4](#).

precisely quantified the 2 recognized associated benefits (6,15): 1) moderate SBO strut-cell opening, facilitating distal cell rewiring; and 2) complete circular correction of expected proximal strut malapposition (5).

**BENEFITS OF THE POT-SBI-POT SEQUENCE (CALLED “RE-POT”).** The re-POT sequence described and assessed here: 1) has all the advantages of initial POT; 2) provides very complete SBO strut-cell opening by SBI, with stent design playing a significant role; and 3) corrects, with the final POT, strut malapposition, mainly situated in the carina and the wall facing the SBO. The re-POT sequence gives better results than isolated KBI and also than modified KBI sequences. Mortier et al. (8), as mentioned in the previous text, described a modified final KBI approach using asymmetric inflation pressure, achieving significantly reduced proximal deformation with an unchanged malapposition rate and reduced ostial area stenosis, as confirmed by the present study. In

comparison, the re-POT sequence achieved better reductions in ellipticity index ( $1.06 \pm 0.03$  vs.  $1.04 \pm 0.01$ ;  $p < 0.05$ ), malapposition rate ( $8.8 \pm 2.8\%$  vs.  $2.6 \pm 1.2\%$ ;  $p = 0.02$ ), and ostial area stenosis ( $7.3 \pm 4.7\%$  vs.  $5.6 \pm 4.9\%$ ;  $p < 0.001$ ). The final POT turned out to be necessary, compared with the simple POT-SBI sequence, to correct strut malapposition induced in the bifurcation itself by SBI ( $2.6 \pm 1.2\%$  vs.  $7.9 \pm 3.9\%$ ;  $p < 0.05$ ), although the reduction in SBO strut obstruction was slight ( $5.6 \pm 2.7\%$  vs.  $2.8 \pm 2.8\%$ ;  $p = \text{NS}$ ). The 2 different 2-connector stent designs produced different re-POT results: PP was associated with less SBO strut obstruction ( $5.6 \pm 2.7\%$ ) than UL ( $17.7 \pm 3.4\%$ ), but with a slightly higher overall malapposition rate ( $2.6 \pm 1.2\%$  vs.  $0.1 \pm 0.2\%$ ).

The re-POT sequence induces a moderate shift of the carina (flow divider) toward the MB on SB balloon inflation and the converse during final POT. Finally, however, SB ostial area stenosis is

only slightly affected ( $5.6 \pm 8.3\%$  vs.  $3.3 \pm 3.6\%$  [PP stent];  $17.7 \pm 4.4\%$  vs.  $13.4 \pm 6.7\%$  [UL stent]), and MB and MoV ellipticity ratios remain identical. The final POT is indispensable to correct residual strut malapposition induced on the MB side of the flow divider and on the side of the bifurcation facing the SB ostium.

**RE-POT IN CLINICAL PRACTICE.** Re-POT sequences on bench models provide the best optimization of provisional stenting in coronary bifurcations. Randomized clinical studies will be needed. Meanwhile, acute clinical assessment on endovascular imaging should confirm the geometric and morphologic parameters found in the present bench study.

The re-POT sequence can be used for any of the types of bifurcation lesion described by Medina et al. (16): (0/1), (0/1), (0/1). Carina shifting induced by stent expansion in the main vessel (MoV-MB) will be absent for bifurcation angles close to  $90^\circ$  and maximal for angles close to  $30^\circ$ . Balloon positioning should be identical for final POT, to correct strut malapposition against the carina and the side facing the SB, but inflation pressures for final POT should be lower so as to limit balloon diameter and thus final expansion (usefulness of a compliant balloon). Any coronary bifurcation angioplasty may suffer from carina shifting: 1) for bifurcations graded (0/1), (0/1), 0, the angular impact will be lesser or absent; and 2) conversely, bifurcations graded (0/1), (0/1), 1 incur a risk of SB ostium closure, and initial SB pre-dilation followed by POT is needed to achieve lesion plasticity ahead of the actual re-POT sequence itself.

The re-POT sequence without KBI becomes 5F-compatible.

**STUDY LIMITATIONS.** The fractal bifurcation bench models conformed to optimal coronary bifurcation geometry (12). Like any model, however, they showed intrinsic limitations. They were made in polyvinyl chloride polymer or silicone. The geometry and theoretic dimensions at the design stage are generally altered by the polymerization process, which creates residual stress that is released on mold stripping, reducing the original dimensions. We therefore carefully measured all of the bench models after manufacture to optimize the choice of dimensions and balloon inflation pressures. We also tested real elasticity by measuring the exact Young's modulus. The bench model did not account for stenosis; stenosis location and form vary greatly (16,17). We chose to use cylindrical, axially symmetric models with constant 1-mm thickness but with rigidity (Young's modulus) approximating that

of hypocellular or acellular fibrosis (13). However, models mimicking certain types of bifurcation stenosis can be created with computer-aided design and manufactured by stereolithography. An experimental study with complete digital simulation of the complex process of angioplasty (interaction among balloon inflation, stent expansion, and the visco-elastic behavior of a pathological coronary artery wall) on the basis of models including coronary stenosis should complement the present type of bench study (18). Yet, precise comparative validation remains lacking.

## CONCLUSIONS

A sequence without KBI, associating initial POT, SBI, and final POT ("re-POT"), achieved the best optimization of provisional stenting in coronary bifurcations. A fractal bifurcation bench model compared 6 sequences, with and without KBI: the re-POT sequence optimized the proximal stent segment, with circular geometry, a strut-free SBO, and minimal strut malapposition. These experimental data confirm that provisional stenting optimization can be achieved more effectively without KBI using re-POT. These findings justify further clinical studies.

**REPRINT REQUESTS AND CORRESPONDENCE:** Prof. Gérard Finet, Département de Cardiologie, Hôpital Cardiologique L. Pradel, B.P Lyon-Monchat, 69394 Lyon Cedex 03, France. E-mail: [gerard.finet@univ-lyon1.fr](mailto:gerard.finet@univ-lyon1.fr).

## PERSPECTIVES

**WHAT IS KNOWN?** In provisional bifurcation stenting, final KBI fails to improve the rate of major adverse cardiac events. Proximal geometric deformation induced by juxtaposing the 2 balloons increases the rate of in-stent restenosis and target lesion revascularization.

**WHAT IS NEW?** In comparison with 5 other techniques in a fractal bifurcation bench model, a novel sequence without KBI, called re-POT, significantly optimized the final result, maintaining circular geometry while significantly reducing SB ostium strut obstruction and global strut malapposition.

**WHAT IS NEXT?** The present results encourage moving on to comparative clinical trials.

## REFERENCES

1. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic bifurcation study III. *Circulation* 2011;123:79-86.
2. Gwon HC, Hahn JY, Koo BK, et al. Final kissing ballooning and long-term clinical outcomes in coronary bifurcation lesions treated with 1-stent technique: results from the COBIS registry. *Heart* 2012;98:225-31.
3. Korn HV, Yu J, Ohlow MA, et al. Interventional therapy of bifurcation lesions: a TIMI flow-guided concept to treat side branches in bifurcation lesions—a prospective randomized clinical study (Thueringer bifurcation study, THUEBIS study as pilot trial). *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:535-42.
4. Yamawaki M, Muramatsu T, Kozuma K, et al. Long-term clinical outcome of a single stent approach with and without a final kissing balloon technique for coronary bifurcation. Subanalysis of the TAXUS Japan postmarket surveillance study. *Circ J* 2014;78:110-21.
5. Finet G, Gilard M, Perrenot B, et al. Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *EuroIntervention* 2008;3:490-8.
6. Foin N, Secco GG, Ghilencea L, Krams R, Di Mario C. Final proximal post-dilatation is necessary after kissing balloon in bifurcation stenting. *EuroIntervention* 2011;7:597-604.
7. Murasato Y, Iwasaki K, Yamamoto T, et al. Optimal kissing balloon inflation after single-stent deployment in a coronary bifurcation model. *EuroIntervention* 2014;10:934-41.
8. Mortier P, Hikichi Y, Foin N, et al. Provisional stenting of coronary bifurcations: insights into final kissing balloon post-dilatation and stent design by computational modeling. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:325-33.
9. Foin N, Torii R, Mortier P, et al. Kissing balloon or sequential dilation of the side branch and main vessel for provisional stenting of bifurcations: lessons from micro-computed tomography and computational simulations. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:47-56.
10. Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. *EuroIntervention* 2014;10:545-60.
11. Gao XK, Zhang YJ, Tian NL, et al. Stenting strategy for coronary artery bifurcation with drug-eluting stents: a meta-analysis of nine randomised trials and systematic review. *EuroIntervention* 2014;10:561-9.
12. Huo Y, Finet G, Lefèvre T, Louvard Y, Moussa I, Kassab GS. Optimal diameter of diseased bifurcation segment: a practical rule for percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2012;7:1310-6.
13. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ. Structure dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991;83:1764-70.
14. Hildick-Smith D, Lassen J, Albiero R, et al. Consensus from the 5th European Bifurcation Club meeting. *EuroIntervention* 2010;6:34-8.
15. Alegria-Barrero E, Foin N, Chan PH, et al. Optical coherence tomography for guidance of distal cell recrossing in bifurcation stenting: choosing the right cell matters. *EuroIntervention* 2012;8:205-13.
16. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2006;59:183.
17. Nakazawa G, Yazdani SK, Finn AV, Vorpahl M, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1679-87.
18. Mortier P, De Beule M, Dubini G, Hikichi Y, Murasato Y, Ormiston JA. Coronary bifurcation stenting: insights from in vitro and virtual bench testing. *EuroIntervention* 2010;6 Suppl J:J53-60.

**KEY WORDS** bifurcation bench model, coronary bifurcation, kissing balloon inflation, stent design

## **Manuscrit # 2 : influence du design des DES durant le provisional stenting des bifurcations coronaires par rePOT. (EuroIntervention 2017)**

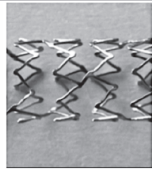

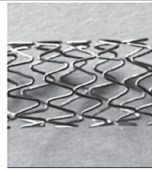
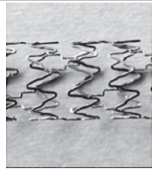

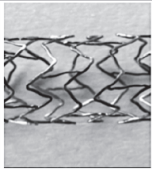
### **Introduction :**

La technique séquentielle de provisional stenting rePOT a démontré expérimentalement d'excellents résultats en comparaison avec les techniques avec juxtaposition de ballons. Ces bénéfices ont été validés sur 2 designs de DES de dernière génération. Cependant les designs des stents peuvent avoir une influence importante sur leurs comportements mécaniques en particulier lors de post-dilatations itératives, situation usuelle du provisional stenting des bifurcations coronaires .

L'objectif de ce travail expérimental sur bancs fractals était d'étudier spécifiquement l'influence des différentes caractéristiques des principaux DES de dernière génération sur le résultat mécanique final de la technique rePOT.

### **Matériel et Méthodes :**

Les éléments techniques de cette expérimentation étaient similaires à ceux de la précédente étude. Ce travail comparait les résultats mécaniques du provisional stenting par la technique rePOT entre les principaux DES de dernière génération (les plus implantés) vs. la technique KBI de référence sur le Promus<sup>TM</sup> Premier (n=5/groupe) (Figures 20 et 21). 6 modèles différents ont été étudiés : Promus<sup>TM</sup> Premier, Xience<sup>TM</sup> Xpedition, Resolute<sup>TM</sup> Integrity, Coroflex<sup>TM</sup> Isar, Ultimaster<sup>TM</sup>, Orsiso<sup>TM</sup>.

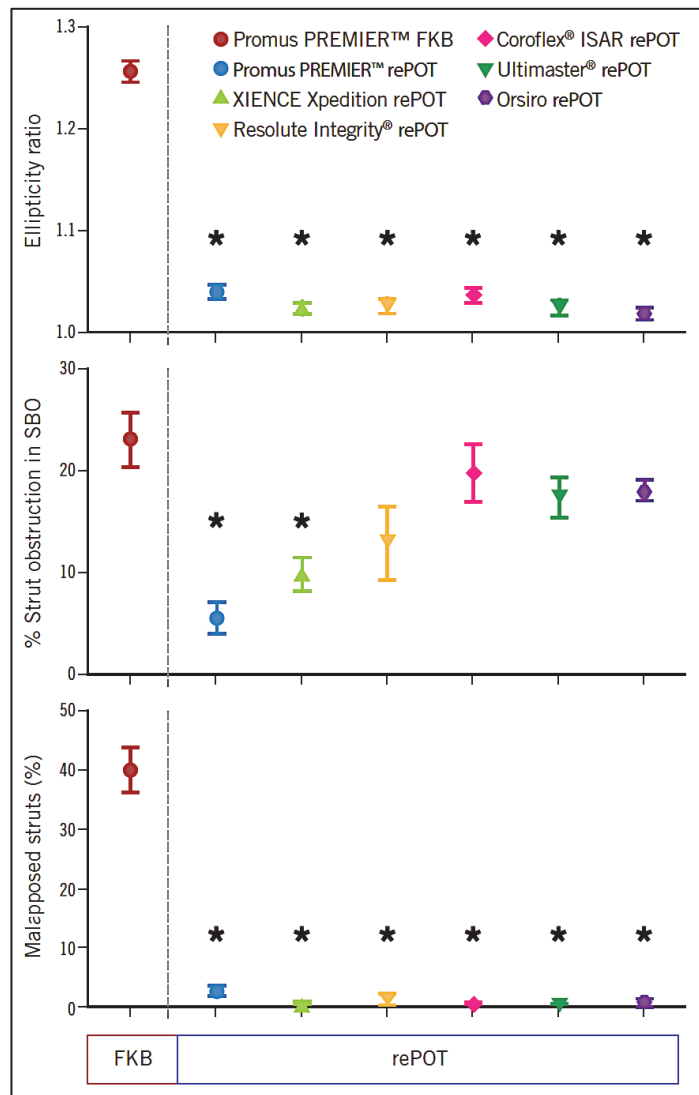
	Promus PREMIER™	XIENCE Xpedition	Resolute Integrity®	Coroflex® ISAR	Ultimaster®	Orsiro
						
Platform size (mm)	3.5x20	3.5x23	3.5x22	3.5x27	3.5x24	3.5x22
Alloy	PtCr	CoCr	CoCr	CoCr	CoCr	CoCr
Connectors	2	3	2	3	2	3
Connector type	Peak-to-peak	Peak-to-valley	Peak-to-peak	Peak-to-valley	Peak-to-peak	Valley-to-valley
Strut thickness (µm)	86	89	95	64	95	87

**Figure 21 :** Principales caractéristiques des design de DES utilisés.

CoCr : Cobalt Chrome, PtCr : platinum chrome.

**Résultats :**

**Figure 22 :** Comparaison des principaux résultats obtenus après provisional stenting par les techniques de rePOT et FKB entre le 6 DES de dernière génération. (n=5/groupe) \*p<0.05 vs. FKB avec Promus™ Premier. FKB : final kissing balloon, SBO : side branch obstruction.



## **Discussion :**

Dans cette étude, la technique séquentielle rePOT confirme l'excellent résultat final obtenu indépendamment du design de DES de dernière génération implanté. Ainsi le résultat mécanique final obtenu par la technique de provisional stenting rePOT demeure toujours supérieur à celui obtenu par le KBI et ce qu'elle que soit la plateforme utilisée. Le design du DES implanté ne paraît donc pas influencer significativement sur le résultat final de la technique rePOT, en particulier concernant la malapposition finale et la conservation de la circularité pariétale (Figure 21). Les principales différences, concernant le résultat final du rePOT, entre les plateformes intéressent uniquement l'ouverture de l'ostium de la SB. En effet, l'obstruction métallique résiduelle à l'ostium varie de 5.6% à 20.2% selon la plateforme utilisée. Toutefois, aucun élément dans les différents designs de stents (alliage, nombre ou position des connecteurs) ne permet aisément d'anticiper le comportement des mailles et donc l'obstruction finale. Seule la finesse significative du Coroflex<sup>TM</sup> (64 µm, -30% vs. autres stents) pouvait laisser présager les difficultés expérimentales qui ont été rencontrées lors des ouvertures de la SB. Ainsi, parmi l'ensemble des manipulations (n=35), les 2 seuls échecs de franchissement du ballon à travers les mailles vers la SB ont été rencontrés avec des stents Coroflex<sup>TM</sup> (soit 2 cas sur 5). Visuellement le risque de destruction ou « crush » du stent paraissait trop important.



# Influence of platform design of six different drug-eluting stents in provisional coronary bifurcation stenting by rePOT sequence: a comparative bench analysis



François Derimay<sup>1\*</sup>, MD; Geraud Souteyrand<sup>2</sup>, MD; Pascal Motreff<sup>2</sup>, MD, PhD; Gilles Rioufol<sup>1</sup>, MD, PhD; Gerard Finet<sup>1</sup>, MD, PhD

1. Department of Interventional Cardiology, Cardiovascular Hospital and Claude Bernard University and INSERM Unit 1060 CARMEN, Lyon, France; 2. Cardiology Department, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

## KEYWORDS

- bifurcation
- drug-eluting stent
- innovation

## Abstract

**Aims:** The rePOT (proximal optimisation technique) sequence proved significantly more effective than final kissing balloon (FKB) with two drug-eluting stents (DES) in a bench test. We sought to validate efficacy experimentally in a large range of latest-generation DES.

**Methods and results:** On left main fractal coronary bifurcation bench models, five samples of each of the six main latest-generation DES (Coroflex ISAR, Orsiro, Promus PREMIER, Resolute Integrity, Ultimaster, XIENCE Xpedition) were implanted on rePOT (initial POT, side branch inflation, final POT). Proximal elliptical ratio, side branch obstruction (SBO), stent overstretch and strut malapposition were quantified on 2D and 3D OCT. Results were compared to FKB with Promus PREMIER. Whatever the design, rePOT maintained vessel circularity compared to FKB: elliptical ratio,  $1.02 \pm 0.01$  to  $1.04 \pm 0.01$  vs.  $1.26 \pm 0.02$  ( $p < 0.05$ ). Global strut malapposition was much lower:  $2.6 \pm 1.4\%$  to  $0.1 \pm 0.2\%$  vs.  $40.4 \pm 8.4\%$  for FKB ( $p < 0.05$ ). However, only Promus PREMIER and XIENCE Xpedition achieved significantly less SBO: respectively,  $5.6 \pm 3.5\%$  and  $10.0 \pm 5.3\%$  vs.  $23.5 \pm 5.7\%$  for FKB ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Platform design differences had little influence on the excellent results of rePOT versus FKB. RePOT optimised strut apposition without proximal elliptical deformation in the six main latest-generation DES. Thickness and design characteristics seemed relevant for optimising SBO.

\*Corresponding author: Fédération de Cardiologie Médicale, Hôpital Cardiologique Lyon-Monchat, 69394 Lyon Cedex 03, France. E-mail: fderimay@hotmail.fr

## Abbreviations

<b>CoCr</b>	cobalt-chromium
<b>DES</b>	drug-eluting stents
<b>FKB</b>	final kissing balloon
<b>POT</b>	proximal optimisation technique
<b>PtCr</b>	platinum-chromium
<b>RePOT sequence</b>	initial POT - SBI - final POT
<b>SB</b>	side branch
<b>SBI</b>	side branch inflation
<b>SBO</b>	side branch obstruction

## Introduction

Provisional coronary bifurcation stenting should take account of vessel diameter differentials according to fractal geometry, and maintained side branch (SB) ostium opening. The final kissing balloon (FKB) technique failed to demonstrate benefit; a new sequence, rePOT<sup>1</sup>, without FKB, showed superiority over all FKB strategies in a fractal bifurcation bench test. RePOT provides almost perfect stent apposition and optimal SB ostium opening without the proximal elliptical deformation by overstretch induced by FKB. RePOT was validated on two latest-generation active stent models<sup>1</sup>. However, platform design may influence mechanical behaviour<sup>2-5</sup>, especially with iterative post-dilatation.

The present study assessed rePOT efficacy experimentally in six latest-generation drug-eluting stents (DES).

## Methods

### EXPERIMENTAL PROTOCOL

Five samples of each of the six latest-generation DES (Coroflex<sup>®</sup> ISAR [B. Braun Medical, Melsungen, Germany], Orsiro [Biotronik, Bülach, Switzerland], Promus PREMIER<sup>™</sup> [Boston Scientific, Marlborough, MA, USA], Resolute Integrity<sup>®</sup> [Medtronic, Minneapolis, MN, USA], Ultimaster<sup>®</sup> [Terumo Corp., Tokyo, Japan], XIENCE Xpedition [Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA]) were implanted in previously described fractal coronary bifurcation bench models<sup>1</sup> [Segula Technologies, Saint-Priest, France]) at 14 atm, adapted to main branch diameter, and

the rePOT sequence was applied. Stent characteristics are shown in **Figure 1**.

RePOT, as previously described by Finet et al<sup>1</sup>, associates the initial proximal optimisation technique (POT)+side branch inflation (SBI)+final POT. All POTs used Maverick<sup>™</sup> compliant balloons (Boston Scientific) (**Figure 2**).

Each DES was compared to classic FKB results on five Promus PREMIER stents using two 3.5×15 mm and 3.0×15 mm non-compliant Emerge<sup>™</sup> balloons at 12 atm (Boston Scientific).

2D- and 3D-OCT analysis used the Lunawave<sup>®</sup> OFDI system (Terumo Europe, Leuven, Belgium). 2D-OCT quantified elliptical ratio, side branch obstruction (SBO%), overstretch and strut malapposition, measuring cross-sectional area (mm<sup>2</sup>), and mean ( $D_{\text{mean}}$ ), maximal ( $D_{\text{max}}$ ) and minimal diameter ( $D_{\text{min}}$ ). Elliptical ratio was calculated as  $D_{\text{max}}/D_{\text{min}}$  (1.0=perfect circularity). Strut malapposition on OCT was defined by a 130 µm threshold, covering stent+coating thickness and OCT axial resolution (15 µm). After millimetric cross-sectional stent analysis, global malapposition was calculated as percentage malapposed/total struts. Final SBO was calculated by planimetry on 3D-OCT as  $(A1/A2) \times 100\%$  ( $A1$ =total strut area in ostium;  $A2$ =total ostium area).

### STATISTICAL ANALYSIS

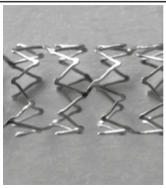

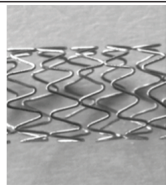
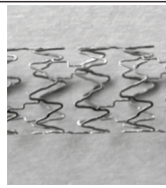
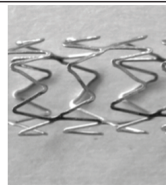
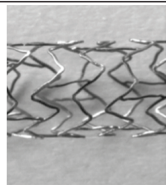
Quantitative variables were expressed as mean±standard deviation. Quantitative effects were compared using the Wilcoxon test on GraphPad Prism 5 software (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). The significance threshold was  $p < 0.05$ .

## Results

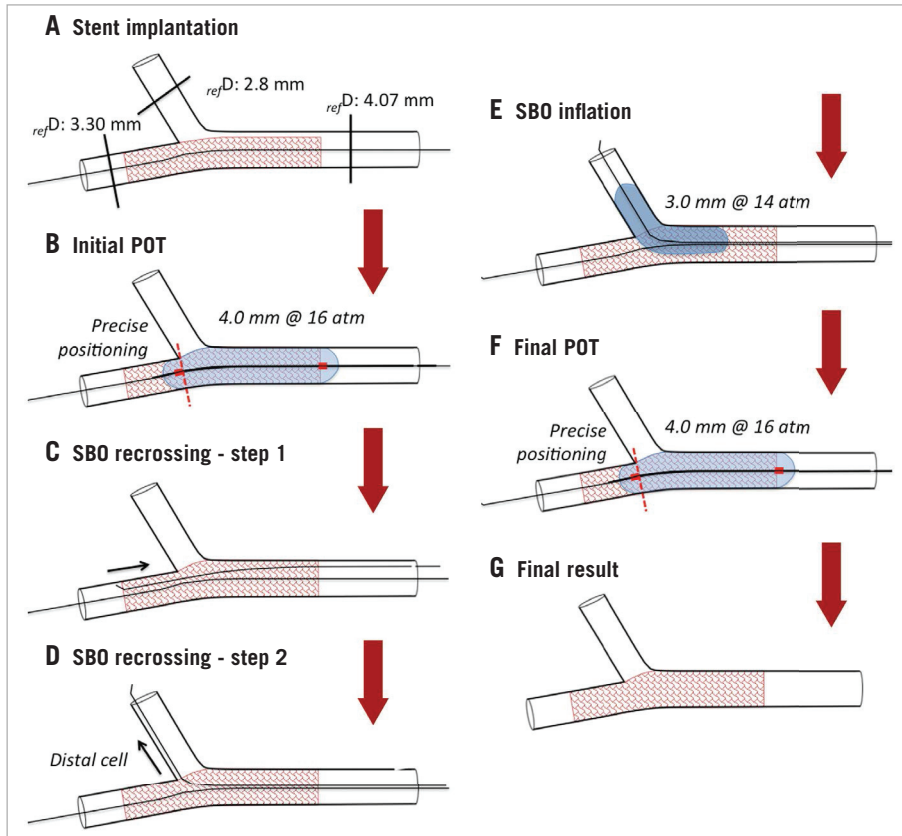
The rePOT sequence was complete in most DES, except for two of the five Coroflex stents included in final analysis, where the balloon could not cross the SB (**Table 1, Figure 3**).

## Discussion

The study validated the feasibility of rePOT provisional stenting in a range of latest-generation DES. The only two failures in SBI concerned Coroflex stents, which have the thinnest (64 µm), and possibly most fragile, struts, hence the difficulty of crossing the SB ostium.

	Promus PREMIER <sup>™</sup>	XIENCE Xpedition	Resolute Integrity <sup>®</sup>	Coroflex <sup>®</sup> ISAR	Ultimaster <sup>®</sup>	Orsiro
						
Platform size (mm)	3.5×20	3.5×23	3.5×22	3.5×27	3.5×24	3.5×22
Alloy	PtCr	CoCr	CoCr	CoCr	CoCr	CoCr
Connectors	2	3	2	3	2	3
Connector type	Peak-to-peak	Peak-to-valley	Peak-to-peak	Peak-to-valley	Peak-to-peak	Valley-to-valley
Strut thickness (µm)	86	89	95	64	95	87

**Figure 1.** Main technical characteristics of the six latest-generation active stents. CoCr: cobalt-chromium; PtCr: platinum-chromium



**Figure 2.** RePOT sequence kinematic. POT: proximal optimisation technique; SB: side branch; SBO: side branch obstruction. All post-dilatations were performed with a Maverick compliant balloon.

RePOT results confirmed initial findings<sup>1</sup>, with final stent apposition and optimal SB opening without the proximal elliptical deformation caused by FKB.

The expected proximal malapposition correction after rePOT, inherent to the fractal law (2.6±1.4% to 0.1±0.2% vs. 40.4±8.4% for FKB), and conserved circularity (1.02±0.01 to 1.04±0.01 vs. 1.26±0.02) seemed less influenced by platform design. Final malapposition and elliptical deformation were homogeneous

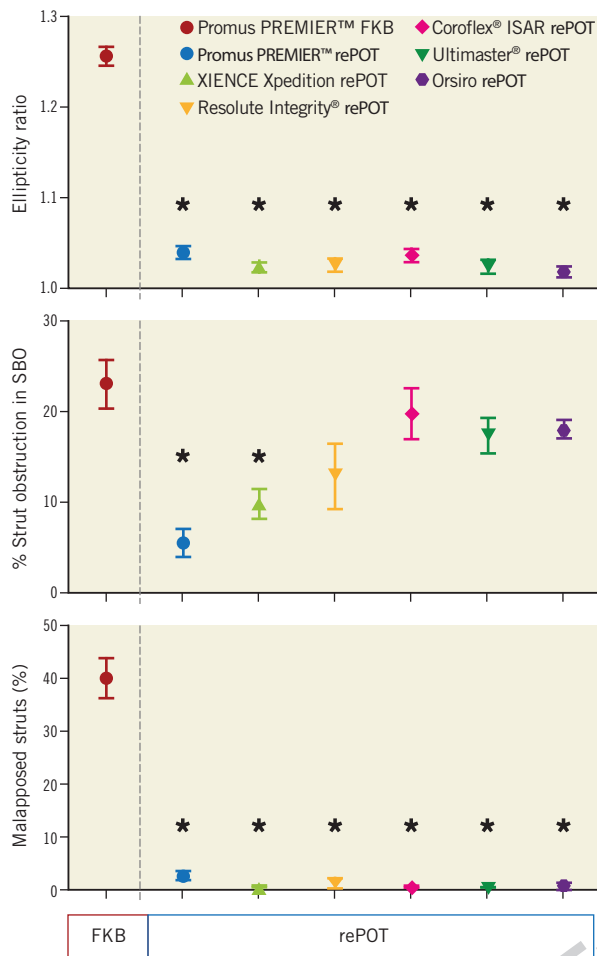
among the six stents, except for the Promus PREMIER, in which malapposition was slightly increased (p<0.05), although incomparably less than with FKB.

Platform design seems more relevant to residual SBO, which ranged from 5.6% to 20.2%, with only the Promus PREMIER and XIENCE Xpedition showing significant decrease: respectively, 5.6±3.5% and 10.0±5.3% vs. 23.5±5.7% for FKB. There are four possible hypotheses. 1) Cell size and residual SBO: the larger the

**Table 1.** Comparison of results in six DES after provisional stenting by rePOT vs. FKB.

		Promus PREMIER (n=5)	Promus PREMIER (n=5)	XIENCE Xpedition (n=5)	Resolute Integrity (n=5)	Coroflex ISAR (n=5)	Ultimaster (n=5)	Orsiro (n=5)
		FKB		rePOT				
Mother vessel	Reference D (mm)	4.07±0.06	4.06±0.03	4.12±0.06	4.05±0.04	4.13±0.05	4.01±0.07	4.08±0.05
	Stent-artery ratio	1.03±0.02	1.03±0.02	1.07±0.02	1.04±0.01	1.02±0.01	1.07±0.03	1.05±0.01
	Ellipticity ratio	1.26±0.02	1.04±0.01*	1.02±0.01*	1.03±0.01*	1.04±0.01*	1.03±0.01*	1.02±0.01*
Main branch	Reference D (mm)	3.24±0.06	3.26±0.05	3.30±0.08	3.29±0.09	3.30±0.09	3.17±0.05	3.24±0.15
	Stent-artery ratio	1.07±0.01	1.07±0.02	1.05±0.03	1.06±0.02	1.03±0.02	1.09±0.02	1.08±0.03
Side branch	Final SBO (%)	23.5±5.7	5.6±3.5*	10.0±5.3*	13.1±8.1	20.2±6.3	17.7±4.4	18.4±2.3
Final fractal geometry		0.64±0.01	0.65±0.01	0.68±0.01*	0.65±0.01	0.65±0.01	0.67±0.01*	0.66±0.01*
Global strut malapposition (%)		357/883 40.4±8.4	20/757 2.6±1.4*	3/1,383 0.2±0.2*	14/1,374 1.1±1.5*	4/1,931 0.2±0.3*	1/1,096 0.1±0.2*	6/1,135 0.6±1.3*

Values are expressed as mean±SD. \*p<0.05 vs. Promus PREMIER by FKB. D: diameter; FKB: final kissing balloon; SBO: side branch obstruction



**Figure 3.** Comparison of main results of rePOT on the six DES versus FKB on Promus PREMIER.  $n=5$  per group.  $*p<0.05$  vs. Promus PREMIER by FKB. FKB: final kissing balloon; SBO: side branch obstruction

design's cell area, the smaller the SBO<sup>2</sup>; likewise, cell distensibility may influence SBO. The present results do not fully confirm these relations, as the lowest SBO was not found with the design (Promus PREMIER) with the largest cell area<sup>3</sup>. 2) DES alloy: all models were in CoCr, except Promus PREMIER in PtCr, which shows less recoil than CoCr<sup>4</sup>, perhaps accounting for the reduced SBO. 3) Strut thickness: this differed little except in Coroflex, with thinner struts (64  $\mu\text{m}$ ); stent mechanical properties may be affected, being proportional to the square of strut thickness. 4) Connectors and SB crossing: wires crossing the SB cell influence the final SBO<sup>5</sup>. However, no correlations were found between connector number and/or type and SBO.

## Conclusions

In conclusion, DES design differences had little impact on the excellent overall rePOT results for global malapposition, vessel circularity and SB opening. The data validate provisional coronary stenting by rePOT, whatever the DES design. *In vivo* replication should now begin to confirm the expected clinical benefit.

## Impact on daily practice

This bench study on bifurcation confirms the excellent mechanical results obtained with the rePOT strategy and side branch provisional stenting in a large range of latest-generation DES. These data suggest that rePOT may be translated into clinical practice instead of a final kissing balloon strategy independently of platform design.

## Funding

DES were provided by Abbott Vascular, B. Braun, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, and Terumo, unconditionally.

## Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

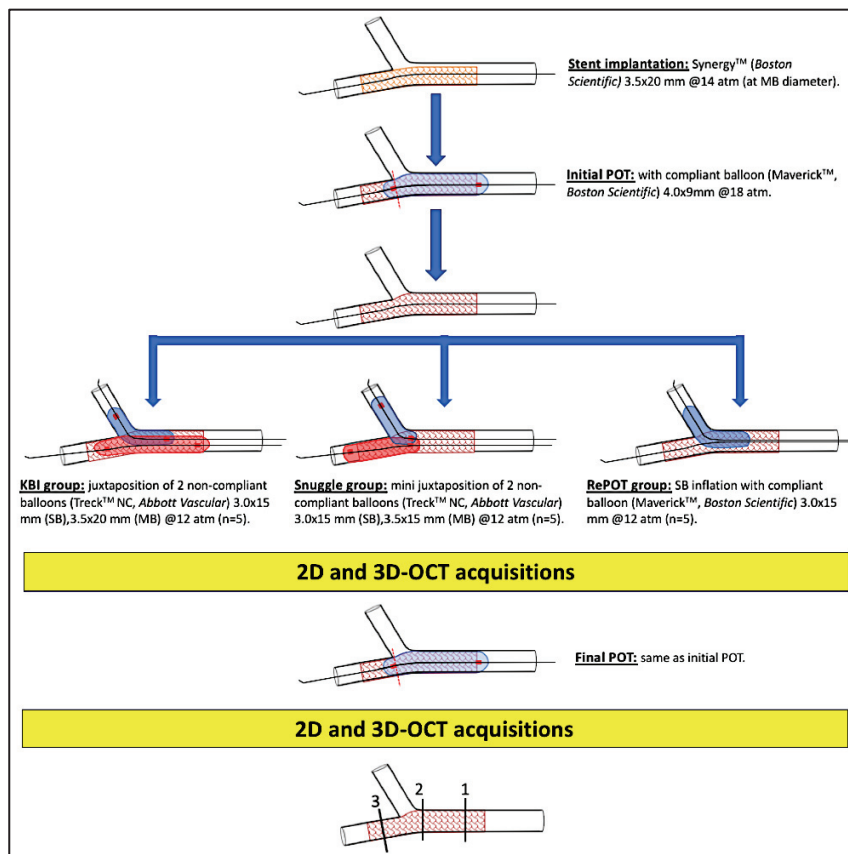
## References

1. Finet G, Derimay F, Motreff P, Guerin P, Pilet P, Ohayon J, Darremont O, Rioufol G. Comparative Analysis of Sequential Proximal Optimizing Technique Versus Kissing Balloon Inflation Technique in Provisional Bifurcation Stenting: Fractal Coronary Bifurcation Bench Test. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1308-17.
2. Foin N, Sen S, Allegría E, Petraco R, Nijjer S, Francis DP, Di Mario C, Davies JE. Maximal expansion capacity with current DES platforms: a critical factor for stent selection in the treatment of left main bifurcations? *EuroIntervention.* 2013;8:1315-25.
3. Mortier P, Van Loo D, De Beule M, Segers P, Taeymans Y, Verdonck P, Verheghe B. Comparison of drug-eluting stent cell size using micro-CT: important data for bifurcation stent selection. *EuroIntervention.* 2008;4:391-6.
4. Ota T, Ishii H, Sumi T, Okada T, Murakami H, Suzuki S, Kada K, Tsuboi N, Murohara T. Impact of coronary stent designs on acute stent recoil. *J Cardiol.* 2014;64:347-52.
5. Okamura T, Onuma Y, Yamada J, Iqbal J, Tateishi H, Nao T, Oda T, Maeda T, Nakamura T, Miura T, Yano M, Serruys PW. 3D optical coherence tomography: new insights into the process of optimal rewiring of side branches during bifurcational stenting. *EuroIntervention.* 2014;10:907-15.

# Manuscrit # 3 : Bénéfices spécifiques du proximal optimization technique (POT) final dans le provisional stenting. (Int J Cardiol 2018)

## Introduction

Les bénéfices mécaniques respectifs du POT initial et de la technique rePOT dans le provisional stenting ont été clairement démontrés expérimentalement (Manuscrits # 1 et 2). Cependant une interrogation persistait sur la capacité ou non du POT final à être suffisant pour, à lui seul, parfaitement corriger les effets délétères des techniques non séquentielles comme le KBI, en particulier sur le MoV. Cette étude expérimentale était spécifiquement dédiée à mesurer l'impact du POT final en conclusion des principales techniques de provisional stenting actuellement pratiquées : KBI, snuggle ou mini-kissing et rePOT.

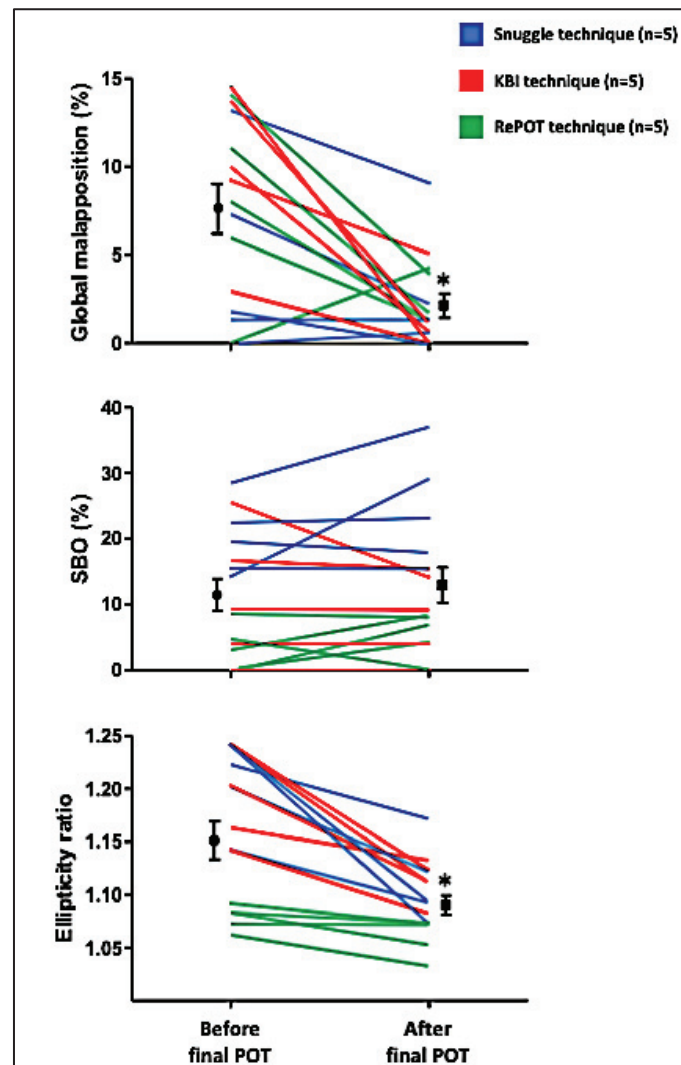


**Figure 23 : Protocole de l'étude « POT final ».**

KBI : kissing balloon inflation, NC : non-compliant POT : proximal optimization technique, SB : side branch.

## Matériel et méthode :

Cette étude comparait par analyses OCT itératives les effets spécifiques du POT final en conclusion du provisional stenting par rePOT, KBI et Snuggle (Figure 22). Le DES Synergy™ (*Boston Scientific*, Maple Grove, Minnesota) a été implanté dans des bancs de bifurcations coronaires fractale de type tronc commun. 3 sites d'intérêts avaient été définis en particulier pour les analyses des runs OCT : 1) partie proximale du MoV, 2) entrée du PoC et 3) milieu du MB (Figure 23).



**Figure 24 :** Principaux effets mécaniques du POT final en conclusion des techniques de provisional stenting: rePOT, KBI et snuggle.

\* $p < 0.05$  vs. avant POT final. KBI: kissing-balloon inflation; POT: proximal optimization technique; SBO: side-branch obstruction.

## **Discussion :**

Cette étude expérimentale démontre pour la première fois les bénéfices mécaniques spécifiques du POT final au décours de principales techniques de provisional stenting. Ainsi, indépendamment de la technique utilisée, le POT final améliore la malapposition finale globale de  $7.6\pm 5.3\%$  à  $2.2\pm 2.5\%$  ( $p<0.05$ ) et la déformation elliptique de  $1.15\pm 0.07$  à  $1.09\pm 0.04$  ( $p<0.05$ ) sans altérer l'obstruction ostiale de la SB (de  $11.5\pm 9.6\%$  à  $12.9\pm 10.6\%$ ;  $p=NS$ ). Cependant le POT final est insuffisant pour parfaitement corriger les déformations générées par les techniques de type « kissing-like » (KBI ou Snuggle) en comparaison des résultats obtenus avec la technique séquentielle rePOT.

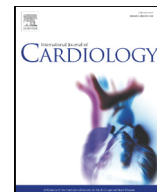
Par ailleurs, la technique du Snuggle censée circonscrire la déformation elliptique du MoV présentait des résultats décevants à l'ostium de la SB. En effet, l'obstruction finale y était significativement plus élevée qu'avec le rePOT ou même le KBI (respectivement :  $22.1\pm 5.5\%$ ,  $5.6\pm 3.5\%$  et  $9.1\pm 7.2\%$ ,  $p<0.05$ ). Ce résultat peut être expliqué par l'attraction des mailles du vaisseau principal vers la SB à la faveur du glissement observé du ballon de la SB par « soap effect » vers la distalité lors de l'inflation en cas de snuggle.

Le POT final optimise donc les facteurs mécaniques (overstretch et malapposition) reconnus comme favorisant thrombose et resténose. Ainsi comme le POT initial, le POT final paraît donc indispensable lors de toute procédure de provisional stenting, et probablement de stenting multiple, quelle que soit la technique utilisée séquentielle ou non. Cependant, le POT final semble insuffisant pour complètement corriger les déformations proximales inhérentes aux techniques de type « kissing-like ».



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)

Short communication

## Benefits of final proximal optimization technique (POT) in provisional stenting

François Dérimay<sup>a,\*</sup>, Gilles Rioufol<sup>a</sup>, Guillaume Cellier<sup>a</sup>, Géraud Souteyrand<sup>b</sup>, Gérard Finet<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Interventional Cardiology, Cardiovascular Hospital and Claude Bernard University and INSERM Unit 1060 CARMEN, Lyon, France

<sup>b</sup> Cardiology Department, Clermont-Ferrand University Hospital Center, Clermont-Ferrand, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 20 May 2018

Received in revised form 16 July 2018

Accepted 10 September 2018

Available online xxxx

#### Keywords:

Bench

Coronary bifurcation

POT

Provisional stenting

### ABSTRACT

**Aims:** Initial proximal optimization technique (POT) in provisional stenting improves global malapposition, side-branch (SB) obstruction (SBO) and conservation of arterial circularity. The specific mechanical effects of a final POT sequence concluding the main provisional stenting techniques, on the other hand, are unknown.

**Methods and results:** Synergy™ stents were implanted on fractal coronary bifurcation bench models using the main provisional stenting techniques ( $n = 5$  per group): kissing-balloon inflation (KBI), snuggle, and rePOT (initial POT + SB inflation + final POT). Final results were quantified on 2D and 3D OCT before and after final POT. Whichever the technique, final POT significantly decreased global malapposition (from  $7.6 \pm 5.3\%$  to  $2.2 \pm 2.5\%$ ,  $p < 0.05$ ) and proximal elliptic deformation (from  $1.15 \pm 0.07$  to  $1.09 \pm 0.04$ ,  $p < 0.05$ ), without impact on SBO (from  $11.5 \pm 9.6\%$  to  $12.9 \pm 10.6\%$ , NS). However, final POT failed to completely correct the elliptic deformation induced by balloon juxtaposition during the KBI and snuggle techniques, with final elliptic ratios of  $1.11 \pm 0.03$  and  $1.11 \pm 0.04$  respectively, significantly higher than with the complete rePOT sequence:  $1.05 \pm 0.02$  ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Like initial POT, final POT is recommended whatever the provisional stenting technique used. However, final POT fails to completely correct all proximal elliptic deformation associated with “kissing-like” techniques, in contrast to results with the rePOT sequence.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Provisional stenting of coronary bifurcations must take account of three major issues: malapposition in the mother vessel (MoV), due to fractal geometry; side-branch (SB) obstruction (SBO) by the stent; and conservation of vessel integrity. Recently, a new sequence, “rePOT” [2–3], experimentally and clinically demonstrated superiority over other strategies, including kissing-balloon inflation (KBI). The proximal optimization technique (POT) is central to rePOT, which associates initial POT + SB inflation + final POT [2]. Benefit of initial POT for malapposition and SBO was clearly demonstrated [2–3], but that of a final POT remains to be proven, especially concerning proximal side-effects after KBI [2].

**Abbreviations:** MoV, mother vessel; SB, side branch; SBO, side-branch obstruction; KBI, kissing-balloon inflation; POT, proximal optimization technique; EBC, European Bifurcation Club; SAR, stent/artery ratio; POC, polygon of confluence.

\* Corresponding author at: Fédération de Cardiologie Médicale, Hôpital Cardiologique Lyon-Monchat, 69394 Lyon Cedex03, France.

E-mail address: [fdirimay@hotmail.fr](mailto:fdirimay@hotmail.fr) (F. Dérimay).

## 2. Methods

### 2.1. Experimental protocol

Synergy™ stents  $3.5 \times 20$  mm@14 atm (Boston Scientific, MA, USA) were implanted at in fractal bifurcation bench models [2,3] (Segula Technologies, Saint-Priest, France). Bench diameters were: MoV = 4.1 mm, main branch = 3.35 mm and SB = 2.8 mm. All sequences ( $n = 5$ /groups) began by an initial POT with a compliant balloon Maverick™ (Boston Scientific)  $4.0 \times 9$  mm@18 atm then rewiring in the SB through the distal cell [4]. Three provisional stenting techniques were used (Fig. 1): i) KBI (with non-compliant balloons Trek™ (Abbott Vascular)  $3.0 \times 15$  mm@12 atm and  $3.5 \times 20$  mm@12 atm), ii) Snuggle (same balloons as KBI) and iii) rePOT (SB inflation alone with a compliant balloon Maverick™  $3.0 \times 15$  mm@12 atm) [2]. Snuggle was a technique used to reduce the balloons juxtaposition by positioning the two proximal radio opaque markers of each balloons 2 mm before the polygon of confluence (POC) entry (Fig. 1). All sequences were concluded by a final POT. Stent and balloon sizes and inflation pressures were adapted following European Bifurcation Club (EBC) recommendations [1], to achieve distal and proximal stent artery/ratio (SAR) of 1.0–1.1.

### 2.2. OCT analysis

2D- and 3D-OCT analysis (Lunawave™ OFDI system, Terumo, Belgium) before and after final POT quantified lumen area ( $\text{mm}^2$ ) and mean ( $D_{\text{mean}}$ ), maximum ( $D_{\text{max}}$ ) and minimum diameter ( $D_{\text{min}}$ ). Areas of interest comprised: 1) proximal MoV after first 5 mm; 2) POC entry; and 3) main branch. Ellipticity ratio was calculated as  $D_{\text{max}}/D_{\text{min}}$  (1.0 = perfect circularity). After millimetric cross-sectional stent analysis, global

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.041>

0167-5273/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: F. Dérimay, et al., Benefits of final proximal optimization technique (POT) in provisional stenting, Int J Cardiol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.041>



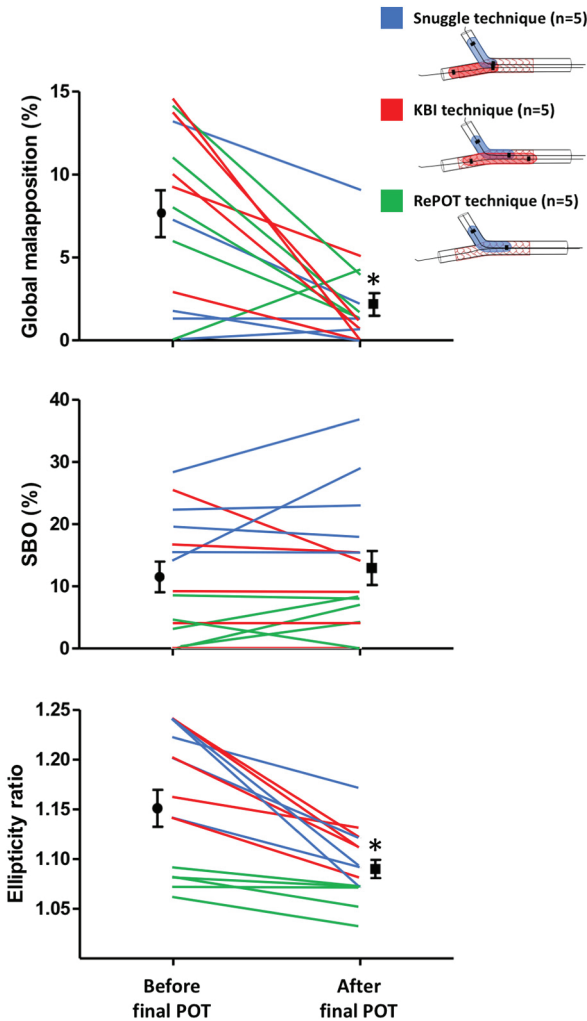


Fig. 1. Main final POT effects in three provisional stenting techniques. \* $p < 0.05$  vs. before final POT. Ellipticity ratio was measured at polygon of confluence entry. KBI: kissing-balloon inflation; POT: proximal optimization technique; SBO: side-branch obstruction.

Table 1  
Mechanical results of final POT after KBI, snuggle and rePOT techniques.

	KBI technique (n = 5)		Snuggle technique (n = 5)		rePOT technique (n = 5)	
	Before final POT	After final POT	Before final POT	After final POT	Before final POT	After final POT
Proximal mother vessel						
D <sub>mean</sub> (mm)	4.19 ± 0.09	4.27 ± 0.04*	4.20 ± 0.01	4.22 ± 0.03	4.18 ± 0.06	4.18 ± 0.05
D <sub>max</sub> (mm)	4.35 ± 0.18	4.47 ± 0.11*	4.27 ± 0.04	4.28 ± 0.13	4.25 ± 0.05	4.25 ± 0.05
D <sub>min</sub> (mm)	4.02 ± 0.02	4.10 ± 0.06	4.14 ± 0.02	4.10 ± 0.07	4.09 ± 0.09	4.10 ± 0.07
Area	13.78 ± 0.58	14.33 ± 0.46	13.85 ± 0.10	13.82 ± 0.41	13.70 ± 0.35	13.70 ± 0.36
Ellipticity ratio	1.08 ± 0.05	1.09 ± 0.03*	1.03 ± 0.02	1.04 ± 0.03	1.04 ± 0.02	1.04 ± 0.01
SAR	1.04 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.01
POC entry						
D <sub>mean</sub> (mm)	4.24 ± 0.02	4.26 ± 0.08*	4.13 ± 0.04	4.15 ± 0.03	4.10 ± 0.02	4.12 ± 0.06
D <sub>max</sub> (mm)	4.66 ± 0.07	4.47 ± 0.07*	4.40 ± 0.10	4.36 ± 0.07*	4.25 ± 0.03	4.22 ± 0.06
D <sub>min</sub> (mm)	3.83 ± 0.06	4.04 ± 0.12	3.80 ± 0.11	3.95 ± 0.09	3.96 ± 0.05	4.01 ± 0.08
Area	14.22 ± 0.13	14.26 ± 0.50*	13.41 ± 0.27	13.56 ± 0.17	13.19 ± 0.16	13.34 ± 0.39
Ellipticity ratio	1.22 ± 0.04	1.11 ± 0.03*	1.16 ± 0.05	1.11 ± 0.04*	1.07 ± 0.01	1.05 ± 0.02
SAR	1.05 ± 0.02	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.02	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.02
Main branch						
D <sub>mean</sub> (mm)	3.49 ± 0.05	3.45 ± 0.06	3.49 ± 0.05	3.54 ± 0.03	3.47 ± 0.05	3.47 ± 0.05
Ellipticity ratio	1.05 ± 0.02	1.03 ± 0.01	1.05 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.01	1.04 ± 0.02
SAR	1.06 ± 0.06	1.05 ± 0.04	1.06 ± 0.06	1.06 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.06 ± 0.03
Global malapposition (%)	10.3 ± 4.6	1.4 ± 2.1	4.8 ± 5.5	2.6 ± 3.7	7.9 ± 4.6	2.6 ± 1.5
SBO (%)	9.1 ± 7.2	8.9 ± 6.9	22.1 ± 5.5	24.3 ± 9.1*	3.3 ± 3.6	5.6 ± 3.5
Fractal ratio	0.65 ± 0.02	0.66 ± 0.01	0.65 ± 0.01	0.65 ± 0.00	0.65 ± 0.01	0.65 ± 0.01

Values are expressed as mean ± SD. No significant difference between before and after final POT. KBI: kissing-balloon inflation, POT: proximal optimization technique, D: diameter, SAR: stent/artery ratio, POC: polygon of confluence, SBO: side-branch obstruction.

\*  $p < 0.05$  vs. final complete rePOT technique.

malapposition (threshold: 110 μm) was calculated as percentage malapposed/total struts. Final SBO was calculated by planimetry as:  $(A1/A2) \times 100\%$  (A1 = total strut area in ostium; A2 = total ostium area) [2].

### 2.3. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean ± SD. Quantitative effects were compared on Mann-Whitney and Wilcoxon tests, on GraphPad Prism 5 software (GraphPad Software, CA, USA). The significance threshold was  $p < 0.05$ .

## 3. Results

Final POT decreased global malapposition from  $7.6 \pm 5.3\%$  to  $2.2 \pm 2.5\%$  ( $p < 0.05$ ) and elliptic deformation from  $1.15 \pm 0.07$  to  $1.09 \pm 0.04$  ( $p < 0.05$ ), without effect on SBO ( $11.5 \pm 9.6\%$  to  $12.9 \pm 10.6\%$ ;  $p = \text{NS}$ ) (Fig. 1). Table 1 presents final POT effects according to technique: KBI, Snuggle and rePOT.

## 4. Discussion

This study is the first to quantify mechanical effects of final POT after KBI, Snuggle and rePOT provisional stenting techniques. Experimentally, final POT significantly improved global malapposition and ellipticity ratio, without effect on final SBO. However, it failed to fully correct proximal elliptic deformation and overstretch at POC entry induced by balloon juxtaposition in KBI and Snuggle, compared to perfect results with rePOT.

### 4.1. Impact of final POT according to provisional stenting technique

Final POT provided benefit whichever technique was used, but especially when elliptic deformation or global malapposition were significant, as in KBI and Snuggle. Like initial POT [1–3], final POT appears mandatory in whatever provisional stenting technique, to correct i) malapposition induced during SB opening by stent strut attraction facing the carina, and ii) elliptic deformation due to balloon juxtaposition. However, as demonstrated by Foin et al. [5], proximal ellipticity correction after final POT is incomplete in balloon juxtaposition techniques (KBI or snuggle), especially compared to rePOT.

#### 4.2. Mini-kissing or “Snuggle” technique

Given the deleterious effect of proximal balloon juxtaposition in KBI [2], the “Snuggle” technique, with shorter juxtaposition balloon, was imagined (Fig. 1). Despite limited juxtaposition, elliptical deformation at POC entry remained greater, like with KBI, than with rePOT. Surprisingly, Snuggle induced greater SBO than rePOT or KBI ( $22.1 \pm 5.5\%$ ,  $5.6 \pm 3.5\%$  and  $9.1 \pm 7.2\%$ , respectively), perhaps by strut attraction from main vessel to SB due to balloon slippage during inflation.

#### 4.3. Limitations

The main limitation of this study lay in the use of healthy bifurcation bench model which couldn't quantify a potential carina shifting. However, this non-pathological character didn't impact on the ellipticity ratio and malapposition final results.

#### 5. Conclusion

Experimentally, final POT after provisional stenting (KBI, Snuggle, rePOT) improved global malapposition and ellipticity ratio. So final POT, like initial POT, seems recommended in provisional stenting, to improve final results whatever the technique used. However, it failed to completely correct elliptical deformation induced by balloon

juxtaposition (Snuggle and KBI) unlike in the simpler rePOT sequence. Finally, the Snuggle, imagined to limit the elliptical deformation induced by KBI, was complicated by a greater final SBO.

#### Conflict of interest

All authors have no disclosures to report. Synergy™ was provided by *Boston Scientific*, unconditionally.

#### References

- [1] J.F. Lassen, F. Burzotta, A.P. Banning, et al., Percutaneous coronary intervention for the left main stem and other bifurcation lesions. The 12th consensus document from the European Bifurcation Club, *EuroIntervention* 13 (13) (2018) 1540–1553.
- [2] G. Finet, F. Dérîmay, P. Motreff, et al., Comparative analysis of sequential proximal optimizing technique versus kissing balloon inflation technique in provisional bifurcation stenting: fractal coronary bifurcation bench test, *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 8 (10) (2015) 1308–1317.
- [3] F. Dérîmay, G. Finet, G. Souteyrand, et al., Benefit of a new provisional stenting strategy: the re-proximal optimisation technique. The rePOT clinical study, *EuroIntervention* 14 (3) (2018) e325–e332.
- [4] N. Foin, R. Torii, E. Alegria, et al., Location of side branch access critically affects results in bifurcation stenting: insights from bench modeling and computational flow simulation, *Int. J. Cardiol.* 168 (4) (2013) 3623–3628.
- [5] N. Foin, G.G. Secco, L. Ghilencea, R. Krams, C. Di Mario, Final proximal post-dilatation is necessary after kissing balloon in bifurcation stenting, *EuroIntervention* 7 (5) (2011) 597–604.

## **Manuscrit # 4 : Technique séquentielle rePOT dans le provisional stenting des bifurcations coronaires avec les endoprothèse polymériques Bio-resorbables. (JACC Interv Cardio 2016)**

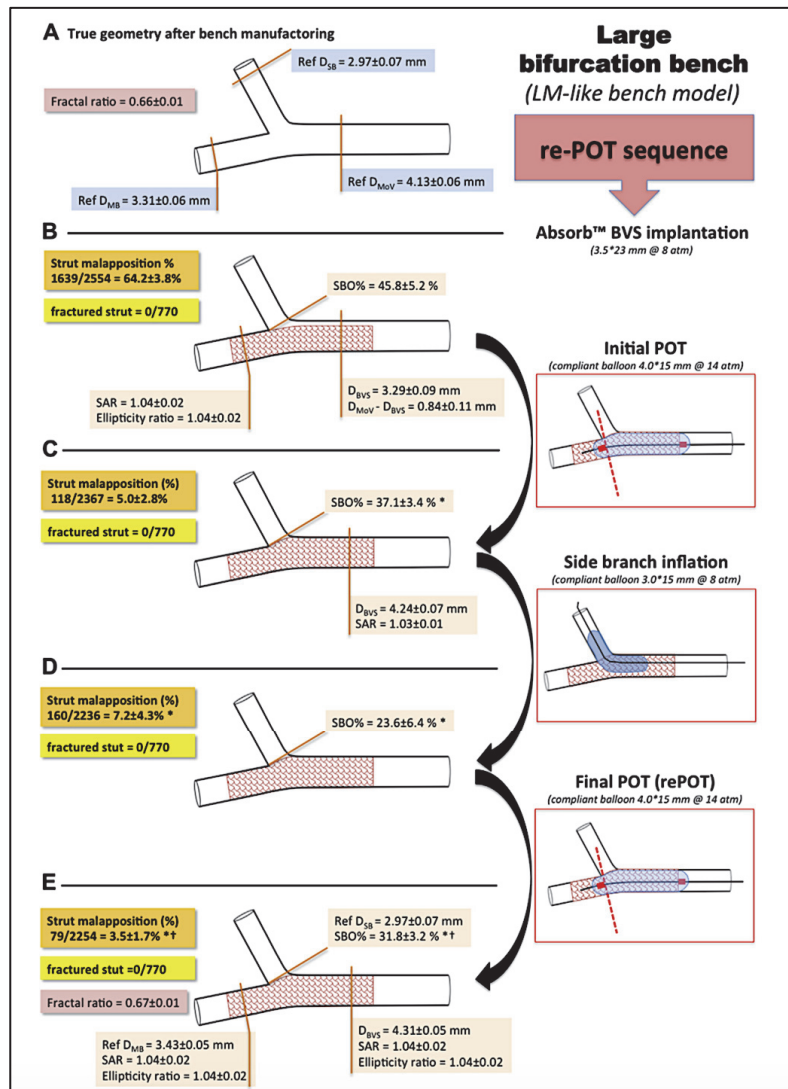
### **Introduction :**

Les endoprothèses polymériques Bio-resorbables Vascular Scaffold (BVS) *Absorb<sup>TM</sup>* sont présentées comme totalement résorbables en 3 ans. Leur disparition complète permettrait de restaurer à terme la vasomotricité de l'artère coronaire et de limiter les risques d'événement inhérents à toute présence de matériel endocoronaire au long cours. Cependant, de par sa structure polymérique, l'*Absorb<sup>TM</sup>* possède un seuil fracturaire bien inférieur à ses homologues métalliques. Ce sur-risque de fracture est particulièrement redouté dans les contextes de sur-dilatation à l'image du provisional stenting des bifurcations coronaires qui était donc présenté comme une contre-indication par le constructeur. Or, Foin et al. a démontré expérimentalement que l'*Absorb<sup>TM</sup>* supportait parfaitement des sur-dilatations jusqu'à un millimètre au-delà du diamètre nominal sans sur-risque fracturaire significatif. L'utilisation d'une technique séquentielle de provisional stenting comme le rePOT, dont les niveaux de post-dilatations restent limités, semble donc autoriser l'utilisation des BVS dans le provisional stenting. Dans cette étude sur bancs d'essai de bifurcations coronaires fractales nous avons comparé les résultats mécaniques du provisional stenting par rePOT avec le BVS *Absorb<sup>TM</sup>* à son homologue métallique de référence, le *Xience<sup>TM</sup> Xpedition*.

### **Matériel et méthode :**

Les expérimentations ont utilisé 2 modèles de bancs (*Segula Technologies*, Saint-Priest, France) : un de type tronc commun (LM) et un autre de type interventriculaire antérieur (LAD). Le modèle LM était identique aux Manuscrits # 1, 2 et 3. Le nouveau modèle LAD associait les diamètres :  $D_{MoV}=3.05\text{mm}$ ,  $D_{MB}=2.5\text{mm}$  et  $D_{SB}=2.0\text{mm}$ . Les BVS *Absorb<sup>TM</sup>* 3.5x24 mm et 2.5x24 mm étaient comparés à leur plateformes homologues métalliques *Xience<sup>TM</sup> Xpedition* (n=10/groupes). Les implantations de l'*Absorb<sup>TM</sup>* étaient progressives, par paliers de 2atm/5s, puis maintenues à pression maximale pendant 30s, comme recommandé par le constructeur. Toutes les expérimentations ont été réalisées dans un bain de sérum physiologique à la

température constante de 37°. Le reste de l'expérimentation concernant la séquence rePOT, le type de matériel et les analyses OCT étaient identiques aux autres expérimentations. Pour analyser le comportement tardif du BVS polymérique, nous avons répété les analyses à 1h et 24h. Enfin tous les BVS (n=20) ont été analysés à la fin par micro-scanner afin de détecter les éventuelles fractures de stent dues aux différentes post-dilatations.



**Figure 25** : Analyse étape par étape du provisional stenting par rePOT pour le banc de type LM avec le stent BVS.

BVS: Bio-resorbables Vascular Scaffold, D: diameter, LM: left main, MB: main branch, MoV: mother vessel, SB: side branch, POT: proximal optimization technique, SAR: stent artery ratio, SBO: side branch obstruction.

## **Discussion:**

Cette étude expérimentale comparait pour la première fois les résultats du provisional stenting par la technique rePOT sur les BVS et les DES. L'analyse retrouvait un résultat mécanique final similaire en particulier concernant l'apposition et la conservation de la circularité pariétale (Figure 24). La principale différence concernait l'obstruction résiduelle ostiale de la SB pour laquelle le BVS présentait un encombrement significativement supérieur. Cette différence peut être expliquée par une plus grande largeur de maille au dépend du BVS vs. DES (89  $\mu\text{m}$  vs. 190  $\mu\text{m}$ ). Comme lors des précédentes expérimentations, l'analyse étape par étape du rePOT en validait chacun des bénéfices et donc la nécessité des 3 temps.

Par ailleurs, l'analyse finale par micro-scanner confirmait l'excellent comportement du stent polymérique *Absorb<sup>TM</sup>* concernant le risque fracturaire au cours du rePOT. En effet, une seule fracture intéressant un connecteur a été identifiée en regard d'un ostium de SB sur un banc IVA, probablement secondaire à l'ouverture de celle-ci.

Cette étude, en plus de confirmer les bénéfices de la technique rePOT, démontre tout l'intérêt d'utiliser une technique de stenting moins « traumatisante » pour le stent ou la paroi. En effet, l'objectif de limiter l'overstretch permet d'envisager d'utiliser cette technique sans risque sur du matériel présumé fragile comme ici le BVS polymérique. Ainsi, à l'inverse des techniques de juxtaposition, le rePOT, par une post-dilatation maximale inférieure à 1 mm, reste compatible avec les seuils fracturaires du BVS polymérique.

TRANSLATIONAL

# Sequential Proximal Optimizing Technique in Provisional Bifurcation Stenting With Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold

## Fractal Coronary Bifurcation Bench for Comparative Test Between Absorb and XIENCE Xpedition



François Derimay, MD, MSc,<sup>a</sup> Géraud Souteyrand, MD, MSc,<sup>b</sup> Pascal Motreff, MD, PhD,<sup>b</sup> Patrice Guerin, MD, PhD,<sup>c</sup> Paul Pilet, B ENG,<sup>c</sup> Jacques Ohayon, PhD,<sup>d</sup> Olivier Darremont, MD,<sup>e</sup> Gilles Rioufol, MD, PhD,<sup>a</sup> Gérard Finet, MD, PhD<sup>a</sup>

### ABSTRACT

**OBJECTIVES** The aim of this fractal bifurcation bench study was to compare provisional bifurcation stenting with a “re-POT” sequence, comprising a proximal optimizing technique (POT), side branch inflation, and final POT, between a bioresorbable vascular scaffold (BVS) and a metallic stent.

**BACKGROUND** Re-POT proved significantly better than kissing balloon inflation in maintaining circular geometry without overstretch in metal stents, while significantly reducing side branch ostium strut obstruction and global strut malapposition. This should be useful for BVSs, which are more easily breakable.

**METHODS** Twenty left main-like and 20 left anterior descending-like fractal coronary bifurcation bench models used 10 each 2.5 × 24 mm and 3.5 × 24 mm Absorb (Ab) BVSs and 10 each 2.5 × 24 mm and 3.5 × 24 mm XIENCE Xpedition (XX) metal stents, implanted by re-POT, with optical coherence tomographic analysis at each step and micro-computed tomographic analysis of Ab devices to detect strut fracture.

**RESULTS** With Ab devices, re-POT reduced percentage strut malapposition close to XX rates ( $0.8 \pm 0.7\%$  vs.  $0.0 \pm 0.0\%$ ,  $p < 0.05$ ;  $3.5 \pm 1.7\%$  vs.  $0.3 \pm 0.6\%$ ,  $p < 0.05$ ), conserving proximal circularity (elliptical ratio, 1.04 vs. 1.03 and 1.04 vs. 1.04;  $p = \text{NS}$ ). Mean post-re-POT proximal expansion was  $0.6 \pm 0.1$  mm ( $+21.6 \pm 2.1\%$ ) for 2.5-mm and  $1.0 \pm 0.1$  mm ( $+23.6 \pm 2.2\%$ ) for 3.5-mm Ab devices, with only 1 strut fracture (left anterior descending-like bench). Side branch ostium strut obstruction was greater with Ab scaffolds than XX stents:  $41.1 \pm 9.4\%$  versus  $16.4 \pm 8.1\%$  ( $p < 0.05$ ) and  $31.8 \pm 3.2\%$  versus  $10.0 \pm 5.3\%$  ( $p < 0.05$ ), respectively, for 2.5- and 3.5-mm scaffolds and stents. Ab scaffolds showed  $2 \pm 1\%$  moderate but significant late recoil as of 1 h, reaching  $4 \pm 2\%$  by 24 h ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS** Re-POT optimized most Ab provisional bifurcation treatments, without fracture, respecting fractal geometry, and without exceeding 1.0-mm proximal differential diameter. (J Am Coll Cardiol Intv 2016;9:1397-406)  
© 2016 by the American College of Cardiology Foundation.

From the <sup>a</sup>Department of Interventional Cardiology, Cardiovascular Hospital and Claude Bernard University and INSERM Unit 1060 CARMEN, Lyon, France; <sup>b</sup>Cardiology Department, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; <sup>c</sup>Cardiology, UMR 915, Institut du Thorax, Nantes, France; <sup>d</sup>Laboratory TIMC-IMAG, DynaCell, CNRS UMR 5525, Institut de l'Ingénierie et de l'Information de Santé, Grenoble, France; and the <sup>e</sup>Clinique Saint Augustin, Bordeaux, France. Abbott Vascular provided all bioresorbable vascular scaffold and metallic stent samples, unconditionally. All authors have reported they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received January 19, 2016; revised manuscript received March 15, 2016, accepted April 7, 2016.

## ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

<b>Ab</b>	= Absorb
<b>BVS</b>	= bioresorbable vascular scaffold
<b>KBI</b>	= kissing balloon inflation
<b>LAD</b>	= left anterior descending coronary artery
<b>LM</b>	= left main coronary artery
<b>MB</b>	= main branch
<b>MoV</b>	= mother vessel
<b>OCT</b>	= optical coherence tomographic
<b>POT</b>	= proximal optimizing technique
<b>SB</b>	= side branch
<b>SBO</b>	= side branch obstruction
<b>XX</b>	= XIENCE Xpedition

Clinical interest in bioresorbable vascular scaffolds (BVSs) has been consistently confirmed and validated in successive randomized studies (1-4), with about 23% of cases involving treatment of bifurcation lesions (5).

Optimal coronary bifurcation treatment requires controlled deformation of the 3-dimensional meshwork of the scaffold or stent, to respect both the fractal geometry of coronary bifurcations (6) and, more precisely, the expected differential diameter between mother vessel (MoV) and main branch (MB) (7), and as far as possible to free the side branch (SB) ostium of struts while minimizing strut malapposition.

However, the mechanical properties of polymeric scaffolds are such that the increase in tensile strength of the semicrystalline

polymer needed to achieve sufficient rigidity after deployment lowers the fracture threshold (8). Thus, expansion is limited by an increased risk for strut fracture. Optimization by kissing balloon inflation (KBI) is thus ruled out mechanically. According to fractal geometry, juxtaposing 2 balloons in the MoV with the diameters of the 2 daughter vessels fails to match the fractal law, inducing theoretical MoV overexpansion of 47%, as confirmed in bifurcation bench models (9,10).

SEE PAGE 1407

A very informative recent study by Foin et al. (11) showed that BVSs can be focally overexpanded by a maximum of 1.0 mm over the nominal diameter without crossing the fracture threshold. In agreement with fractal geometry, 76% of epicardial coronary bifurcations show an expected differential diameter of <1.0 mm between MoV and MB (7). Moreover, Ormiston et al. (12,13) confirmed that a 3.0-mm Absorb (Ab) BVS strut cell (Abbott Vascular, Santa Clara, California) could be dilated to 3.0 mm at 10/12 atm without damage, that the proximal optimizing technique (POT) caused no fractures with overexpansion up to 3.8 mm diameter at 20 atm in a 3.0-mm scaffold ( $\Delta D = 0.8$  mm), and that in practice the range of use of mini-KBI was more complex and uncertain.

Recently, a novel sequence without KBI, called “re-POT,” comprising an initial POT, SB inflation, and final POT, significantly optimized the final result of provisional coronary bifurcation stenting using metallic stents, in comparison with 5 other techniques, maintaining circular geometry while significantly reducing SB ostium strut obstruction and global strut malapposition (10).

In the present experimental study, we used optical coherence tomographic (OCT) imaging and microfocus x-ray computed tomography on 2 types of fractal coronary bifurcation bench model using the polymeric Ab BVS and the metallic XIENCE Xpedition (XX) stent (Abbott Vascular) to compare and quantify the re-POT sequence in provisional stenting.

## METHODS

**EXPERIMENTAL DESIGN.** Ten drug-eluting scaffolds or last-generation stents (polymeric Ab BVS and metallic XX stent) were implanted in 2 different types of fractal coronary bifurcation bench, using the re-POT sequence, for a total of 40 implantations, following the flowchart shown in Figure 1. In all 4 groups, implant diameter took the MB as a reference, as recommended by the European Bifurcation Club for metal stents (14).

### FRACTAL CORONARY BIFURCATION BENCH MODELS.

Two different fractal coronary bifurcation bench models were designed: 1) one approximating the dimensions of a left anterior descending coronary artery (LAD) bifurcation (“LAD-like” bifurcation bench model: MoV, MB, and SB diameters, 3.05, 2.5, and 2.0 mm; MB/SB bifurcation angle, 70°); and 2) the other approximating a left main coronary artery (LM) bifurcation (“LM-like” bifurcation bench model: MoV, MB, and SB diameters, 4.55, 3.5, and 3.2 mm; MB/SB bifurcation angle, 80°), both respecting fractal geometry (6). The 1-mm-thick polyvinyl chloride models were manufactured to order (Segula Technologies, Saint-Priest, France). Elasticity was required to approximate that of a fibroatheromatous arterial wall (i.e., 700 to 1,500 kPa), assessed on uniaxial extension test (TA-XT2i texture analyzer; Stable Micro Systems, Surrey, United Kingdom) to determine the true Young’s modulus after the polymerization process. Geometry was systematically quantified on OCT ahead of implantation, as polymerization and unmolding release the residual stress acquired during the manufacturing process, inducing recoil.

Experimentation was performed in a bath held at 37°C, in which the bench models were fixed on a support to maintain angles constant throughout the various steps of the procedure. BVS models were kept in the bath for a further 24 h after implantation to study possible late recoil.

**STENTS.** Two types of stent were used. The Ab everolimus-eluting BVS is composed of poly-L-lactic acid polymer covered by poly-DL-lactic acid eluting everolimus. Strut thickness was 157  $\mu$ m. The Ab device comprises 20 rings in the 3.5  $\times$  23 mm model (0.87 ring/mm length) and 24 in the 2.5  $\times$  23 mm

model (1.04 ring/mm length). Rings are connected by 3 “peak-to-valley” connectors with 60° offset between rings. The rings are 190 μm wide in the 2.5-mm model and 216 μm wide in the 3.5-mm model, the width of the connectors being 140 μm in both. Sinusoid height is 0.94 mm in the 2.5- and 3.0-mm models and 1.125 mm in the 3.5-mm model.

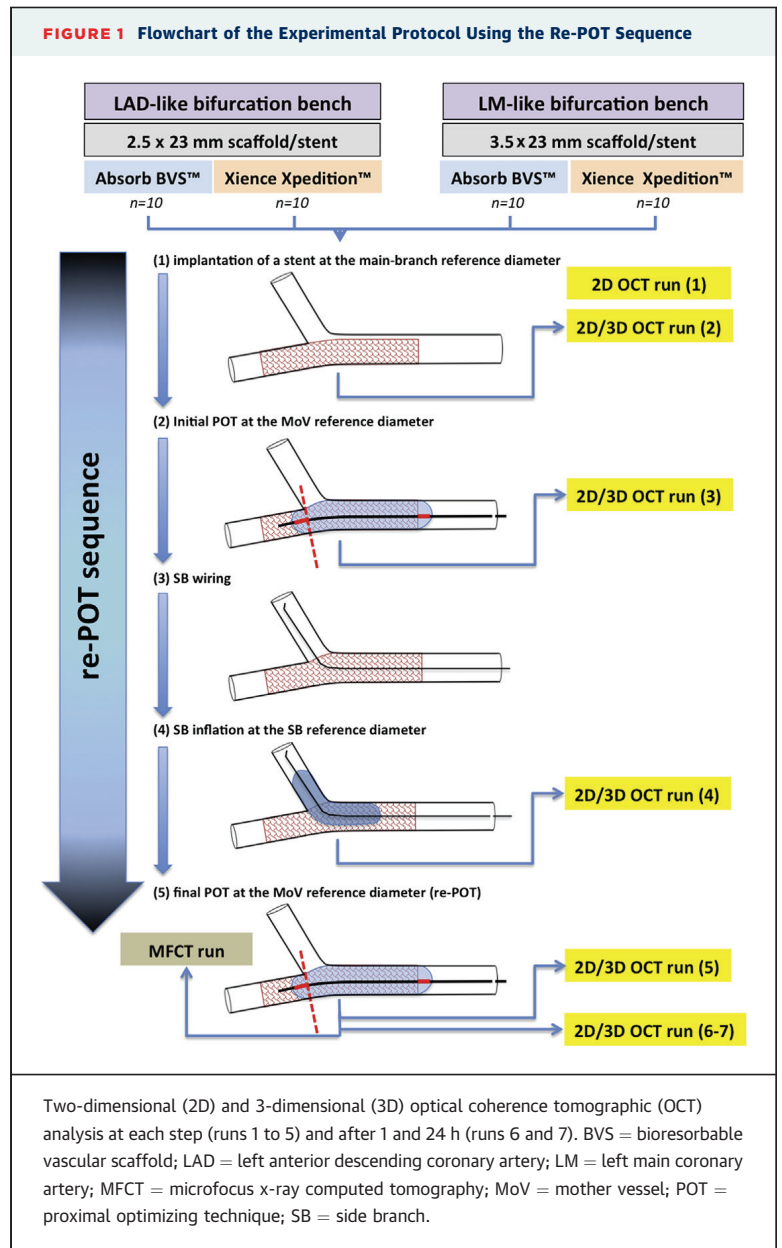
The XX metallic drug-eluting stent is in cobalt-chromium, with 81-μm strut thickness, plus 8-mm nonresorbable everolimus coating. The same sizes were used as for the Ab BVS: 3.5 × 23 and 2.5 × 23 mm.

**Re-POT SEQUENCE.** In the re-POT sequence (initial POT, SB inflation, and final POT), described in detail by Finet et al. (10), following stent implantation at the reference MB diameter,

1. An initial POT is performed using a Maverick compliant balloon (Boston Scientific Corporation, Marlborough, Massachusetts) to achieve radial expansion of the scaffold or stent adapted to the MoV reference diameter, to obtain a stent/artery ratio >1.0 (4.0 × 15 mm for the LM-like bench model and 3.0 × 15 mm for the LAD-like bench model). Optimal inflation pressures were determined from compliance charts provided by the manufacturer, and effects were checked on OCT imaging: 10 and 14 atm for the Ab 2.5- and 3.5-mm scaffolds, respectively, and 12 and 18 atm for the XX 2.5- and 3.5-mm stents, respectively. The POT balloon was positioned precisely, with the medial edge of the distal radiopaque marker lying in the cross-sectional plane of the carina.
2. The SB ostium strut cells were then opened using a Maverick compliant balloon of 3.0 × 15 mm for the LM-like and 2.0 × 15 mm for the LAD-like bench model. SB inflation pressures were 8 atm for Ab and 14 atm for XX.
3. Last, a final POT was performed with the same criteria as for the initial POT.

Following the manufacturer’s guidelines, each inflation in the BVSs was performed stepwise with 5-s 2-atm increments up to optimal pressure, which was then maintained for 30 s.

**TWO-DIMENSIONAL AND THREE-DIMENSIONAL OCT ACQUISITION AND ANALYSIS.** Two-dimensional and 3-dimensional OCT acquisition used the Lunawave optical frequency domain imaging system (Terumo Europe, Leuven, Belgium) and the dedicated Fast-View optical frequency domain imaging catheter. Automatic pull-back speed was 10 mm/s after each sequence. Two-dimensional OCT images were quantitatively analyzed retrospectively using the Terumo software. MoV and MB parameters for all bench



models and scaffold and stent platforms comprised mean diameter, maximal diameter, and minimal diameter. Ellipticity ratio was calculated as maximal diameter/minimal diameter, with 1.0 corresponding to perfect circularity. Strut malapposition on OCT imaging was defined by the sum of stent diameter, coating thickness, and 15-μm OCT axial resolution (i.e., 175 μm for Ab and 105 μm for XX). Overall malapposition was quantified on each slice as percentage malapposed struts in the total number of struts analyzed. OCT slices were acquired millimeter by millimeter along the entire stent. To assess possible late Ab recoil, as suggested by Ormiston et al. (12), supplementary 2-dimensional OCT acquisitions were performed 1 and 24 h after the re-POT sequence. To



**TABLE 1 Comparison of Re-POT Strategy Between Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold and Metallic XIENCE Xpedition Stent**

	LAD-Like Bifurcation Bench		LM-Like Bifurcation Bench	
	Absorb 2.5 mm (n = 10)	XIENCE Xpedition 2.5 mm (n = 10)	Absorb 3.5 mm (n = 10)	XIENCE Xpedition 3.5 mm (n = 10)
Mother vessel				
D <sub>ref</sub> (mm)	2.72 ± 0.06*	2.64 ± 0.07	4.13 ± 0.06	4.12 ± 0.06
D <sub>scaffold/stent</sub> (mm)	2.95 ± 0.03*	3.02 ± 0.05	4.31 ± 0.05*	4.43 ± 0.06
Stent/artery ratio	1.09 ± 0.03*	1.15 ± 0.03	1.04 ± 0.02*	1.07 ± 0.02
Ellipticity ratio	1.04 ± 0.02	1.03 ± 0.01	1.04 ± 0.02	1.02 ± 0.01
Main branch				
D <sub>ref</sub> (mm)	2.15 ± 0.06	2.13 ± 0.05	3.31 ± 0.06	3.30 ± 0.08
D <sub>scaffold/stent</sub> (mm)	2.31 ± 0.03*	2.38 ± 0.06	3.43 ± 0.05	3.46 ± 0.06
Stent/artery ratio	1.07 ± 0.03*	1.12 ± 0.03	1.04 ± 0.02	1.05 ± 0.03
Side branch				
D <sub>ref</sub> (mm)	1.89 ± 0.04	1.90 ± 0.04	2.97 ± 0.07	3.01 ± 0.06
SBO (%)	41.1 ± 9.4*	16.4 ± 8.1	31.8 ± 3.2*	10.0 ± 5.3
Final fractal ratio	0.70 ± 0.01	0.71 ± 0.01	0.67 ± 0.01*	0.68 ± 0.01
Overall strut malapposition				
Malapposed struts/total	20/2,573	0/2,579	79/2,254	9/2,846
Percentage	0.8 ± 0.8*	0.0 ± 0.0	3.5 ± 1.7*	0.3 ± 0.6

Values are mean ± SD. \*p < 0.05 versus Xience Xpedition of the same size.  
D = diameter; LAD = left anterior descending coronary artery; LM = left main coronary artery; POT = proximal optimizing technique; ref = reference; SBO = side branch obstruction.

assess the recoil component imputable to Ab or to the bench model, a mean diameter ratio was calculated between the Ab and bench model diameters at 1 and 24 h on one hand and the reference diameters immediately after re-POT on the other.

A 3-dimensional OCT carpet view of the stent was reconstructed at each step, using the Terumo software. Acquisition was oriented to optimize SB ostium visualization. SB obstruction (SBO) was calculated as  $(A1/A2) \times 100\%$ , where A1 is the total area of struts facing the ostium, and A2 is the area of the ostium; A1 and A2 were measured manually on digital planimetry.

**MICROFOCUS X-RAY COMPUTERIZED TOMOGRAPHY.** The bench models were kept in a water bath. Ab (n = 20) and XX (n = 20) models were scanned (SkyScan 1272; Bruker, Brussels, Belgium) at a resolution of 10 μm/pixel. Fracture was defined by loss of continuity in the scaffold or stent, quantified by 2 independent observers on 3-dimensional reconstruction to determine location (MoV, bifurcation, or MB) and type (connector or ring). In all, 690 connectors and 240 rings were analyzed in 2.5-mm Ab scaffolds and 570 connectors and 200 rings in 3.5-mm Ab scaffolds.

**STATISTICAL ANALYSIS.** The quantitative variables indicate changes in bifurcation bench model geometry during the various scaffold and stenting optimization phases during the re-POT sequence and are presented as mean ± SD. The Mann-Whitney nonparametric unmatched test for continuous

quantitative variables was used to compare re-POT strategy between Ab and XX devices. The Wilcoxon nonparametric matched-pairs test was used to compare the various steps in the re-POT sequence in Ab implantation. Analysis used SPSS version 16.0 software (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). A p value < .05 was considered to indicate statistical significance.

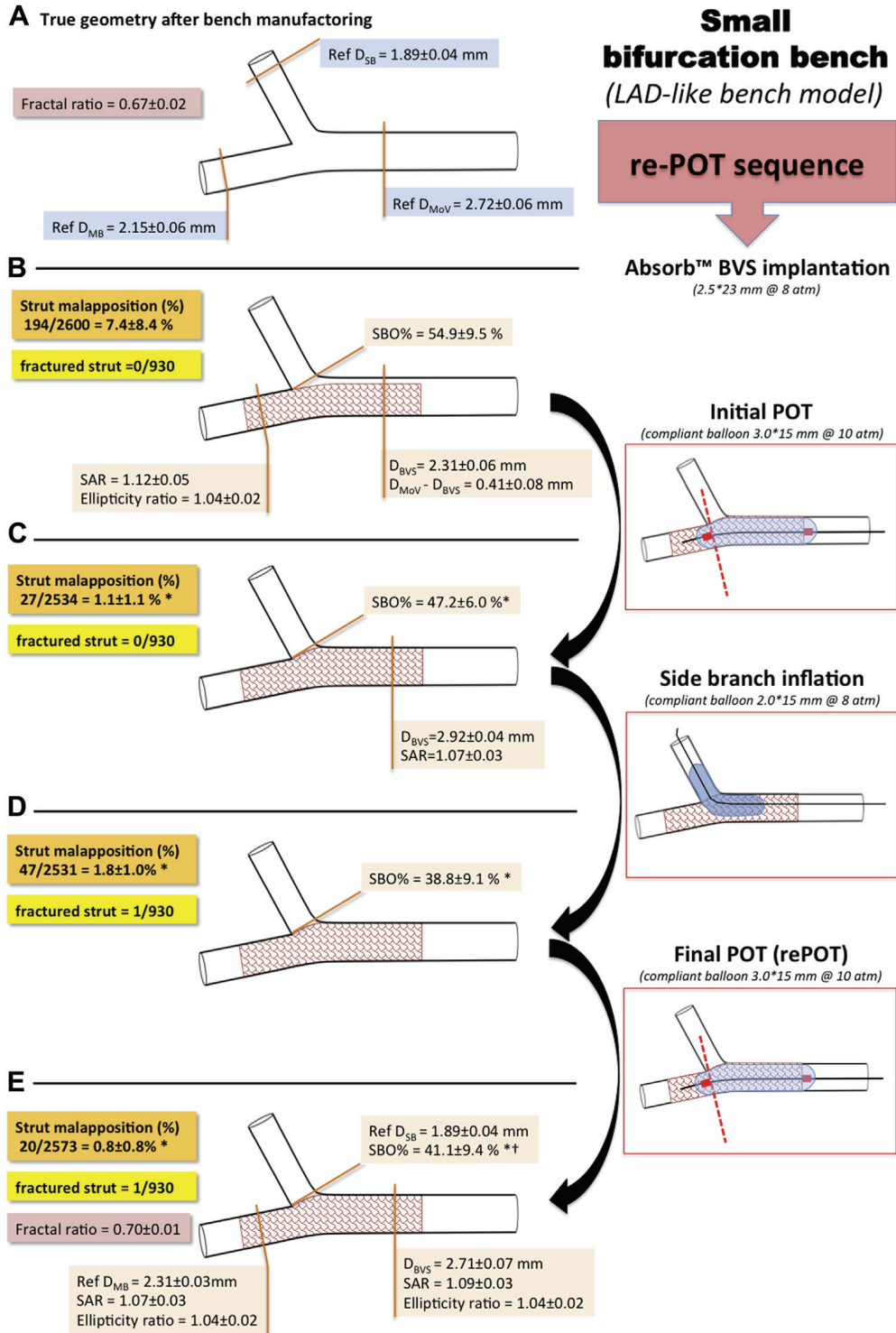
## RESULTS

**BIFURCATION MODEL FRACTAL GEOMETRY.** After polymerization and unmolding, bench models are subject to retraction, which reduces the luminal diameter specified in the design. Real measurements were therefore made for each model and are shown in **Table 1**. Retraction tended to be homogeneous, and the linear fractal ratio was conserved, at a mean value of 0.69 instead of the theoretical value of 0.678. Balloon inflation in the various steps of the re-POT sequence took account of these real values.

**FINAL COMPARATIVE ANALYSIS OF THE Re-POT STRATEGY BETWEEN THE Ab AND THE XX.** All 20 Ab and 20 XX devices were successfully implanted with the re-POT sequence, without complications (**Online Videos 1, 2, 3, and 4**). **Table 1** compares results between Ab and XX for the 2 types of bifurcation bench model.

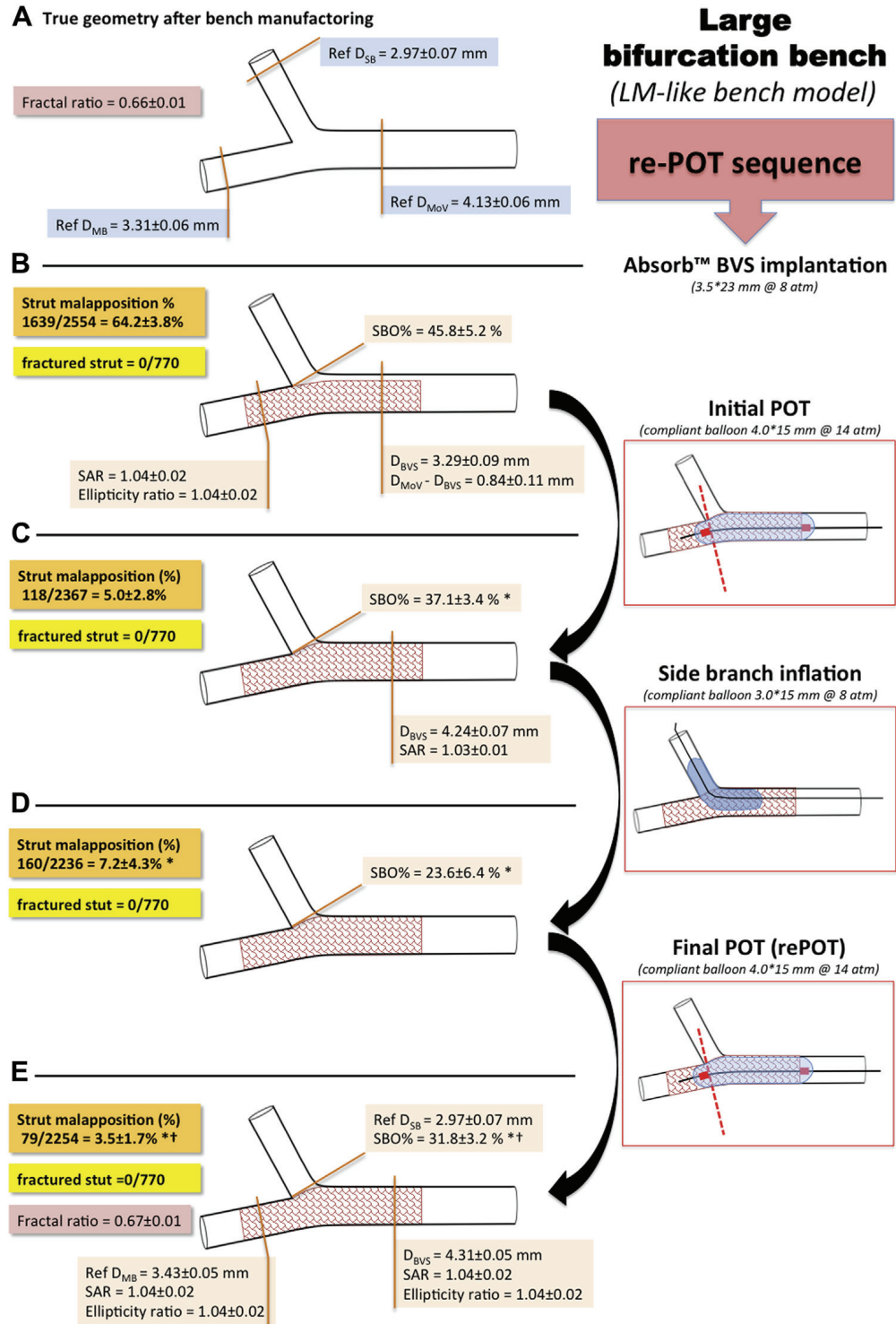
**STEP-BY-STEP ANALYSIS OF THE Re-POT SEQUENCE IN Ab SCAFFOLDS.** **Figures 2 and 3** present a quantitative comparison of effects in each step

**FIGURE 2** Kinematic Representation of Step-by-Step Results in the Re-POT Sequence With Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold in Left Anterior Descending Coronary Artery-Like Bench Model



Values are mean  $\pm$  SD. \*p < 0.05 versus previous step. †p < 0.05 versus initial POT. BVS = bioresorbable vascular scaffold; D = diameter; LAD = left anterior descending coronary artery; MB = main branch; MoV = mother vessel; POT = proximal optimizing technique; Ref = reference; SAR = stent/artery ratio; SB = side branch; SBO = side branch obstruction.

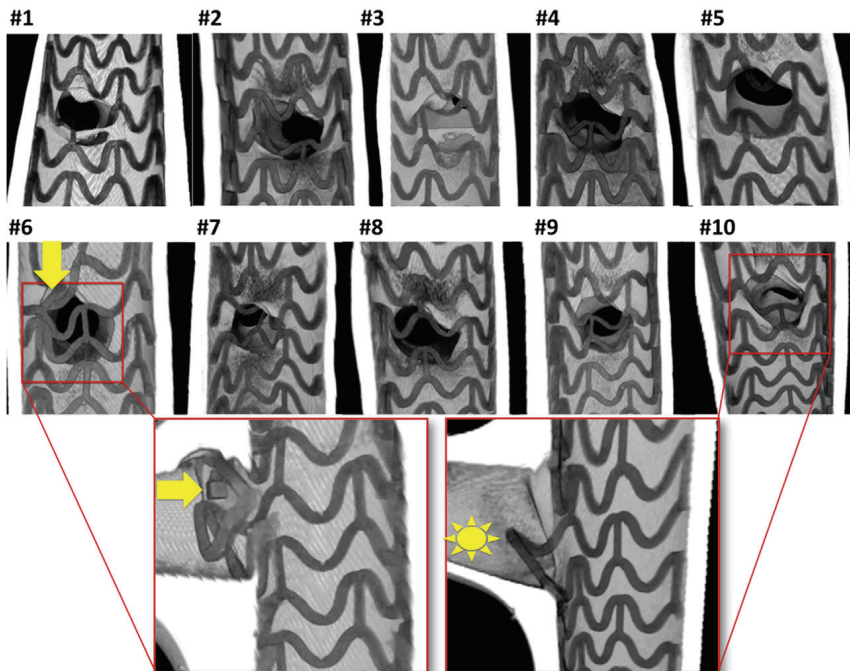
**FIGURE 3 Kinematic Representation of Step-by-Step Results in the Re-POT Sequence With Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold in Left Main Coronary Artery-Like Bench Model**



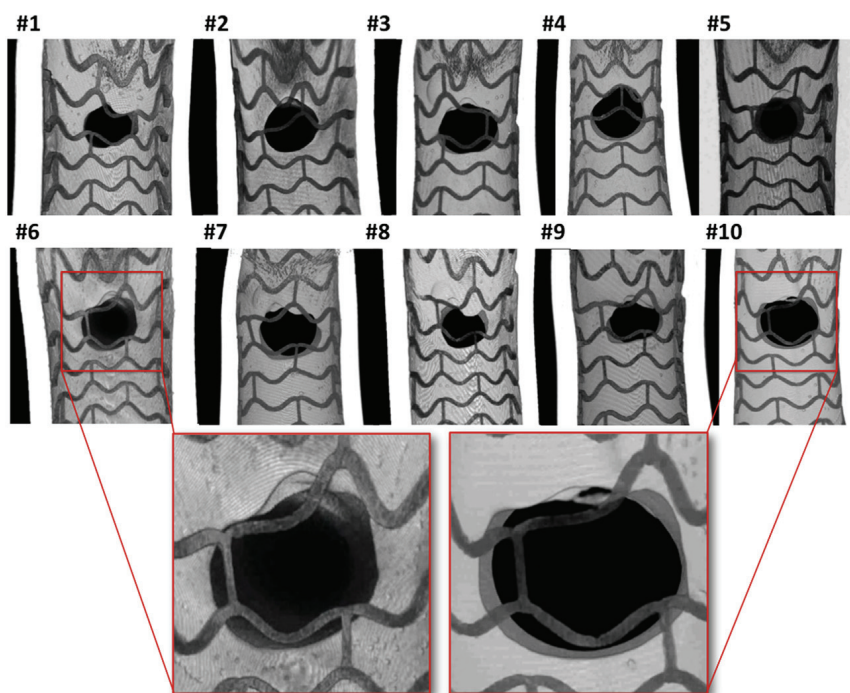
Values are mean  $\pm$  SD. \* $p < 0.05$  versus previous step. \*\* $p < 0.05$  versus initial POT. BVS = bioresorbable vascular scaffold; D = diameter; LM = left main coronary artery; MB = main branch; MoV = mother vessel; POT = proximal optimizing technique; Ref = reference; SAR = stent/artery ratio; SB = side branch; SBO = side branch obstruction.

**FIGURE 4** Microfocus X-Ray Computed Tomographic Close-Up of 20 Side Branch Ostia After Re-POT With Absorb Scaffold

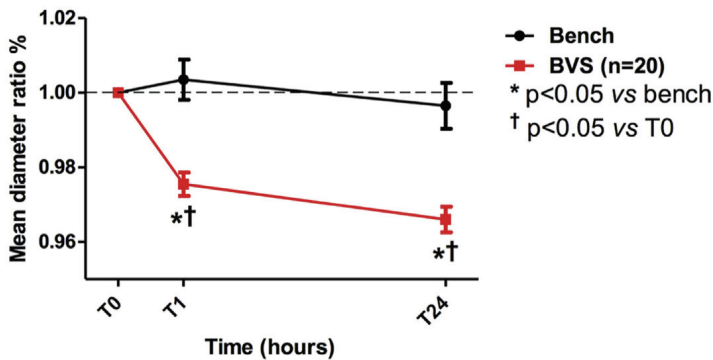
### A LAD-like fractal coronary bifurcation bench model



### B LM-like fractal coronary bifurcation bench model



Left anterior descending coronary artery (LAD)-like (A) and left main coronary artery (LM)-like (B) fractal bifurcation bench models. The **yellow arrow** indicates the single fracture observed, in a ring (#6). The **yellow star** indicates simple ring prolapse (#10) in side branch. See also [Online Videos 1, 2, 3, 4 and 5](#).

**FIGURE 5** Analysis of Late Recoil in Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold at 1 and 24 h

Variations in mean diameter ratio calculated between diameters (bioresorbable vascular scaffold [BVS] and bench model) at 1 and 24 h compared with reference diameters immediately following re-POT. POT = proximal optimizing technique.

of the re-POT sequence using the 2.5-mm Ab in the LAD-like bench model and the 3.5-mm Ab in the LM-like model. A single BVS fracture was seen on microfocus x-ray computed tomography, in a ring facing the SB ostium in a 2.5-mm Ab (i.e., 1 site [ring or connector] out of 1,700) (Figure 4). The fracture was not visible on 2-dimensional or 3-dimensional OCT (Online Video 5).

**ANALYSIS OF LATE RECOIL.** Ab scaffolds showed  $2 \pm 1\%$  moderate but significant late recoil as of 1 h, reaching  $4 \pm 2\%$  by 24 h ( $p < 0.05$ ), regardless of bench model (Figure 5). Absolute elastic recoil appeared to be constant and moderate regardless of initial scaffold diameter:  $0.12 \pm 0.05$  and  $0.12 \pm 0.06$  mm, respectively, for 2.5- and 3.5-mm Ab scaffolds.

## DISCUSSION

In this experimental study performed on 40 fractal bifurcation bench models, we compared the effects of the re-POT sequence for provisional stenting between the Ab BVS and the XX metal stent. With the Ab, the re-POT sequence: 1) restructured the proximal segment of the scaffold so as to respect bifurcation fractal geometry (mean difference between MoV and MB  $0.6 \pm 0.1$  mm and  $1.0 \pm 0.1$  mm for Ab 2.5 and 3.5 mm, respectively), with only 1 strut fracture site out of the 1,700 sites possible, or 1 fracture for a total of 440 rings and none in a total of 1,260 connectors; 2) maintained scaffold integrity and circular proximal bifurcation segment geometry, with an ellipticity ratio of  $1.04 \pm 0.02$ , identical to that found with the XX metal stent; 3) minimized overall percentage strut

malapposition, although with a significant difference ( $p < 0.05$ ) from the rate obtained with the XX metal stent (respectively,  $0.8 \pm 0.8\%$  vs.  $0.0 \pm 0.0\%$  for the 2.5-mm model and  $3.5 \pm 1.7\%$  vs.  $0.3 \pm 0.6\%$  for the 3.5-mm model); and 4) left a higher percentage ( $p < 0.05$ ) of final SB strut obstruction than the XX stent ( $41.1 \pm 9.4\%$  vs.  $16.4 \pm 8.1\%$  for the 2.5-mm model and  $31.8 \pm 3.2\%$  vs.  $10.0 \pm 5.3\%$  for the 3.5-mm model).

**CONFIRMATION OF THE BENEFIT OF INITIAL POT WITH THE Ab BVS.** Analysis of the behavior of the Ab BVS at each stage of the re-POT sequence confirmed the absolute necessity of the initial POT step (Figures 2 and 3). In itself it corrected most malappositions ( $p < 0.05$ ), with rates falling from  $7.4 \pm 8.4\%$  to  $1.1 \pm 1.1\%$  for the 2.5-mm model and from  $64.2 \pm 3.8\%$  to  $5.0 \pm 2.8\%$  for the 3.5-mm model. Moreover, as with metallic drug-eluting stents (10), initial POT with the Ab reduced SBO ( $p < 0.05$ ) from  $54.9 \pm 9.5\%$  to  $47.2 \pm 6.0\%$  and from  $45.8 \pm 5.2\%$  to  $37.1 \pm 3.4\%$  for the 2.5- and 3.5-mm models, respectively. Furthermore, these benefits were obtained without scaffold fracture.

**STEP-BY-STEP BENEFIT OF THE FULL Re-POT SEQUENCE WITH THE Ab BVS.** Functionally, SB opening seems required when SB diameter exceeds 2.0 mm (15), and full re-POT provides the optimal mechanical compromise in provisional stenting with the Ab. Final strut malapposition and SBO were significantly reduced. Although the final POT led to greater SBO than with isolated SB inflation (from  $38.8 \pm 9.1\%$  to  $41.1 \pm 9.4\%$  [ $p < 0.05$ ] and from  $23.6 \pm 6.4\%$  to  $31.8 \pm 3.2\%$  [ $p < 0.05$ ] with the 2.5- and 3.5-mm Ab models, respectively), these rates were lower than with isolated POT ( $p < 0.05$ ). Moreover, final POT reduced malapposition following SB inflation, from  $1.8 \pm 1.0\%$  to  $0.8 \pm 0.8\%$  ( $p < 0.05$ ) and from  $7.2 \pm 4.3\%$  to  $3.5 \pm 1.7\%$  ( $p < 0.05$ ) with the 2.5- and 3.5-mm models, respectively. The significant difference in SBO between the Ab and XX was due to the wider struts of the Ab compared with the XX (190 and 216  $\mu\text{m}$  vs. 81  $\mu\text{m}$ ), the larger cover area (27% vs. 13%, respectively), and, probably, greater elastic recoil, leading to significantly different results between the 2.0-mm ostium of the LAD-like and 3.0-mm ostium of the LM-like bench model ( $41.1 \pm 9.4\%$  vs.  $31.8 \pm 3.2\%$ ,  $p < 0.05$ ) (late recoil also appearing in Figure 5). These differences were due at least partly to initial relative underinflation of the Ab (8 atm) compared with the XX (14 atm), following the manufacturer's instructions, leading to relatively greater immediate recoil with the Ab ( $p < 0.05$ ), expressed in a lower stent-to-artery ratio:  $1.09 \pm 0.03$

vs.  $1.15 \pm 0.03$  for the LAD-like and  $1.04 \pm 0.02$  vs.  $1.07 \pm 0.02$  for the LM-like bench model. Reduced SBO should be a systematic objective, to prevent tissue bridges, acting as “membranes” of neointimal tissue stretching between malapposed struts (16).

**STRUT FRACTURE AND Re-POT SEQUENCE WITH THE Ab BVS.** The Ab polymeric scaffold is liable to fracture, with significantly lower elongation at breakage than in metallic stents, especially during KBI (17) or mini-KBI (13). In the present study, there was only 1 isolated case of fracture, without mechanical impact on the stent, in a ring facing the SB ostium in a 2.5-mm Ab. This fracture was probably induced by SB inflation. Performing POT with the Ab did not cause any fractures and increased mean diameter by  $0.6 \pm 0.1$  mm ( $21.6 \pm 2.1\%$ ) ( $p < 0.05$ ) with the 2.5-mm Ab and  $1.0 \pm 0.1$  mm ( $23.6 \pm 2.2\%$ ) ( $p < 0.05$ ) with the 3.5-mm Ab. These findings agree with those of a recent study by Foin et al. (11), who found a fracture threshold of 1.0 mm after proximal dilation with the 3.5-mm Ab. As the Ab range does not include diameters  $>3.5$  mm, the Ab can be used only in bifurcations in which MB diameter does not exceed 3.5 mm with a differential MoV-MB diameter  $<1.0$  mm (i.e., MoV diameter  $<4.0$  mm). Because proximal expansion cannot exceed 1.0 mm with the Ab without risk for fracture, fractal law (7) predicts that 76% of epicardial coronary bifurcations are treatable using the Ab BVS with a re-POT sequence.

**LATE RECOIL WITH THE Ab BVS.** Published data indicate a late recoil phenomenon specific to resorbable stents (12). The present study confirmed this, with moderate late recoil of just  $3.3 \pm 1.0\%$  with the 2.5-mm Ab and  $1.8 \pm 1.2\%$  with the 3.5-mm Ab at 1 h and no significant variation at 24 h. This recoil seemed to concern the stent as such rather than the bench models. Late recoil, however, was never very great.

**STUDY LIMITATIONS.** The main limitation of this study lay in the use of coronary bifurcation bench models (18). However, the models adhered to fractal geometry and had 1- to 2-mm concentric thickness, so as to provide parietal elasticity comparable with that of an atherosclerotic arterial wall, as in case of hypocellular or dense fibrosis (700 to 1,500 kPa) (19,20).

The dimensions and geometry specified at the design stage are systematically altered by the polymerization process, leading to retraction at unmolding. Each bench model was therefore measured ahead of each test; the linear fractal ratio

was 0.69, compared with a theoretical value of 0.678 (7,21).

The fractal bifurcations bench models did not model associated lesions: the study objective concerned the behavior of the Ab BVS implanted using the re-POT sequence, although it is indeed recommended to optimize lesion dilation ahead of BVS implantation (1-4).

## CONCLUSIONS

In provisional bifurcation scaffolding, BVS deformation is limited by intrinsic reduction of the polymer's elongation at break. Two fractal coronary bifurcation bench models (LAD-like and LM-like) were used for 40 comparisons of re-POT effects between the polymeric Ab scaffold and the metallic XX stent. The re-POT sequence optimized provisional coronary bifurcation treatment with the Ab BVS in most cases, respecting fractal geometry and scaffold integrity on condition that proximal differential diameter did not exceed 1.0 mm; strut fracture was then negligible. Clinical studies using OCT imaging will be needed to replicate the present geometric results.

**REPRINT REQUESTS AND CORRESPONDENCE:** Prof. Gérard Finet, Département de Cardiologie, Hôpital Cardiologique L. Pradel, B.P Lyon-Montchat, 69394 Lyon Cedex 03, France. E-mail: [gerard.finet@univ-lyon1.fr](mailto:gerard.finet@univ-lyon1.fr).

## PERSPECTIVES

**WHAT IS KNOWN?** In provisional bifurcation scaffolding, BVS deformation is limited by intrinsic lowering of the fracture threshold of the semicrystalline polymer; final KBI is thus not feasible.

**WHAT IS NEW?** A sequence of POT, SB inflation, and final POT, called re-POT, seems the best adapted. In these fractal bifurcation bench tests, the re-POT sequence optimized provisional coronary bifurcation treatment with the Ab BVS in most cases, respecting fractal geometry and scaffold integrity on condition that proximal differential diameter did not exceed 1.0 mm.

**WHAT IS NEXT?** The present results encourage implementation of the re-POT sequence in BVSs in clinical practice; clinical trials should be undertaken.

---


**REFERENCES**

1. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373:897–910.
2. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. Bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:43–54.
3. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al., for the ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. ABSORB III Trial. *N Engl J Med* 2015;373:1905–15.
4. Gao R, Yang Y, Han Y, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;21:2298–309.
5. Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention* 2015;10:1144–53.
6. Finet G, Gilard M, Perrenot B, et al. Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *EuroIntervention* 2008;3:490–8.
7. Huo Y, Finet G, Lefèvre T, et al. Optimal diameter of diseased bifurcation segment: a practical rule for percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2012;7:1310–6.
8. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold. The advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation* 2011;123:779–97.
9. Mortier P, Hikichi Y, Foin N, et al. Provisional stenting of coronary bifurcations: insights into final kissing balloon post-dilatation and stent design by computational modeling. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:325–33.
10. Finet G, Derimay F, Motreff P, et al. Comparative analysis of sequential proximal optimizing technique versus kissing balloon inflation technique in provisional bifurcation stenting: fractal coronary bifurcation bench test. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1308–17.
11. Foin N, Lee R, Mattesini A, Caiazzo G, et al. Bioabsorbable vascular scaffold overexpansion: insights from in vitro post-expansion experiments. *EuroIntervention* 2015;11:1389–99.
12. Ormiston JA, Webber B, Ubod B, et al. An independent bench comparison of two bioresorbable drug-eluting coronary scaffolds (Absorb and DESolve) with a durable metallic drug-eluting stent (ML8/Xpedition). *EuroIntervention* 2015;11:60–7.
13. Ormiston JA, Webber B, Ubod B, et al. Absorb everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in coronary bifurcations: a bench study of deployment, side branch dilatation and post-dilatation strategies. *EuroIntervention* 2015;10:1169–77.
14. Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. *EuroIntervention* 2014;5:545–60.
15. Kassab GS, Finet G. Anatomy and function relation in the coronary tree: from bifurcations to myocardial flow and mass. *EuroIntervention* 2015;11 Suppl V:V13–7.
16. Kraak RP, Grundeken MJ, Onuma Y, et al. The future of BRD in bifurcations. *EuroIntervention* 2015;11 Suppl IV:V188–92.
17. Džavík V, Colombo A. The Absorb bioresorbable vascular scaffold in coronary bifurcations: insights from bench testing. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:81–8.
18. Kassab GS. Scaling laws of vascular trees: of form and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:894–903.
19. Holzapfel GA, Mulvihill JJ, Cunnane EM, Walsh MT. Computational approaches for analyzing the mechanics of atherosclerotic plaques: a review. *J Biomech* 2014;47:859–69.
20. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ. Structure dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991;83:1764–70.
21. Finet G, Huo Y, Rioufol G, Ohayon J, Guerin P, Kassab GS. Structure-function relation in the coronary artery tree: from fluid dynamics to arterial bifurcations. *EuroIntervention* 2010;6 Suppl J:J10–5.

---

**KEY WORDS** bioresorbable vascular scaffold, coronary bifurcation, polymeric stent, provisional stenting

---

 **APPENDIX** For supplemental videos and their legends, please see the online version of this article.

## **ETAPE 3 : Confirmation des bénéfices mécaniques du rePOT *in vivo*.**

### **Manuscrit # 5 : Démonstration clinique des bénéfices de la nouvelle stratégie de provisional stenting rePOT. (*EuroIntervention 2018*)**

#### **Introduction :**

Les différentes études expérimentales réalisées (étape 2) valident l'ensemble des concepts intéressant le provisional stenting des bifurcations coronaires précédemment exposés (étape 1) et les bénéfices mécaniques attendus avec la technique séquentielle rePOT. Dans le prolongement de notre démarche de validation progressive de la technique rePOT, l'étape 3 devait confirmer ces excellents résultats mécaniques *in vivo* ainsi que l'aisance technique et la sûreté clinique à moyen terme.

#### **Matériel et méthode :**

##### *Protocole d'étude*

Nous avons réalisé une étude prospective multicentrique franco-belge (5 centres) incluant plus de 100 patients devant bénéficier d'une revascularisation de bifurcation coronaire par provisional stenting entre 2014 et 2016. Le critère d'exclusion notable était les lésions instables présentant une importante masse thrombotique (angiographique ou par imagerie endo-coronaire). Toutes les procédures devaient comporter une séquence rePOT complète (en 3 temps) avec utilisation privilégiée de ballons compliants, en particulier lors des POT, comme préconisé dans les dernières recommandations de l'EBC. Trois acquisitions OCT-2D dans l'axe MoV-MB étaient attendues : 1) à l'état basal, 2) juste après implantation du stent et 3) en fin de procédure. Le suivi clinique minimal était de 6 mois.



### *Analyses angiographique et OCT*

L'analyse des films d'angiographie et des différents runs OCT a été centralisée au sein d'un Core Lab comme prédéfini. Les principaux paramètres angiographiques recueillis étaient : pourcentage de sténose, classification Medina, angle de carène, flux TIMI initiaux et finaux. Les principaux paramètres OCT mesurés étaient : diamètres moyen ( $D_m$ ), maximum ( $D_{max}$ ) et minimum ( $D_{min}$ ), ratio d'ellipticité (tel que  $D_{max}/D_{min}$ ). La malapposition était calculée sur des coupes millimétriques des stents par le ratio mailles malapposées / mailles totales (seuil de malapposition commun 110  $\mu$ m). Afin d'estimer l'obstruction métallique ostiale de la SB en OCT-2D nous avons défini un nouveau paramètre, mesuré sur chaque coupe OCT intéressant l'ostium de la SB, comme la moyenne du ratio de longueur entre la plus grande distance libre de maille ( $d$ ) et le diamètre de la SB ( $D$ ) (soit  $\%SBO = \sum_1^n (\frac{d}{D}) / n * 100$ , avec  $n$ =le nb de coupe). Le SAR était défini comme  $D_{stent}/D_{ref}$  et le stent bifurcation ration (SBR) comme  $(D_{m\ stent\ MoV} + D_{m\ stent\ MB})_{final} / (D_{m\ ref\ MoV} + D_{m\ ref\ MB})_{initial}$ . Les cibles de SAR et SBR finales étaient entre 1.0 et 1.1 témoignant d'une apposition optimale sans sur-étirement artériel focal (SAR) ou global (SBR). Enfin le diamètre de carène  $D_{carina}$  était défini comme le diamètre MB perpendiculaire à la carène juste à la sortie du PoC. Le ratio de carène ( $D_{carina}/D_{m\ MB}$ ) après rePOT complet permettait de détecter et quantifier un éventuel déplacement de carène jugé significatif si  $>10\%$  (i.e., ratio  $< 0.90$ ).

### **Résultats :**

106 patient ont été inclus dans cette étude dont 43 (40.6%) présentant une lésion intéressant le tronc commun et 42 (39.6%) une lésion de type « vraie » bifurcation selon la classification Medina. La majorité, 72 (67.9%), étaient des lésions stables avec 89 (84.0%) flux TIMI III à l'inclusion. L'angle moyen de carène était de  $70.2 \pm 23.5^\circ$  dont 51 (48.1%) bifurcation ayant un angle  $< 70^\circ$  considéré comme défavorable. Aucun échec d'implantation n'a été rencontré et les séquence rePOT ont toutes pu être conduites à leur terme. 4 (3.7%) procédures ont été complétées sur décision de l'opérateur d'un stenting de la SB pour 1 (1.0%) dissection de SB et 3 (2.8%) sténoses résiduelles de la SB  $> 70\%$ .

Les principaux résultats des analyses OCT sont présentés tableau 3. Le rePOT améliore significativement, en comparaison avec l'implantation seule, la malapposition de  $18.9 \pm 13.4\%$  à  $3.2 \pm 3.9\%$  ( $p < 0.05$ ) et l'obstruction métallique ostiale de  $44.3 \pm 12.9\%$  à  $17.0 \pm 14.3\%$  ( $p < 0.05$ ). Cette technique séquentielle optimise aussi la circularité du MoV de  $1.19 \pm 0.11$  à  $1.13 \pm 0.12$

( $p < 0.05$ ) sans sur-étirement significatif pariétal (SAR MoV final :  $1.04 \pm 0.09$ ) ni déplacement délétère de la carène vers l'axe principale (ratio de carène final :  $1.04 \pm 0.15$ ).

	Tous (n =106)	Tronc Commun (n=43)	Autres Bifurcations (n=63)
<b>Caractéristiques des bifurcations de base</b>			
D <sub>m</sub> MoV (mm)	3.76±0.69	4.25±0.57*	3.44±0.46
D <sub>m</sub> MB (mm)	2.89±0.54	3.17±0.46*	2.69±0.05
D <sub>m</sub> SB (mm)	2.26±0.62	2.69±0.60*	1.97±0.44
Ratio d'ellipticité MoV	1.19±0.11	1.22±0.13*	1.16±0.10
Ratio d'ellipticité MB	1.15±0.11	1.16±0.09	1.15±0.12
Ratio fractal	0.74±0.11	0.73±0.12	0.75±0.11
<b>Implantation du stent par rapport au diamètre de référence MB</b>			
D <sub>m</sub> MoV (mm)	3.75±0.66	4.31±0.43*	3.39±0.51
D <sub>m</sub> stent (mm)	3.10±0.52	3.44±0.51*	2.89±0.39
D <sub>m</sub> SB (mm)	2.20±0.62	2.58±0.60*	1.96±0.5
Delta de diamètre MoV-stent (mm)	0.65±0.42	0.87±0.41*	0.50±0.36
SAR MoV	0.84±0.09	0.80±0.09*	0.86±0.09
SAR MB	1.08±0.16	1.09±0.17	1.08±0.15
Obstruction SB (%)	44.3±12.9	46.7±13.5	45.1±10.2
Global malapposition (%)	18.9±13.4	25.0±13.9*	15.1±11.5
SBR	1.03±0.04	1.03±0.07	1.03±0.08
<b>Après sequence rePOT complète</b>			
D <sub>m</sub> MoV (mm)	3.90±0.66†	4.42±0.46*†	3.54±0.53†
D <sub>m</sub> MB (mm)	3.07±0.52†	3.37±0.50*†	2.86±0.41†
D <sub>m</sub> SB (mm)	2.41±0.70†	2.83±0.73*†	2.11±0.05†
D <sub>carena</sub> (mm)	3.14±0.57	3.63±0.69*	2.90±0.42
Delta de diameter MoV-stent (mm)	0.04±0.12†	0.01±0.09*†	0.06±0.13†
SAR MoV	1.04±0.09†	1.05±0.10†	1.04±0.08†
Ratio d'ellipticité MoV	1.13±0.12†	1.13±0.16	1.12±0.08
Ratio d'ellipticité MB	1.11±0.08†	1.11±0.08†	1.11±0.08†
SB Obstruction (%)	17.0±14.3†	14.9±10.7†	18.9±18.7†
Global malapposition (%)	3.2±3.9†	3.4±4.0†	3.0±3.8†
SBR	1.05±0.09†	1.06±0.09†	1.05±0.09†
Ratio de carène	1.04±0.15	1.09±0.17*	1.02±0.14
Ratio fractal	0.72±0.10	0.73±0.11	0.72±0.09

**Tableau 3 : Données OCT : basal, post implantation du stent et après rePOT complet.**

\*  $p < 0.05$  vs. autres bifurcations, †  $p < 0.05$  vs. Implantation du stent. D<sub>m</sub>: diamètre moyen; MB: main branch; MoV: mother vessel; SAR: stent artery ratio; SB: side branch; SBR: stent bifurcation ratio. Les valeurs sont exprimées en moyennes ± déviation standard.

L'étude spécifique des effets mécaniques du POT confirmait encore ses bénéfices sur le vaisseau proximal comme précédemment observé expérimentalement. Ainsi, l'analyse comparative des runs OCT avant/après rePOT permettait de quantifier les résultats mécaniques strictement imputables aux POT sur le MoV (tableau 4). Ainsi les POT corrigeaient parfaitement la malapposition proximale du stent et amélioraient la circularité du vaisseau.

	Avant (re)POT (n=106)	Après (re)POT (n=106)
$D_{\text{MoV}}$ moyen proximal ref (mm)	3.75±0.66	3.90±0.66*
$D_{\text{stent}}$ moyen proximal (mm)	3.10±0.52	3.84±0.66*
Différence de diamètre entre le MoV et le stent (mm)	0.65±0.42	0.04±0.12*
Ratio d'ellipticity MoV	1.19±0.11	1.13±0.12*
Stent artery-ratio MoV	0.84±0.09	1.04±0.09*

**Tableau 4 : Effets spécifiques *in vivo* du POT sur le vaisseau mère au cours de la technique rePOT.** (Communication orale Derimay F. EuroPCR, Paris 2017).

D : diamètre, MoV : mother vessel, POT : proximal optimization technique.

Le suivi clinique exhaustif des patients a confirmé la sécurité de la technique rePOT per procédurale, mais aussi à moyen terme avec 1 seul événement clinique à 6 mois, une TLR. L'analyse spécifique secondaire des résultats au regard de l'anatomie des bifurcations n'identifiait pas de facteur prédictif de complication. Ainsi ni les lésions du tronc commun, les vraies bifurcations, ou les angles de carène aigus <70° ne semblaient impacter le résultat final après rePOT. Ces données sont à nuancer compte tenu de l'effectif limité de cette étude réalisée dans des centres habitués à la pratique de la technique rePOT et du faible nombre d'événements enregistrés.

## **Discussion :**

Cette première étude clinique évaluant les bénéfices mécaniques et cliniques du rePOT confirmait totalement les données expérimentales précédentes (étape 2). Ainsi, le rePOT obtient d'excellents résultats lors du provisional stenting des bifurcations coronaires avec une malapposition effondrée, un ostium de collatérale optimisé et une circularité pariétale améliorée sans sur-étirement délétère. Cette technique ne semble pas présenter de restriction anatomique dès lors qu'une stratégie de revascularisation par provisional stenting en première intention est possible.

La technique rePOT confirme aussi sa sécurité clinique per procédurale et à moyen terme. La troisième étape de notre démonstration progressive de cette nouvelle technique séquentielle rePOT est donc validée.

La quatrième et dernière étape de notre démonstration sera celle de l'analyse des bénéfices cliniques à long terme. De nouvelles études sur des populations plus larges doivent donc être menées afin de confirmer ces résultats en comparaison avec la technique de référence KBI.

# Benefit of a new provisional stenting strategy, the re-proximal optimisation technique: the rePOT clinical study



François Dérimay<sup>1\*</sup>, MD; Gérard Finet<sup>1</sup>, MD, PhD; Géraud Souteyrand<sup>2</sup>, MD, PhD; Luc Maillard<sup>3</sup>, MD, PhD; Adel Aminian<sup>4</sup>, MD; Benoit Lattuca<sup>5</sup>, MD; Guillaume Cayla<sup>5</sup>, MD, PhD; Guillaume Cellier<sup>1</sup>, MD; Pascal Motreff<sup>2</sup>, MD, PhD; Gilles Rioufol<sup>1</sup>, MD, PhD

1. Department of Interventional Cardiology, Cardiovascular Hospital and Claude Bernard University and INSERM Unit 1060 CARMEN, Lyon, France; 2. Department of Cardiology, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; 3. GCS ES Axiom Rambot, Aix-en-Provence, France; 4. Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi, Charleroi, Belgium; 5. ACTION Study Group, Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, Université de Montpellier, Nîmes, France

## KEYWORDS

- bifurcation
- left main balloon
- optical coherence tomography

## Abstract

**Aims:** A new coronary bifurcation provisional stenting technique without kissing balloon, rePOT, associating the proximal optimisation technique (POT), side branch inflation and final POT, showed excellent mechanical results in a bench test. The present study sought to use optical coherence tomography (OCT) to quantify the mechanical results of rePOT *in vivo* in a large patient sample with complex coronary bifurcations.

**Methods and results:** A total of 106 patients with coronary bifurcations were included in a multicentre prospective registry (left main, 40.6%; true Medina bifurcation, 39.6%). Three OCT runs were performed, at baseline, just after stent implantation and after the complete rePOT sequence, quantifying global malapposition, side branch obstruction (SBO), and various geometric arterial criteria. RePOT was completed systematically. RePOT significantly reduced global strut malapposition from 18.9±13.4% just after stent implantation to 3.2±3.9% ( $p<0.05$ ), residual SBO from 44.3±12.9% to 17.0±14.3% ( $p<0.05$ ), and ellipticity index from 1.19±0.11 to 1.13±0.12 ( $p<0.05$ ). Exhaustive six-month follow-up found only one mother-vessel target lesion revascularisation.

**Conclusions:** This clinical study of a large sample of complex coronary bifurcations with OCT analysis showed the benefit of the rePOT sequence in provisional stenting, replicating *in vivo* the excellent *in vitro* geometric results previously reported, and confirming ease of implementation and medium-term safety.

\*Corresponding author: Département de Cardiologie et de Cardiologie Interventionnelle, Hôpital Cardiologique Lyon-Monchat, 69394 Lyon Cedex 03, France. E-mail: fderimay@hotmail.fr

## Abbreviations

<b>DES</b>	drug-eluting stent
<b>EBC</b>	European Bifurcation Club
<b>KBI</b>	kissing balloon inflation
<b>MB</b>	main branch
<b>MoV</b>	mother vessel
<b>OCT</b>	optical coherence tomography
<b>POT</b>	proximal optimisation technique
<b>SAR</b>	stent/artery ratio
<b>SB</b>	side branch
<b>SBO</b>	side branch obstruction
<b>SBR</b>	stent/bifurcation ratio
<b>TLR</b>	target lesion revascularisation

## Introduction

The poor clinical results of kissing balloon inflation (KBI) in provisional stenting<sup>1-4</sup> led to a novel technique being developed to treat coronary bifurcations without juxtaposing two balloons, namely “rePOT”, comprising initial proximal optimisation technique (POT) + side branch (SB) inflation + final POT<sup>5</sup>.

KBI was introduced in the 2000s, moving directly from technical concept to randomised controlled trials and registries<sup>1-4</sup> as early as 2009, with no intervening experimental validation or clinical anatomic underpinning. It was only in 2013 that Rahman et al<sup>6</sup> conducted the first comprehensive volumetric intravascular ultrasound (IVUS) trial assessing the impact of KBI, intended to correct deformation of the SB inflation polygon of confluence; the authors clearly demonstrated proximal deformation caused by juxtaposing the two balloons, with the ellipticity ratio increasing to  $1.23 \pm 0.06$ , associated with significantly increased stent volume in the proximal part of the bifurcation, caused by asymmetric overexpansion of the stent. In 2014, Mortier et al<sup>7</sup> demonstrated experimentally the harmful effects of juxtaposing the two balloons, with an ellipticity ratio as high as 1.36, causing large asymmetric arterial overstretch, as seen in the results of the COBIS registry<sup>2</sup>.

The concept underlying the initial POT + SB inflation + final POT sequence emerged, as so often, from a methodical convergence of concepts initially proposed at various meetings of the European Bifurcation Club (EBC)<sup>7-11</sup>. Finet et al<sup>5</sup> used a fractal coronary bifurcation bench test to assess benefit in terms of optimising the final result of provisional stenting in comparison with five other techniques, including KBI. RePOT gave the best results, maintaining proximal circularity in the stented area without arterial overstretch, and minimising side branch obstruction (SBO) and global stent malapposition, while respecting the fractal geometry of the bifurcation<sup>12</sup>, which is the anatomic basis underpinning the law of conservation of flow: the sum of the outflows equals the inflow. Recently, Dérimay et al<sup>13</sup>, in a comparative bench-test analysis in a large range of six main latest-generation drug-eluting stents (DES), demonstrated the reproducibility of the excellent results obtained with rePOT versus KBI.

We sought to apply a rigorous four-step methodology in developing this new technique for optimising the management of coronary

bifurcations in provisional stenting: 1) precise description of the rationale; 2) experimental bench-test validation; 3) clinical replication of the targeted morphologic effects found on bench test; and 4) final validation in a randomised controlled trial.

We here report the third methodological step towards validation: we set up a multicentre prospective registry, using serial optical coherence tomography (OCT) analysis to quantify the geometric results of rePOT in a wide range of complex coronary bifurcations.

Editorial, see page 255

## Methods

### STUDY DESIGN AND POPULATION

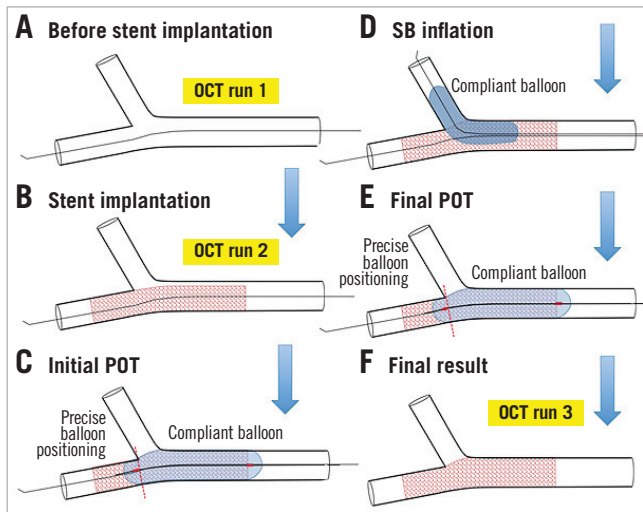
The present clinical study was based on a multicentre (five-centre) prospective registry and aimed to quantify the morphological results of the rePOT sequence in provisional stenting. All patients admitted for coronarography with a significant coronary bifurcation lesion between October 2014 and October 2016 were eligible if the first-line revascularisation strategy was provisional stenting in line with the EBC consensus<sup>11</sup>.

Exclusion criteria comprised indications for valvular or coronary surgery, severe multivessel involvement liable to make for a complex procedure, presumed lesion instability (underlying STEMI <12 hrs, large thrombosis), contraindications to OCT (clearance <60 ml/min, tortuous coronary, major calcification, massive thrombus, narrow artery) or technical impossibility of having good-quality OCT runs, contraindications to 12-month dual antiplatelet therapy, and revascularisation strategy other than provisional stenting. Patients under 18 years of age and pregnant women were not eligible.

National ethics committees approved the study protocol, which was registered in the French clinical trial registry as ANSM N°2015-A00029-40. All patients provided written informed consent.

### STUDY PROTOCOL

All the coronary bifurcations were revascularised using the rePOT provisional stenting technique<sup>5</sup>. During the procedure, three OCT runs along the principal axis (mother vessel [MoV]-main branch [MB]) were performed as shown in **Figure 1** (1, baseline; 2, just after stent implantation; and 3, after complete rePOT). Stents were latest-generation drug-eluting (DES) models with diameter adapted to the MB so as to obtain a distal stent-artery ratio (SAR) between 1.0 and 1.1, as recommended by the EBC<sup>11</sup>. The rePOT was to be performed in full (**Figure 1**), with three steps. 1) Initial POT was performed with a compliant balloon adapted to the MoV diameter and positioned so that balloon parallelism was lost exactly at the carina; balloon inflation pressure was adjusted to achieve a proximal SAR between 1.0 and 1.1. 2) SB opening was achieved using a compliant balloon adapted to the reference SB diameter, calculated from fractal geometry<sup>14</sup> based on the mean reference MoV and MB diameters determined on OCT. 3) Final POT was performed exactly as



**Figure 1.** Clinical rePOT study protocol and analysis. A) Before stent implantation. B) Stent implantation. C) Initial POT. D) SB inflation. E) Final POT. F) Final result. OCT: optical coherence tomography; POT: proximal optimisation technique; SB: side branch

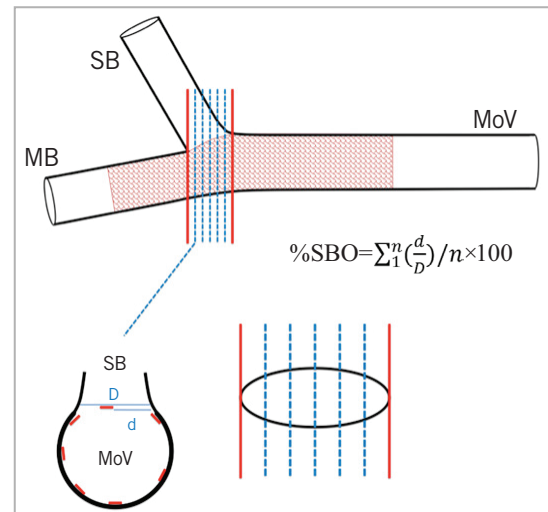
initial POT. Compliant balloons were used in post-dilatation in accordance with the new EBC recommendations<sup>11</sup>. If the operator considered it necessary, post-dilatations or even bail-out with T- or Y-stenting could be performed. The implantation strategy for the second stent was left open.

### ANGIOGRAPHY ANALYSIS

Coronagraphy was performed according to each centre's habits, without specification for the approach except that it should be at least 6 Fr and OCT-compatible. Angiographic parameters were quantified with quantitative coronary angiography (QCA) analysis (QAngio XA 3D/QFR; Medis, Leiden, the Netherlands) retrospectively to determine percentage stenosis, bifurcation angle, TIMI flow, and Medina classification<sup>15</sup>.

### OCT ANALYSIS

The three OCT acquisitions used the Lunawave<sup>®</sup> optical frequency domain imaging (OFDI) system (Terumo Europe, Leuven, Belgium) or the Dragonfly<sup>™</sup> Duo ILUMIEN<sup>™</sup> (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA). Automatic pullback was at 10 mm/sec with contrast-medium flush left up to the operator. Run and segment (MoV and MB) parameters were: cross-sectional area (mm<sup>2</sup>), and mean ( $D_m$ ), maximum ( $D_{max}$ ) and minimum diameter ( $D_{min}$ ). Ellipticity ratio was calculated as  $D_{max}/D_{min}$ , where 1.0 corresponds to perfect circularity. The strut malapposition threshold on OCT was set at 110  $\mu$ m, whatever the DES. Global malapposition was measured on millimetre slices all along the stent, counting the number of visible and of malapposed struts per slice, to calculate global percentage malapposition. Percentage SB strut obstruction could not be quantified by QCA, and we therefore defined a new SBO parameter from the 2D-OCT runs illustrated in **Figure 2**. On each slice between the



**Figure 2.** Quantification of the side branch obstruction (SBO). SBO was quantified by the mean ratio between the maximum strut-free distance ( $d$ ) and SB diameter ( $D$ ) at each frame in 2D OCT, in the MB axis, between the carina and the anti-carina (red lines). MB: main branch; MoV: mother vessel; SB: side branch

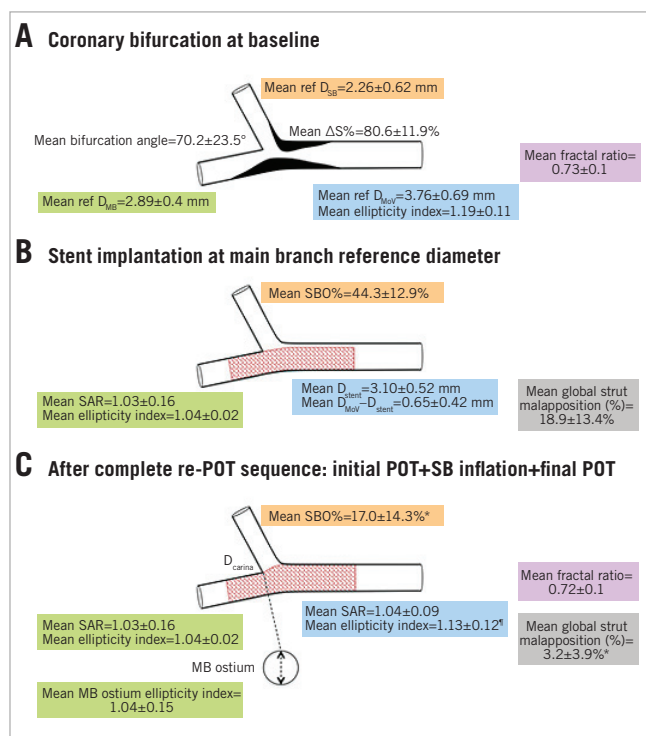
carina and anti-carina, SBO was estimated by the mean ratio between the longest strut-free segment ( $d$ ) and the estimated SB ostium diameter ( $D$ ) (i.e.,  $\%SBO = \sum_1^n (d/D) / n \times 100$ ). Fractal ratio was calculated using the linear formula<sup>8</sup>:  $\text{fractal ratio} = D_{m \text{ MoV}} / (D_{m \text{ MB}} + D_{m \text{ SB}})$ . SAR was defined as  $D_{\text{stent}} / D_{\text{ref}}$ . Correct overall final bifurcation fractal geometry was assessed on stent/bifurcation ratio (SBR) defined as  $(D_{m \text{ stent MoV}} + D_{m \text{ stent MB}})_{\text{final}} / (D_{m \text{ ref MoV}} + D_{m \text{ ref MB}})_{\text{initial}}$ . Final SBR, like SAR, should lie between 1.0 and 1.1 to avoid focal (SAR) or global (SBR) arterial overstretch. Finally, carina diameter  $D_{\text{carina}}$  was defined as MB ostium diameter perpendicular to the carina (**Figure 3**). The carina ratio ( $D_{\text{carina}} / D_{m \text{ MB}}$ ) after full rePOT thus detected and quantified any carina shift, considered significant if >10% (i.e., ratio <0.90).

### CLINICAL FOLLOW-UP AND ENDPOINTS

The primary endpoint of this study was *in vivo* confirmation of the mechanical and geometrical benefit of the rePOT sequence previously demonstrated *in vitro*<sup>5,13</sup>, in terms of global stent strut malapposition, SBO, proximal ellipticity deformation and arterial overstretch. The secondary endpoint was outcome at six-month follow-up, defined as a composite event of cardiac death, all-cause death, myocardial infarction, stent thrombosis and target lesion revascularisation (TLR).

### STATISTICAL ANALYSIS

Quantitative variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Mann-Whitney and Wilcoxon tests were used to compare quantitative effects, and the  $\chi^2$  test for qualitative effects. GraphPad Prism 5 software (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) was used for analyses;  $p < 0.05$  was considered significant.



**Figure 3.** Morphological impacts of the rePOT sequence in the clinical setting (n=106 patients). A) Coronary bifurcation at baseline. B) Stent implantation at main branch reference diameter. C) After complete re-POT sequence: initial POT+SB inflation+final POT. \*p<0.05 vs. stent implantation; \*p<0.05 vs. baseline; D: diameter; MB: main branch; MoV: mother vessel; POT: proximal optimisation technique; ref: reference; ΔS%: percentage stenosis; SAR: stent/artery ratio; SB: side branch; SBO: side branch obstruction

**Table 1. Baseline patient characteristics.**

		n=106
Age (years)		65.2±11.0
Male gender		80 (75.5)
Diabetes mellitus		30 (28.3)
Dyslipidaemia		50 (47.2)
Hypertension		57 (53.8)
Current smoker		30 (28.3)
LVEF (%)		56±9
Clearance (ml/min)		88±30
NYHA dyspnoea score >II		44 (41.5)
Angina score CCS >II		75 (70.8)
Indication	STEMI	10 (9.4)
	NSTEMI	24 (22.6)
	Unstable angina	11 (10.4)
	Stable angina	30 (28.3)
	Silent ischaemia	31 (29.2)
Initial TIMI flow score	0	11 (10.4)
	1	3 (2.8)
	2	3 (2.8)
	3	89 (84.0)
Status	Single-vessel	50 (47.2)
	2-vessel	43 (40.6)
	3-vessel	13 (12.3)
Culprit bifurcation	Left main	43 (40.6)
	LAD/diagonal	50 (47.2)
	Circumflex/marginal	10 (9.4)
	RCA/PLA	3 (2.8)

Values shown as number (%) or mean±standard deviation. LAD: left anterior descending; LVEF: left ventricle ejection fraction; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction; PLA: posterolateral artery; RCA: right coronary artery; STEMI: ST-elevation myocardial infarction

## Results

### CLINICAL AND TECHNICAL CHARACTERISTICS

**Table 1** and **Table 2** show data for the 106 patients included in the study: 40.6% of bifurcations involved the left main, 39.6% were true bifurcations according to the Medina criteria, and 48.1% showed <70° bifurcation angle. Most procedures used a radial approach (78.3%), with 6 Fr (95.3%), or else 7 Fr introducers. The rePOT sequence was always performed in full. Initial and final POT were performed in the same way. Based on the operator's decision, four procedures (3.9%) were completed by SB stenting, without difficulty, namely one SB dissection and three residual SB stenosis >70%; these bail-outs were not followed by KBI. In seven cases, the operator abstained from treating a residual SB ostium stenosis, as it was less than 70%.

### OCT DATA

**Table 3** shows OCT data for the three runs - baseline, just after stent implantation, and after complete rePOT. Compared to simple stenting, rePOT reduced global malapposition from 18.9±13.4% to 3.2±3.9% (p<0.05) and residual SBO from 44.3±12.9% to 17.0±14.3%

(p<0.05). This optimisation induced no additional elliptic deformation; indeed, the proximal ellipticity ratio improved significantly, from 1.19±0.11 at baseline to 1.13±0.12 at the end of the sequence (p<0.05). Global stent apposition was optimal, without harmful overstretch: final proximal SAR was 1.04±0.09 and final distal SAR 1.08±0.16, and final SBR was 1.05±0.09. There were no notable differences according to whether the bifurcation was left main or not. RePOT induced no carina shifting: carina ratio changed from >1 to 1.04±0.15. These good results were independent of carina angle, whether acute (≤70°: 1.02±0.14) or not (>70°: 1.07±0.16) (p=0.09).

### CLINICAL FOLLOW-UP

Six-month follow-up was systematic and exhaustive. There was only one adverse event, i.e., TLR treated by complementary angioplasty for a focal restenosis at stent entry in the MoV. Functional improvement was also significant: mean NYHA and CCS grades decreased, respectively, from 1.6±0.8 to 1.2±0.5 (p<0.05) and 2.5±1.6 to 0.1±0.4 (p<0.05).



Table 2. Procedural, bifurcation and intervention characteristics.

	All (n=106)	LM bifurcation (n=43)	Non-LM bifurcation (n=63)
<b>Medina classification</b>			
True bifurcation	42 (39.6)	12 (28.6)	30 (47.6)
1,0,0	10 (9.4)	7 (16.3)	3 (4.8)
1,1,0	22 (20.8)	5 (11.6)	17 (27.0)
0,1,0	26 (24.5)	15 (34.9)	11 (17.5)
0,0,1	6 (5.7)	4 (9.3)	2 (3.2)
1,1,1	31 (29.2)	9 (20.9)	22 (35.0)
0,1,1	8 (7.5)	2 (4.7)	6 (9.5)
1,0,1	3 (2.8)	1 (2.3)	2 (3.2)
SYNTAX score	12.3±5.1	15.8±5.4*	10.2±3.4
<b>Bifurcation lesion</b>			
Max. stenosis (%)	80.6±11.9	75.6±13.5*	83.3±9.3
Bifurcation angle (°)	70.2±23.5	85.6±20.7*	60.1±19.6
Bifurcation angle <70°	51 (48.1)	7 (16.3)*	44 (69.8)
<b>Procedure</b>			
Radial artery	83 (78.3)	26 (60.5)*	57 (90.5)
6 Fr introducer	101 (95.3)	39 (90.7)	62 (98.4)
Fluoroscopy time (min)	14.9±6.6	16.0±7.5	14.2±6.0
Irradiation (mGy/cm <sup>2</sup> )	97,495 ±267,960	129,322 ±330,415	78,930 ±224,793
Contrast without OCT acquisition (ml)	152±69	153±81	152±60
Stent length (mm)	22.8±6.9	22.0±5.7	23.5±7.1
Stent diameter (mm)	3.32±2.47	3.35±0.37*	2.90±0.43
Drug-eluting stent	105 (99.1)	43 (100)	62 (98.4)
POT balloon diameter (mm)	3.79±0.59	4.27±0.48*	3.46±0.40
Compliant or semi-compliant POT balloon	80 (75.5)	28 (65.1)*	52 (82.5)
Non-compliant POT balloon	26 (24.5)	15 (34.9)	11 (17.5)
<b>Final result</b>			
Complete rePOT sequence successful	106 (100)	43 (100)	63 (100)
Slow flow (TIMI=2)	3 (2.8)	1 (2.3)	2 (3.2)
Slow flow SB	1 (1.0)	0 (0)	1 (1.6)
Slow flow off STEMI	1 (1.0)	0 (0)	1 (1.6)
SB dissection	1 (1.0)	0 (0)	1 (1.6)
SB stenting	4 (3.7)	3 (7.0)	1 (1.6)
Residual SB stenosis	22.4±13.0	19.6±11.4	24.9±14.2
Values shown as n (%) or mean±standard deviation. *p<0.05 vs. non-LM bifurcation. MB: main branch; OCT: optical coherence tomography; POT: proximal optimisation technique; SB: side branch; STEMI: ST-elevation myocardial infarction			

## Discussion

This rePOT study constitutes the third methodological step, after development of the technical concept and experimental validation<sup>5,13</sup>. It is the first OCT-guided clinical study quantifying the mechanical effects of the new rePOT provisional stenting

Table 3. Baseline, post-implantation and post-rePOT OCT data.

	All (n=106)	LM bifurcation (n=43)	Non-LM bifurcation (n=63)
<b>Baseline bifurcation characteristics</b>			
D <sub>m</sub> MoV (mm)	3.76±0.69	4.25±0.57*	3.44±0.46
D <sub>m</sub> MB (mm)	2.89±0.54	3.17±0.46*	2.69±0.05
D <sub>m</sub> SB (mm)	2.26±0.62	2.69±0.60*	1.97±0.44
Ellipticity ratio MoV	1.19±0.11	1.22±0.13*	1.16±0.10
Ellipticity ratio MB	1.15±0.11	1.16±0.09	1.15±0.12
Fractal ratio	0.74±0.11	0.73±0.12	0.75±0.11
<b>Stent implantation at MB reference diameter</b>			
D <sub>m</sub> MoV (mm)	3.75±0.66	4.31±0.43*	3.39±0.51
D <sub>m</sub> stent (mm)	3.10±0.52	3.44±0.51*	2.89±0.39
D <sub>m</sub> SB (mm)	2.20±0.62	2.58±0.60*	1.96±0.5
Delta diameter MoV-stent (mm)	0.65±0.42	0.87±0.41*	0.50±0.36
SAR MoV	0.84±0.09	0.80±0.09*	0.86±0.09
SAR MB	1.08±0.16	1.09±0.17	1.08±0.15
SB obstruction (%)	44.3±12.9	46.7±13.5	45.1±10.2
Global stent MAP (%)	18.9±13.4	25.0±13.9*	15.1±11.5
SBR	1.03±0.04	1.03±0.07	1.03±0.08
<b>After complete rePOT sequence</b>			
D <sub>m</sub> MoV (mm)	3.90±0.66 <sup>†</sup>	4.42±0.46* <sup>†</sup>	3.54±0.53 <sup>†</sup>
D <sub>m</sub> MB (mm)	3.07±0.52 <sup>†</sup>	3.37±0.50* <sup>†</sup>	2.86±0.41 <sup>†</sup>
D <sub>m</sub> SB (mm)	2.41±0.70 <sup>†</sup>	2.83±0.73* <sup>†</sup>	2.11±0.05 <sup>†</sup>
D <sub>carina</sub> (mm)	3.14±0.57	3.63±0.69*	2.90±0.42
Delta MoV-stent diameter (mm)	0.04±0.12 <sup>†</sup>	0.01±0.09* <sup>†</sup>	0.06±0.13 <sup>†</sup>
SAR MoV	1.04±0.09 <sup>†</sup>	1.05±0.10 <sup>†</sup>	1.04±0.08 <sup>†</sup>
Ellipticity ratio MoV	1.13±0.12 <sup>†</sup>	1.13±0.16	1.12±0.08
Ellipticity ratio MB	1.11±0.08 <sup>†</sup>	1.11±0.08 <sup>†</sup>	1.11±0.08 <sup>†</sup>
SB obstruction (%)	17.0±14.3 <sup>†</sup>	14.9±10.7 <sup>†</sup>	18.9±18.7 <sup>†</sup>
Global stent MAP (%)	3.2±3.9 <sup>†</sup>	3.4±4.0 <sup>†</sup>	3.0±3.8 <sup>†</sup>
SBR	1.05±0.09 <sup>†</sup>	1.06±0.09 <sup>†</sup>	1.05±0.09 <sup>†</sup>
Carina ratio	1.04±0.15	1.09±0.17*	1.02±0.14
Fractal ratio	0.72±0.10	0.73±0.11	0.72±0.09
Values shown as mean±standard deviation. *p<0.05 vs. non-LM bifurcation, <sup>†</sup> p<0.05 vs. stent implantation. D <sub>m</sub> : mean diameter; LM: left main; MAP: malapposition; MB: main branch; MoV: mother vessel; SAR: stent/artery ratio; SB: side branch; SBR: stent/bifurcation ratio			

technique. It included a large sample of coronary bifurcations, with 40% left main involvement and the same proportion of true bifurcations according to the Medina criteria<sup>15</sup>. It confirmed *in vivo*, in 106 patients, all the expected mechanical benefits of the rePOT sequence previously demonstrated *in vitro*<sup>5,13</sup>: global malapposition decreased from 18.9±13.4% to 3.2±3.9%, SBO from 44.3±12.9% to 17.0±14.3%, and proximal ellipticity from 1.19±0.11 to 1.13±0.12 without parietal overstretch. These excellent results were found for both left main and other bifurcations.

## LIMITATIONS OF KBI

It is difficult to compare these present very good rePOT results with those of KBI, which have never had a real morphological analysis: unlike the present step-by-step assessment of rePOT, KBI had no experimental bench-test demonstration of its geometric effects before it became widely used. Since the early 2000s, none of the large trials performed was able to demonstrate a clinical benefit with KBI<sup>1-4</sup>. In all KBI studies, the procedural details (balloon characteristics and positioning, inflation pressures) were unknown, and KBI was compared only to simple stenting with no post-dilation, which systematically leads to the proximal malapposition expected on the basis of fractal geometry, and to SBO, the rates of which in the present post-implantation run 2 were, respectively, 20% and 36% (Figure 3, Figure 4). Independently of the subsequent technique, the 11<sup>th</sup> EBC consensus document recommends initial POT<sup>11</sup>, which was not used in any of the KBI studies.

Only recently have experimental<sup>7</sup> and clinical studies with intracoronary imaging<sup>6,16</sup> been carried out of the mechanical effects of KBI. They showed proximal parietal elliptic deformation induced by balloon juxtaposition, sometimes complicated by MoV overstretch and damage to the DES coating, leading to late restenosis<sup>17-19</sup>.

## REPOT SEQUENCE: CONCEPT, BENCH TEST AND CLINICAL VALIDATION

In view of this, a new technical strategy in provisional bifurcation stenting without balloon juxtaposition was recommended, respecting fractal geometry. Various concepts were developed, by Foin, Mortier and Finet, culminating in the rePOT sequence<sup>5,7-10</sup>, which conforms to the new principle of bifurcation revascularisation strategies, that “simpler is better”, as in the proven benefit of single-stent strategies<sup>20</sup>. rePOT is easy to perform, sequential (without balloon juxtaposition) and 5 Fr-compatible, and respects the geometry of the three bifurcation segments.

It comprises three steps, each essential and fundamental.

1. Initial POT is performed after implantation of a stent with a diameter suited to the MB and inflation of a compliant balloon with diameter suited to the MoV, so as to achieve SAR >1.0 as recommended by the EBC<sup>11</sup>. POT provides two clearly demonstrated mechanical benefits<sup>5</sup>: 1) reduced SBO, facilitating recrossing the SB prior to SB inflation; and 2) correction of the expected and systematic proximal malapposition which incurs a risk of the wire passing outside the stent in the MoV during SB recrossing. Recrossing is indeed best performed through the most distal strut cell in initial POT, securing a better morphologic result in the SB ostium<sup>21</sup>. To achieve all of the mechanical benefits offered by POT, however, balloon positioning is an essential factor. This positioning should be carried out so as to conserve the parallelism of the balloon up to the carina.
2. SB inflation is an essential step, limiting SB obstruction, which is a major endpoint. Experimentally, SB inflation reduced SBO from 26.0% to 3.3%<sup>5</sup>.

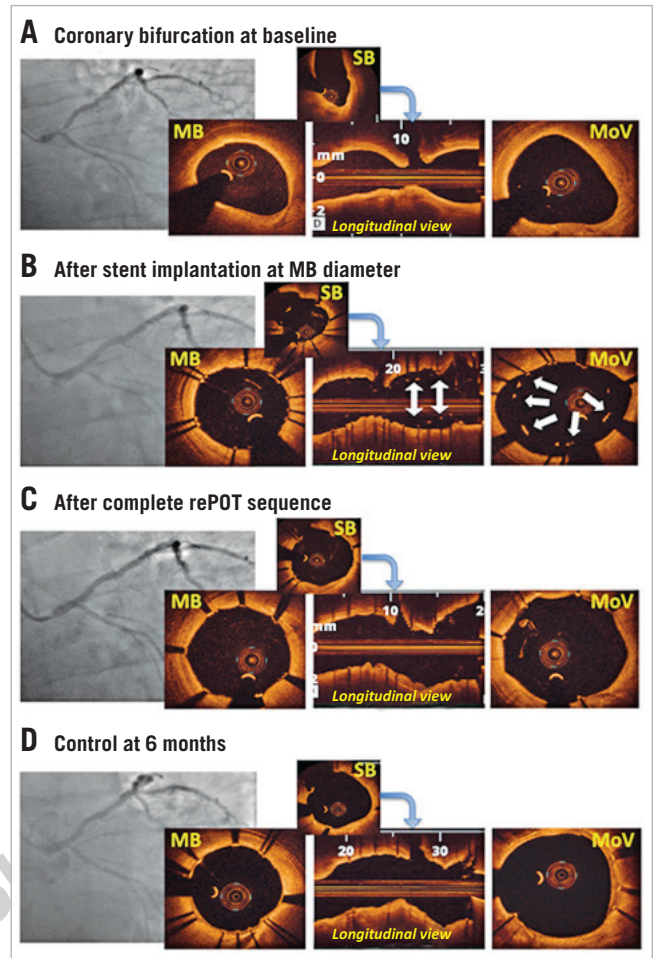


Figure 4. Example of rePOT sequence in left main bifurcation lesion. A) Left main lesion (Medina 1,1,1) in a 66-year-old male ( $D_m$  MoV=3.89 mm,  $D_m$  MB=2.85 mm). B) After stent implantation at MB diameter, Promus Premier™ (Boston Scientific) 3×16 mm at 12 atm. Large proximal malapposition: 22.4% (white arrows). C) After complete rePOT: proximal optimisation technique (POT) with compliant balloon (Maverick™; Boston Scientific; 4×9 mm at 16 atm)+SB inflation with compliant balloon (Maverick; 2.5×15 mm at 12 atm)+final POT (identical to initial POT).  $D_m$  MoV=4.11 mm, global malapposition 0.8%. D) Six-month control for atypical chest pain.  $D_m$ : mean diameter; MB: main branch; MoV: mother vessel; SB: side branch

3. The final POT is just as indispensable, to correct any carina shift to the detriment of the MB and also any malapposition secondary to stent strut attraction facing the carina after SB inflation, mainly in the most proximal part of the polygon of confluence. Here again, benefit has been proved experimentally<sup>5</sup>, with global malapposition further reduced from 7.9% to 2.6% after final POT. These three steps thus restore reference fractal geometry in the bifurcation, and optimal flow distribution, as seen in the SBR, which is the parameter that best reflects respect of diameter in the principal axis (MoV-MB) after stenting (without overexpansion or underexpansion).

## IMPACT OF GEOMETRY

Any bifurcation stenting technique is sensitive to the angle of bifurcation between the two branches. The more acute it is, the greater the risk of carina shifting to the detriment of the MB. Conversely, angles close to 90° provide more favourable anatomy. In the present study, however, no carina shifting was observed, either for angles  $\geq 70^\circ$  (n=55) or for more acute  $< 70^\circ$  angles (n=51). This issue calls for caution in positioning the balloon in the two POT steps; even in the final POT, parallelism should be maintained up to the carina, to correct any carina shift secondary to SB inflation.

The other big problem in bifurcation stenting is the left main. The prognostic implications of its large myocardial territory demand an optimal final morphological result for both the MoV and its two coronary branches. In the present study, which included 43 left main bifurcations (40.6%), this objective seems clearly to have been met, with final malapposition reduced to 3.4% and SBO to around 10% without impairing the circularity of the proximal vessel (the left main).

## Study limitations

The main limitation of the present study is that it was based only on a prospective registry. However, the aim was to replicate *in vivo* the mechanical benefits demonstrated on bench test, and the technical feasibility of the rePOT sequence. This is a methodologically fundamental stage in the step-by-step validation of a new interventional technique.

Another limitation was that 3D OCT was not used, which could have improved on 2D quantification of residual SBO. However, although 3D OCT is effective *in vitro*<sup>5,13</sup>, it shows limitations *in vivo* – longitudinal resolution defect due to voxel width, the spatial resolution of which is non-isotropic, and sensitivity to artefacts due to heart movement. Also, given the need for iterative OCT, compatible coronary networks were chosen. However, only high-resolution 2D intracoronary imaging such as OCT could precisely quantify stent apposition and the final mechanical result. All the OCT runs were analysed in an open label manner for the single technique used, rePOT. Moreover, although rePOT appeared to be safe in the present study, with only one TLR at six months, the small study population entailed a lack of power for any definite conclusion to be drawn. Lastly, despite the multicentre design, a centre effect is possible as the study was performed only in expert centres experienced in percutaneous bifurcation revascularisation and the rePOT technique.

## Conclusions

This clinical study with a large sample of complex coronary bifurcations studied on OCT demonstrated the benefit of the rePOT sequence in provisional stenting, replicating *in vivo* the excellent experimental mechanical results obtained and published *in vitro*, while also confirming ease of implementation and medium-term safety. The last methodological stage in the step-by-step

demonstration of the benefits of rePOT will be an assessment of the clinical impact of this new rePOT sequence in a large randomised controlled trial.

## Impact on daily practice

This new sequential, 5 Fr-compatible rePOT provisional bifurcation stenting technique provided optimal morphologic results without kissing balloon inflation. The results previously demonstrated and compared on bench testing were confirmed *in vivo* in the present study, showing that, in pathological coronary arteries, rePOT 1) restored optimal bifurcation geometry, with a fractal ratio of 0.72, 2) reduced overall strut malapposition to 3.2%, 3) reduced strut obstruction of the side branch ostium to 17.0%, and 4) provided very good six-month safety. The present findings encourage widescale use of rePOT, with no particular restrictions in terms of coronary anatomy. A large randomised controlled trial should validate all the clinical benefits expected from rePOT.

## Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

1. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, Jegere S, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Mäkikallio T, Hansen KN, Thayssen P, Aberg L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietilä M, Frobert O, Kellerth T, Ravkilde J, Aarøe J, Jensen JS, Helqvist S, Sjögren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L; Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation*. 2011; 123:79-86.
2. Gwon HC, Hahn JY, Koo BK, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Jeong MH, Kim HS, Seong IW, Yang JY, Rha SW, Jang Y, Yoon JH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Final kissing ballooning and long-term clinical outcomes in coronary bifurcation lesions treated with 1-stent technique: results from the COBIS registry. *Heart*. 2012;98:225-31.
3. Korn HV, Yu J, Ohlow MA, Huegl B, Schulte W, Wagner A, Wassmer G, Gruene S, Petek O, Lauer B. Interventional therapy of bifurcation lesions: a TIMI flow-guided concept to treat side branches in bifurcation lesions--a prospective randomized clinical study (Thueringer bifurcation study, THUEBIS study as pilot trial). *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:535-42.
4. Yamawaki M, Muramatsu T, Kozuma K, Ito Y, Kawaguchi R, Kotani J, Yokoi H, Nakamura M, Saito S. Long-term clinical outcome of a single stent approach with and without a final kissing balloon technique for coronary bifurcation. *Circ J*. 2014;78: 110-21.

5. Finet G, Dérimay F, Motreff P, Guérin P, Pilet P, Ohayon J, Darremont O, Rioufol G. Comparative Analysis of Sequential Proximal Optimizing Technique Versus Kissing Balloon Inflation Technique in Provisional Bifurcation Stenting: Fractal Coronary Bifurcation Bench Test. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1308-17.
6. Rahman S, Leesar T, Cilingiroglu M, Effat M, Arif I, Helmy T, Leesar MA. Impact of kissing balloon inflation on the main vessel stent volume, area, and symmetry after side-branch dilation in patients with coronary bifurcation lesions: a serial volumetric intravascular ultrasound study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:923-31.
7. Mortier P, Hikichi Y, Foin N, De Santis G, Segers P, Verheghe B, De Beule M. Provisional stenting of coronary bifurcations: insights into final kissing balloon post-dilation and stent design by computational modeling. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:325-33.
8. Finet G, Gilard M, Perrenot B, Rioufol G, Motreff P, Gavitt L, Prost R. Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *EuroIntervention.* 2008;3:490-8.
9. Foin N, Torii R, Mortier P, De Beule M, Viceconte N, Chan PH, Davies JE, Xu XY, Krams R, Di Mario C. Kissing balloon or sequential dilation of the side branch and main vessel for provisional stenting of bifurcations: lessons from micro-computed tomography and computational simulations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:47-56.
10. Foin N, Secco GG, Ghilencea L, Krams R, Di Mario C. Final proximal post-dilatation is necessary after kissing balloon in bifurcation stenting. *EuroIntervention.* 2011;7:597-604.
11. Lassen JF, Burzotta F, Banning AP, Lefèvre T, Darremont O, Hildick-Smith D, Chieffo A, Pan M, Holm NR, Louvard Y, Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for the left main stem and other bifurcation lesions: 12th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention.* 2018;13:1540-53.
12. Murray CD. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *J Gen Physiol.* 1926;9:835-41.
13. Derimay F, Souteyrand G, Motreff P, Rioufol G, Finet G. Influence of platform design of six different drug-eluting stents in provisional coronary bifurcation stenting by rePOT sequence: a comparative bench analysis. *EuroIntervention.* 2017;13:e1092-5.
14. Huo Y, Finet G, Lefèvre T, Louvard Y, Moussa I, Kassab GS. Optimal diameter of diseased bifurcation segment: a practical rule for percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2012;7:1310-6.
15. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. [Article in Spanish]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:183.
16. Takahashi H, Otake H, Shinke T, Murasato Y, Kinoshita Y, Yamawaki M, Takeda Y, Fujii K, Yamada SI, Shimada Y, Yamashita T, Yumoto K, Hirata KI. Impact of final kissing balloon inflation on vessel healing following drug-eluting stent implantation: Insight from the optical coherence tomography sub-study of the J-REVERSE trial. *J Cardiol.* 2016;68:504-11.
17. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193-202.
18. Russo RJ, Silva PD, Yeager M. Coronary artery overexpansion increases neointimal hyperplasia after stent placement in a porcine model. *Heart.* 2007;93:1609-15.
19. Guérin P, Pilet P, Finet G, Gouëffic Y, N'Guyen JM, Crochet D, Tijou I, Pacaud P, Loirand G. Drug-eluting stents in bifurcations: bench study of strut deformation and coating lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:120-6.
20. Gao XF, Zhang YJ, Tian NL, Wu W, Li MH, Bourantas CV, Jiang XM, Wang ZM, Li B, Mao WX, Zhang JJ, Chen SL. Stenting strategy for coronary artery bifurcation with drug-eluting stents: a meta-analysis of nine randomised trials and systematic review. *EuroIntervention.* 2014;10:561-9.
21. Foin N, Torii R, Alegria E, Sen S, Petraco R, Nijjer S, Ghione M, Davies JE, Di Mario C. Location of side branch access critically affects results in bifurcation stenting: Insights from bench modeling and computational flow simulation. *Int J Cardiol.* 2013;168:3623-8.

## **ETAPE 4 : Démonstration des bénéfices cliniques du rePOT à long terme.**

### **A. Étude CABRIOLET**

(début des inclusion mai 2018, n=390/500 en novembre 2018)

<b>Titre de l'étude</b>	Coronary Artery Bifurcation Revascularization without kissing balloon inflation by rePOT. The CABRIOLET study.
<b>Investigateur Coordonnateur</b>	Pr. Gérard Finet Fédération de cardiologie médicale - Hôpital Cardiologique Louis Pradel
<b>Directeur Scientifique</b>	Dr François Derimay Fédération de cardiologie médicale - Hôpital Cardiologique Louis Pradel
<b>Sponsor</b>	Hospices civils de Lyon
<b>Rationnel de l'étude</b>	<p>Les perturbations de l'écoulement du flux dans les bifurcations coronaires en font des sites privilégiés d'athérosclérose. Par ailleurs, leurs revascularisations sont compliquées par leur géométrie fractale physiologique spécifique. Il est ainsi nécessaire de prendre en compte le différentiel de diamètre entre le vaisseau mère et la branche principale ainsi que de limiter l'obstruction résiduelle ostiale de la branche accessoire. La technique historique, jusqu'alors largement répandue, du « Kissing Balloon Inflation » n'a jamais démontré de bénéfice clinique dans le <i>provisional stenting</i> (stratégie d'implantation à 1 stent de première intention). Ces échecs sont probablement expliqués par les importants effets délétères, en particulier sur le segment proximal, secondaires au kissing ballon (overstretch, déformation elliptique). Une nouvelle technique de <i>provisional stenting</i> a donc été imaginée sans kissing balloon, le rePOT.</p> <p>Le rePOT a déjà démontré expérimentalement et <i>in vivo</i> d'excellents résultats mécaniques et cliniques à court terme, en faisant dès lors une stratégie largement recommandée par l'European Bifurcation Club. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le bénéfice clinique à long terme de la revascularisation des bifurcations coronaires par rePOT.</p>
<b>Objectif principal</b>	Évaluation des bénéfices cliniques à long terme après revascularisation des bifurcations coronaires par la technique de <i>provisional stenting</i> rePOT sur un large effectif de patients.

<b>Critère principal</b>	<p>Le principal critère de jugement est composite à 12 mois associant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Décès (toutes causes et cardiovasculaires)</li> <li>➤ Infarctus du myocarde</li> <li>➤ Thrombose de stent</li> <li>➤ Revascularisation à distance sur le vaisseau traité (en urgence ou non)</li> </ul>
<b>Objectifs secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude de l'influence des propriétés mécaniques des ballons utilisés (compliant vs non compliant) lors des procédures de POT initial et final.</li> <li>• Étude de l'influence du design des stent actifs implantés et de leurs propriétés pharmacologiques lors de la revascularisation sur les événements cliniques à long terme.</li> <li>• Étude de l'influence de la géométrie de la bifurcation sur les événements cliniques à long terme (angle de carène, degrés de sténose).</li> <li>• Étude de l'influence des vraies bifurcations selon la classification Medina sur les événements cliniques à 12 mois.</li> </ul>
<b>Critères secondaires</b>	<p>Les critères secondaires de l'étude sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficultés techniques ou échecs de procédure</li> <li>• Nécessité de bailout (implantation d'un second stent dans la branche accessoire)</li> <li>• Chaque critère du critère principal composite pris séparément</li> <li>• Confirmer la sécurité du <i>provisional stenting</i> par rePOT</li> </ul>
<b>Design de l'étude</b>	<p>Registre observationnel européen colligeant l'ensemble des données per procédurales des revascularisations de bifurcation coronaire par la technique de <i>provisional stenting</i> rePOT.</p>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Découverte lors d'une coronographie d'une lésion coronaire angiographiquement ou fonctionnellement significative intéressant une bifurcation coronaire relevant d'une stratégie de <i>provisional stenting</i> selon l'opérateur. La bifurcation est jugée significative selon l'anatomie coronaire propre au malade à la discrétion de l'opérateur (mais diamètre de la branche accessoire <math>\geq 1.75</math>mm).</li> <li>• Lésion stable sans masse thrombotique intra coronaire visible en angiographie.</li> <li>• Patient ayant reçu l'information et ne s'étant pas opposé à participer à l'étude</li> <li>• Patient d'âge <math>\geq 18</math> ans</li> </ul>
<b>Critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésion ou anatomie complexe relevant d'emblée d'une stratégie de revascularisation de la bifurcation par stenting multiples (crush, culotte, TAP).</li> <li>• Patient ayant une contre-indication à une double anti-aggrégation plaquettaire <math>\geq 6</math> mois (implantation recommandée de stent actif). (Hémorragie active, chirurgie urgente ou semi urgente programmée dans cet intervalle, traitement concomitant par un traitement anticoagulant ne pouvant être pas arrêté, autre).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients instables du point de vue de l'investigateur (instabilité hémodynamique avec utilisation de catécholamines ou de système d'assistance ou nécessitant une ventilation mécanique durant l'hospitalisation index)</li> <li>• Patient ayant une indication de chirurgie cardio-thoracique.</li> <li>• Lésion coupable de syndrome coronaire aigu avec ou sans sus décalage du segment ST &lt;12h.</li> <li>• Présence de thrombus intra coronaire visible en angiographie ou paraissant majeur en imagerie endo-coronaire (IVUS, OCT).</li> <li>• Patient dont la participation à l'étude n'est pas souhaitable selon l'investigateur en charge du patient (cancer actif, espérance de vie &lt;18 mois) ou dont l'observance ou le suivi ne semblent pas possibles</li> <li>• Grossesse, allaitement, mineur</li> <li>• Participation à une autre étude de cardiologie interventionnelle dans les 30 derniers jours</li> <li>• Absence de sécurité sociale – Patient sous tutelle ou curatelle</li> </ul>
<b>Nombre de patients</b>	500 patients
<b>Nombre de centres participants</b>	9 centres dont 4 centres français
<b>Durée des inclusions</b>	24 mois
<b>Durée de participation de chaque patient</b>	5 ans.

### Centres participant à l'étude CABRIOLET

#### **CABRIOLET Study**

##### France:

- Hôpital cardiologique Louis Pradel, Lyon (Pr Finet)
- Hôpital Gabriel Montpied, Clermont Ferrand (Pr Souteyrand)
- Clinique Axiom, Aix en Provence (Dr Maillard)
- CHU Caremeau, Nîmes (Dr Lattuca)

##### Suisse/land:

- CHU Vaudois, Lausanne (Dr Adjedj)
- Hôpitaux Universitaires, Genève (Dr Iglesias)

##### Belgium:

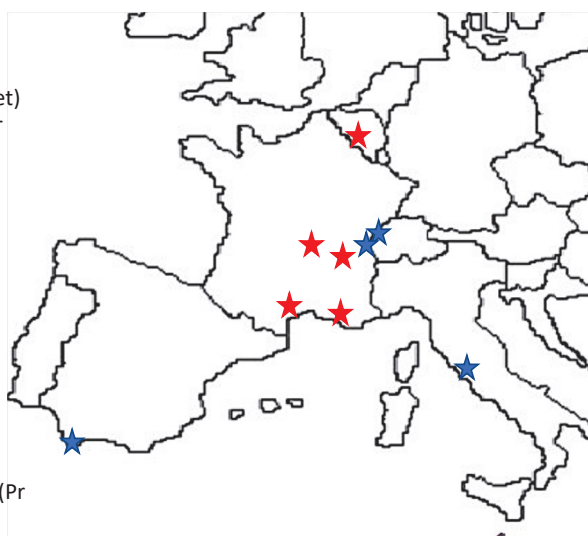
- CHU Marie Curie, Charleroi (Dr Aminian)

##### Spain:

- Punta de Europa University Hospital, Algeciras (Pr Gutierrez-Chico)

##### Italy:

- Ospedale S. Eugenio, Rome (Dr Sgueglia)



Centre actif ★

## **B. Étude CABRIOLET II**

Si les résultats de l'étude CABRIOLET confirment les bons résultats cliniques à long terme déjà démontrés lors de l'étude préliminaire nous pourrions envisager une dernière étude afin de terminer l'évaluation de la nouvelle technique rePOT (étape 4).

L'étude CABRIOLET II sera un essai contrôlé randomisé de large effectif (entre 1000 et 1500 patients) comparant les stratégies de provisional stenting séquentielle rePOT à une stratégie « libre » non séquentielle comprenant la réalisation d'un KBI systématique.

Par ailleurs nous prévoirons des sous analyses spécifiques afin de rechercher les éventuelles limites au champ d'application du rePOT (classification Medina).



## DISCUSSION GENERALE

La connaissance des contraintes anatomiques spécifiques des bifurcations a permis de mieux comprendre les précédents échecs des études cliniques s'intéressant à la revascularisation percutanée des bifurcations coronaires par provisional stenting. Les analyses expérimentales des conséquences mécaniques des techniques avec juxtaposition de ballon, comme le KBI, permettent d'expliquer ces résultats négatifs par l'absence de respect de la géométrie fractale physiologique des bifurcations. La prise en compte de cet objectif a permis le développement de nouvelles stratégies depuis ces dernières années. Cette évolution a été portée par les réunions annuelles successives de l'EBC. Ces discussions ont abouti à une nouvelle stratégie de provisional stenting purement séquentielle en 3 temps associant POT initial, ouverture de la SB et POT final: le rePOT. Chacun des trois temps de la séquence ont été imaginé spécifiquement avec l'objectif final de restaurer la géométrie fractale physiologique des bifurcations sans altérer l'intégrité des vaisseaux.

A l'opposé des travaux sur le KBI, nous avons voulu une analyse progressive en 4 étapes des effets mécaniques du rePOT avec : la description initiale du concept (étape 1), sa validation expérimentale (étape 2), puis la validation de ses bénéfices mécaniques *in vivo* (étape 3) et enfin la démonstration des bénéfices cliniques (étape 4). Ce travail présente les résultats des travaux validant les trois premières étapes.

Les expérimentations successives sur bancs et la première évaluation clinique dédiée avec analyses OCT itératives ont ainsi validé les différents concepts soutenant la technique rePOT :

- En comparaison avec les autres techniques de provisional stenting, le rePOT obtient expérimentalement le résultat mécanique final le plus optimal. Ainsi, rePOT effondre la malapposition globale du stent tout en optimisant l'obstruction résiduelle par l'endoprothèse à l'ostium de la SB. A l'inverse des techniques avec juxtaposition « KBI-like », les 3 temps de post dilatations lors du rePOT n'altèrent pas l'intégrité des différents vaisseaux, en particulier le MoV, qui conservent ainsi leurs circularités sans sur-étirement délétère. Ces bons résultats obtenus par le rePOT sont indépendants du design de l'endoprothèse qu'elle soit métallique (DES) ou polymérique (BVS).
- Les analyses spécifiques de effets mécaniques propres à chacune des étapes du rePOT en ont démontré tous les bénéfices attendus et donc la nécessité. Ainsi le POT initial paraît dorénavant obligatoire pour toute procédure de revascularisation percutanée des

bifurcations quelle que soit la technique ultérieurement envisagée (provisional stenting ou non). Ce POT initial, à lui seul, corrige la majorité des malappositions, en particulier proximales, et optimise l'ostium de la SB avant même son ouverture au ballon. L'ouverture de la SB semblait pour sa part déjà recommandée au vu des bénéfices constatés sur la resténose de la SB dans les essais cliniques utilisant le KBI, seul résultat favorable observé. Nos travaux expérimentaux ont donc encore confirmé les bénéfices mécaniques de cette ouverture de la SB, diminuant de moitié l'obstruction résiduelle ostiale. Enfin le POT final semble lui aussi bénéfique quelle que soit la technique précédemment réalisée. Le POT final permet d'obtenir le meilleur compromis final entre la malapposition globale et l'obstruction ostiale de la SB. Ainsi, bien que le POT final altère très partiellement la qualité de l'ouverture finale de la SB, la correction qu'il permet des malappositions secondaires à l'ouverture de la SB le rend lui aussi indispensable. De plus, le travail spécifique que nous avons mené sur le POT final démontre qu'il permet aussi de limiter partiellement les effets délétères des techniques non séquentielles « KBI-like » (déformation elliptique et malapposition).

- Nous avons réalisé pour la première fois une étude clinique préliminaire afin de confirmer les résultats mécaniques attendus, démontrés expérimentalement, par la technique rePOT. L'étude rePOT Study, a inclus un large éventail de bifurcations (106 patients, dont 40% de troncs communs et vraies bifurcations). L'analyse des runs d'OCT itératifs a permis de confirmer l'ensemble des concepts déjà développés et validés expérimentalement.

La dernière étape programmée de l'évaluation de la technique rePOT est en cours avec l'étude CABRIOLET (large registre clinique) toujours en inclusion. Cette étude européenne doit permettre d'obtenir les données clinique d'évolution à long terme nécessaires à l'élaboration d'un large essai contrôlé randomisé ultérieurement.

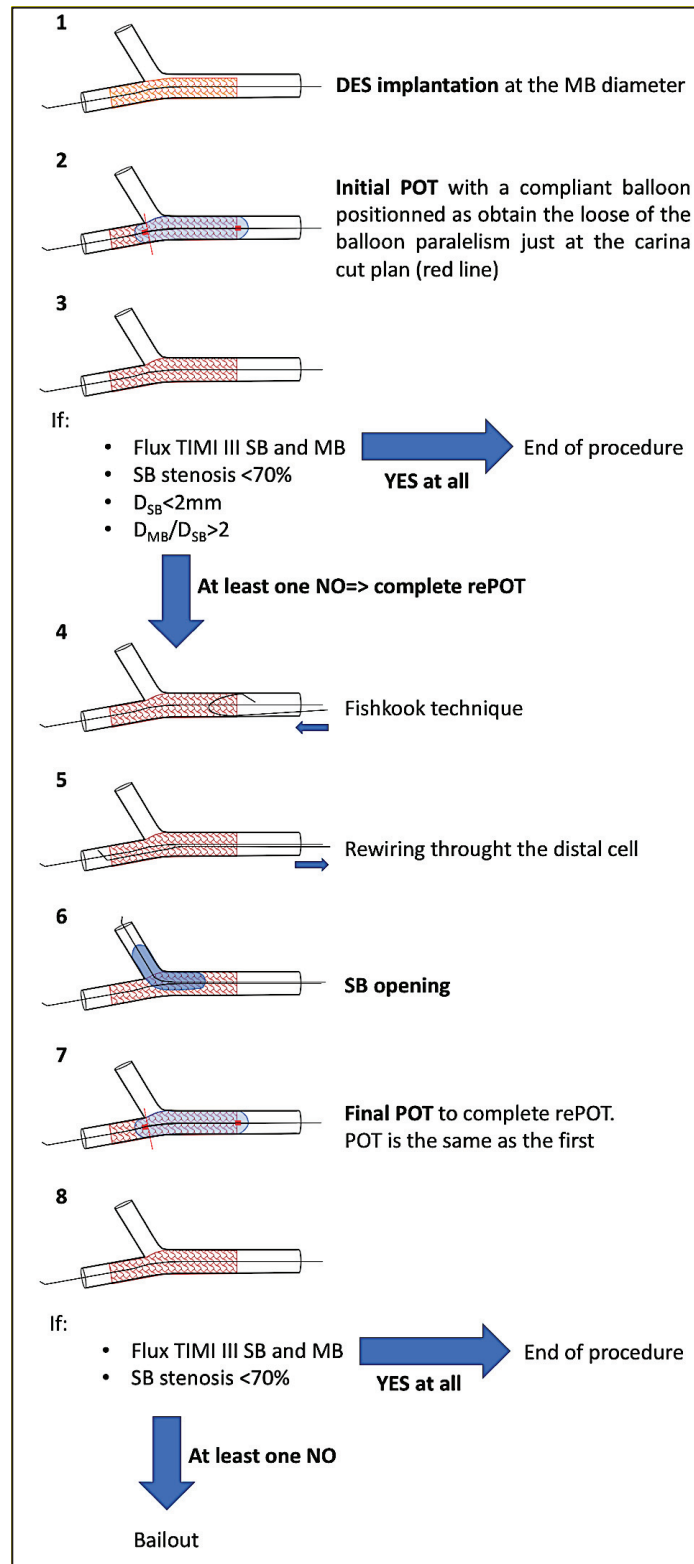
Cependant avant même la publication de ces résultats cliniques à long terme, les concepts et bénéfices démontrés soutenant la technique rePOT associés aux excellents résultats cliniques à court terme (rePOT Study) en font déjà une technique de référence dans le provisional stenting des bifurcations coronaires. En effet, à ce jour, rePOT semble déjà présenter dans le provisional stenting plus de preuves expérimentales et cliniques favorables que la technique historique du KBI après 30 ans d'existence. A l'image de l'European Bifurcation Club qui recommande depuis 2017 l'utilisation de la technique séquentielle rePOT, nous pouvons proposer une nouvelle stratégie purement séquentielle de provisional stenting des bifurcations coronaires

(Figure 25). Cette stratégie propose la réalisation d'un POT initial systématique qui fait actuellement consensus. En effet, toutes les expérimentations sur bancs et cliniques en ont confirmé le caractère obligatoire et ce quelle que soit la technique ultérieurement utilisée. Après le POT initial, une première évaluation est nécessaire afin de décider ou non de réaliser des gestes complémentaires, en particulier sur la SB. La procédure sera complétée si le résultat de la SB est jugé non optimal (sténose >70%) et/ou si la significativité clinique de la SB semble majeure. L'objectif est de ne pas risquer de détériorer, par l'ouverture de la SB, l'excellent résultat mécanique obtenu sur l'axe principal MB-MoV, pour un bénéfice clinique attendu faible au regard du territoire dont dépend la SB. Comme précédemment évoqué cette significativité de la SB sera donc autant jugée sur le diamètre absolu de la SB que par le rapport entre les diamètres de la MB et la SB. Le patient et la globalité du réseau coronaire sont aussi à prendre en compte (multi-tronculaire, séquelle de nécrose...).

Si l'ouverture de la SB est jugée cliniquement pertinente, une stratégie séquentielle complète est alors indiquée. Dans ce cas, la technique rétrograde de l'« hameçon », après le POT, permet de favoriser le franchissement du guide vers la SB par la cellule la plus distale de l'ostium afin d'optimiser le résultat final lors de son ouverture au ballon. Toute ouverture de SB doit être systématiquement complétée par un POT final, identique au premier, afin d'en limiter les conséquences sur l'axe principal MoV-MB, dont la valeur pronostique clinique est la plus forte. A la fin de ces 3 temps, une nouvelle évaluation, et plus particulièrement de l'ostium de la SB, est nécessaire. Les données cliniques confirment que les seuils justifiant une intervention sur la SB, type « bailout », afin de limiter une ischémie résiduelle pouvant potentiellement se compliquer d'événements cliniques, sont élevés. Ainsi, malgré des sténoses ostiales pouvant aller jusqu'à 70%, la SB ne semble pas présenter d'ischémie résiduelle par FFR (21, 22). Dans le cas contraire, la réalisation au préalable de la stratégie séquentielle rePOT, comme les autres stratégies de provisional stenting, ne contre indique aucune des techniques de stenting complémentaire dans le SB et/ou MB. Cette nouvelle stratégie séquentielle, basée sur la technique rePOT, permet donc de répondre à la plupart des indications des revascularisations percutanées par provisional stenting des bifurcations coronaires.

Au-delà des facilités techniques per procédures évidentes (5-French compatible, temps de procédure raccourcis), les résultats des futures études CABRIOLET devraient permettre de définitivement en confirmer les bénéfices cliniques à long terme. Ces études à large effectif pourront aussi définir d'éventuelles limites anatomiques à l'utilisation de cette technique. Si

aucune signal n'a été identifié dans l'analyse des sous-groupes de rePOT Study, comme toute technique interventionnelle, la stratégie rePOT présente probablement certaines limites d'application. Ces limites sont communes à celle de toute stratégie de provisional stenting. En effet, si le provisional stenting doit être appliqué dans la majorité des situations certains éléments comme la longueur de lésion de la SB, des calcifications importantes ou une carène pathologique doivent être notés, a fortiori si ils se combinent. Parmi tous ces éléments l'angle de carène semble la limitation la plus forte. Il est difficile d'analyser isolément ce point tant la bifurcation doit être évaluée dans sa globalité, mais il semble qu'un angle  $<40^\circ$  soit prédictif d'événement clinique (65). Si après rePOT, un « carina shifting » au dépend du vaisseau principal était observé, l'une des solutions est de renouveler le POT final en avance légèrement plus le ballon afin de l'inflater avec le nez à l'ostium de la branche principale cette fois. Enfin, concernant le tronc commun, la prise en charge ne semble pas modifiée. En effet, la principale différence dans le cas du tronc commun est que la malapposition sera encore plus importante rendant d'autant plus indispensable la réalisations des POTs.

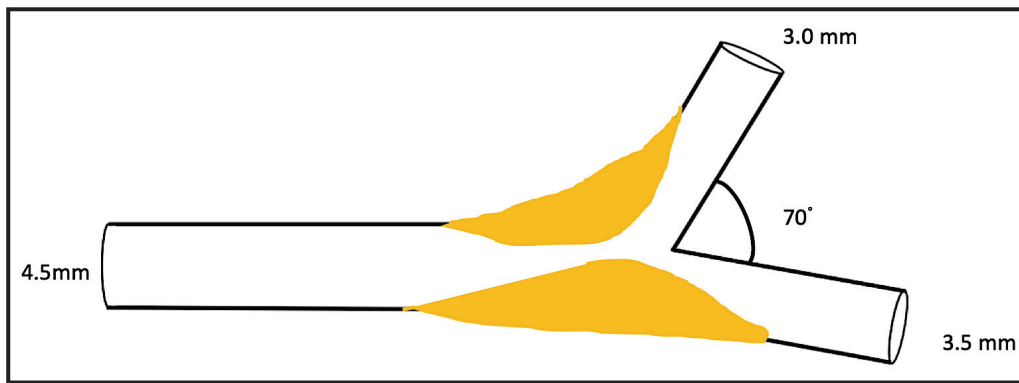


**Figure 26 :** Algorithme décisionnel de provisional stenting séquentiel. D: diameter, DES: drug eluting stent, MB: main branch, POT: proximal optimization technique, SB: side branch.

## PERSPECTIVES

Le développement et l'évaluation progressive de cette nouvelle technique interventionnelle de revascularisation illustre la démarche indispensable qui doit maintenant être attendue et exigée avant la diffusion d'une nouvelle technique ou d'un nouveau matériel. Ainsi, toute nouveauté interventionnelle devrait obtenir une validation des concepts qui la sous-tendent et des bénéfices attendus à l'aide de modèles expérimentaux par simulation numérique ou banc d'essai. Cette démarche devrait être systématique, aussi bien en cardiologie qu'en neurologie ou chirurgie vasculaire.

L'amélioration des modèles de simulation (numérique ou non) paraît dès lors indispensable pour se rapprocher au plus près des réalités cliniques. Ainsi, dans le cas spécifique du modèle de bifurcation coronaire, une meilleure prise en compte des effets des différentes techniques vis-à-vis de la carène paraît indispensable. De même, la capacité de simuler la présence d'une ou plusieurs lésions au sein de la bifurcation permettrait d'encore plus se rapprocher des conditions réelles de revascularisation. A ce jour aucun modèle, même numérique, ne permet d'évaluer avec fiabilité le risque de déplacement de carène ou le comportement du stent en présence d'une plaque plus ou moins rigide. Ces éléments sont pourtant essentiels dans la réflexion de toute stratégies de correction. Les limites techniques de fabrication des bancs ne permettaient pas jusqu'alors de simuler fidèlement l'anatomie réelle d'une carène (finesse (200 microns environs et souplesse) ou de faire varier les propriétés mécaniques du matériaux (variations du module d'élasticité de Young, E). Cependant le développement récent des techniques d'impression 3D avec différents modules d'élasticité des polymères utilisés lors de ces impressions ouvre la perspective d'une résolution compatible à la fois avec la reproduction d'une carène physiologique et la possibilité de varier localement les propriétés mécaniques du banc. Il paraît donc nécessaire de travailler au développement d'une nouvelle génération de bancs de type « bifurcation pathologiques » qui permettraient de prendre en compte l'ensemble de composant du stenting des bifurcation. Ce modèle « idéal » simulerai celui d'une « vraies » bifurcation de type tronc commun Medina 1.1.1 avec une sténose maximale de 70%, comme illustré si dessous. Le banc conserverait les propriétés mécaniques d'une artère coronaire normale (module de Young :  $E=500$  kPa) et présenterait des lésions focales uniformes fibreuse ( $E=1500$  kPa).



A l'avenir, ces évaluations devront être menées dans l'idéal au sein de centres spécialisés « clinico-techniques » réunissant à la fois des ingénieurs et des cliniciens. Cette double compétence paraît indispensable afin de conjuguer les expertises propres de chacun, théoriques et pratiques, pour réaliser l'évaluation la plus précise et appropriée. Ces évaluations académiques, sans conflit d'intérêt avec l'industrie, pourraient à terme être obligatoires et systématiquement diffusées avant toute autorisation de commercialisation de nouveau matériel interventionnel (66). Les questionnements récents des dysfonctionnements dans les processus d'homologation européen des dispositifs médicaux confirment la nécessité de la mise en place de validations standardisées et objectives au préalable de toute mise sur le marché. Ces expérimentation pourraient aussi être bénéfique pour l'industriel afin de pleinement comprendre les forces et limites du matériel permettant ainsi de les réserver aux meilleurs indications. L'exemple récent de l'échec d'un stent résorbable illustre parfaitement comment la relative opacité des données techniques fournies par le constructeur, sans évaluation expérimentale indépendante au préalable de la diffusion clinique, peut au moins partiellement en expliquer l'échec clinique.

## CONCLUSION

A l'opposé du développement habituel des nouveaux matériels et techniques en cardiologie interventionnelle, l'évaluation de cette nouvelle technique de provisional stenting des bifurcations coronaires s'est voulu progressive laissant une large place à l'expérimentation sur banc d'essai. Cette nouvelle technique rePOT a été imaginée en réponse à l'analyse et à la compréhension des échecs cliniques des techniques précédentes non séquentielles, et après l'amélioration des connaissances de la physiologie spécifique des bifurcations coronaires. La séquence en 3 temps du rePOT imaginée (POT initial + ouverture de collatérale + POT final) devait donc répondre point par point au cahier des charges du respect de la géométrie fractale des bifurcations initialement fixé. Les différentes expérimentations menées au cours de ces travaux ont permis de démontrer, et donc de justifier successivement les bénéfices attendus de chacun des 3 temps de cette nouvelle technique séquentielle. Ainsi, le rePOT permet d'obtenir le meilleur résultat mécanique final en comparaison des techniques historiques avec juxtaposition de ballons pour le provisional stenting des bifurcations.

La validation clinique de ces concepts et résultats en a rapidement permis la diffusion ainsi que la reconnaissance, concrétisées par sa large recommandation à l'échelle européenne depuis 2017. Il semble donc nécessaire de privilégier les techniques séquentielles comme le rePOT, en opposition aux techniques historiques avec juxtaposition « KBI-like ». Un nouvel algorithme de traitement séquentiel par provisional stenting de bifurcations semble émerger alors. Fortement inspiré par la technique rePOT, cette stratégie comprend un POT initial systématique, complété ou non du reste de la séquence rePOT selon l'évaluation angiographique initial du résultat de la SB.

De futures études cliniques à larges effectifs sont attendus, afin de définitivement confirmer les bénéfices de cette nouvelle stratégie.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Murray CD. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *J Gen Physiol.* 1926;9(6):835-41.
2. Mandelbrot BB. Stochastic models for the Earth's relief, the shape and the fractal dimension of the coastlines, and the number-area rule for islands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72(10):3825-8.
3. Huo Y, Kassab GS. A scaling law of vascular volume. *Biophys J.* 2009 ;96 :347-53.
4. Huo Y, Finet G, Lefèvre T, Louvard Y, Moussa I, Kassab GS. Optimal diameter of diseased bifurcation segment: a practical rule for percutaneous coronary intervention *EuroIntervention.* 2012;7(11):1310-6.
5. Finet G, Gilard M, Perrenot B, Rioufol G, Motreff P, Gavit L, Prost R. Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *EuroIntervention.* 2008;3(4):490-8.
6. Finet G, Huo Y, Rioufol G, Ohayon J, Guerin P, Kassab GS. Structure-function relation in the coronary artery tree: from fluid dynamics to arterial bifurcations. *EuroIntervention.* 2010;6 Suppl J:J10-5.
7. Lassen JF, Burzotta F, Banning AP, Lefèvre T, Darremont O, Hildick-Smith D, Chieffo A, Pan M, Holm NR, Louvard Y, Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for the left main stem and other bifurcation lesions: 12th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention.* 2018;13(13):1540-1553.
8. Yazdani SK, Nakano M, Otsuka F, Kolodgie FD, Virmani R. Atheroma and coronary bifurcations: before and after stenting. *Eurointervention.* 2010;6 Suppl J :24-30.
9. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling : molecular, cellular and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2379-93.
10. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Koskinas KC Chatzizisis YS. Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations. *Eurointervention.* 2010 ; 6 Suppl J :16-23.
11. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans : delayed healing and late thrombotic risk. *JACC.* 2006 ;48 :193-202.

12. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59:183.
13. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJ, Krams R, de Crom R. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation.* 2006 ;113 : 2744-53.
14. Bourantas CV, Papafaklis MI, Kotsia A, Farooq V, Muramatsu T, Gomez-Lara J, Zhang YJ1, Iqbal J, Kalatzis FG, Naka KK, Fotiadis DI, Dorange C, Wang J, Rapoza R6, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Michalis LK, Serruys PW. Effect of the endothelial shear stress patterns on neointimal proliferation following drug-eluting bioresorbable vascular scaffold implantation: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(3):315-24.
15. Yong AS, Pennings GJ, Chang M, Hamzah A, Chung T, Qi M, Brieger D, Behnia M, Krilis SA, Ng MK, Lowe HC, Kritharides L. Intracoronary shear-related up-regulation of platelet P-selectin and platelet-monocyte aggregation despite the use of aspirin and clopidogrel. *Blood.* 2011;117(1):11-20
16. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, Vanzetto G, Barnay P, Trouillet C, Rioufol G, Rangé G, Teiger E, Delaunay R, Dubreuil O, Lhermusier T, Mulliez A, Levesque S, Belle L, Caussin C, Motreff P. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J.* 2016;37(15):1208-16.
17. Hakim D, Chatterjee A, Alli O, Turner J, Sattar A, Foin N, Leeser MA. Role of Proximal Optimization Technique Guided by Intravascular Ultrasound on Stent Expansion, Stent Symmetry Index, and Side-Branch Hemodynamics in Patients With Coronary Bifurcation Lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(10)
18. Gutiérrez-Chico JL, Regar E, Nüesch E, Okamura T, Wykrzykowska J, di Mario C, Windecker S, van Es GA, Gobbens P, Jüni P, Serruys PW. Delayed coverage in malapposed and side-branch struts with respect to well-apposed struts in drug-eluting stents: in vivo assessment with optical coherence tomography. *Circulation.* 2011;124(5):612-23.
19. Kraak RP, Grundeken MJ, Onuma Y, Tu S, Wykrzykowska JJ, Chevalier B, Ormiston J, Serruys PW. The future of BRS in bifurcations. *EuroIntervention.* 2015;11 Suppl V:V188-92.
20. Gwon HC, Hahn JY, Koo BK, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Jeong MH, Kim HS, Seong IW, Yang JY, Rha SW, Jang Y, Yoon JH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Final

- kissing ballooning and long-term clinical outcomes in coronary bifurcation lesions treated with 1-stent technique: results from the COBIS registry. *Heart*. 2012;98(3):225-31.
21. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Tahk SJ. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):633-7.
  22. Song YB, Park TK, Hahn JY, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon HC. Optimal Strategy for Provisional Side Branch Intervention in Coronary Bifurcation Lesions. 3-Year Outcomes of the SMART-STRATEGY Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):517-26.
  23. Kassab GS, Finet G. Anatomy and function relation in the coronary tree: from bifurcations to myocardial flow and mass. *EuroIntervention*. 2015;11 Suppl V:V13-7.
  24. Foin N, Torii R, Alegria E, Sen S, Petraco R, Nijjer S, Ghione M, Davies JE, Di Mario C. Location of side branch access critically affects results in bifurcation stenting: Insights from bench modeling and computational flow simulation. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3623-8.
  25. Foin N, Torii R, Mortier P, De Beule M, Viceconte N, Chan PH, Davies JE, Xu XY, Krams R, Di Mario C. Kissing balloon or sequential dilation of the side branch and main vessel for provisional stenting of bifurcations: lessons from micro-computed tomography and computational simulations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):47-56.
  26. Russo RJ, Silva PD, Yeager M. Coronary artery overexpansion increases neointimal hyperplasia after stent placement in a porcine model. *Heart*. 2007;93 :1609-15.
  27. Guérin P, Pilet P, Finet G, Gouëffic Y, N'Guyen JM, Crochet D, Tijou I, Pacaud P, Loirand G. Drug-eluting stents in bifurcations: bench study of strut deformation and coating lesions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):120-6
  28. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004;109(10):1244-9.
  29. Kim YH, Park DW, Lee SW, Yun SC, Lee CW, Hong MK, Park SW, Seung KB, Gwon HC, Jeong MH, Jang Y, Kim HS, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ. Long-term safety and effectiveness of unprotected left main coronary stenting with drug-eluting stents compared with bare-metal stents. *Circulation*. 2009;120(5):400-7.

30. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018;391(10115):41-50.
31. Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, Chieffo A, Lefèvre T, Stankovic G, Burzotta F, Pan M, Ferenc M, Bennett L, Hovasse T, Spence MJ, Oldroyd K, Brunel P, Carrie D, Baumbach A, Maeng M, Skipper N, Louvard Y. The EBC TWO Study (European Bifurcation Coronary TWO): A Randomized Comparison of Provisional T-Stenting Versus a Systematic 2 Stent Culotte Strategy in Large Caliber True Bifurcations. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Sep;9(9).
32. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, Erglis A, Stables RH, de Belder AJ, Niemelä M, Cooter N, Chew DP, Steigen TK, Oldroyd KG, Jensen JS, Lassen JF, Thuesen L, Hildick-Smith D. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled-analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):57-64.
33. Behan MW, Holm NR, de Belder AJ, Cockburn J, Erglis A, Curzen NP, Niemelä M, Oldroyd KG, Kervinen K, Kumsars I, Gunnes P, Stables RH, Maeng M, Ravkilde J, Jensen JS, Christiansen EH, Cooter N, Steigen TK, Vikman S, Thuesen L, Lassen JF, Hildick-Smith D. Coronary bifurcation lesions treated with simple or complex stenting: 5-year survival from patient-level pooled analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Eur Heart J*. 2016;37(24):1923-8.
34. Chen SL, Zhang JJ, Han Y, Kan J, Chen L, Qiu C, Jiang T, Tao L, Zeng H, Li L, Xia Y, Gao C, Santoso T, Paiboon C, Wang Y, Kwan TW, Ye F, Tian N, Liu Z, Lin S, Lu C, Wen S, Hong L, Zhang Q, Sheiban I, Xu Y, Wang L, Rab TS, Li Z, Cheng G, Cui L, Leon MB, Stone GW. Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting for Left Main Distal Bifurcation Lesions: DK CRUSH-V Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2605-2617.
35. Meier B. Kissing balloon coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):918-20.
36. Rahman S, Leesar T, Cilingiroglu M, Effat M, Arif I, Helmy T, Leesar MA. Impact of kissing balloon inflation on the main vessel stent volume, area, and symmetry after side-branch dilation in patients with coronary bifurcation lesions: a serial volumetric intravascular ultrasound study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(9):923-31.

37. Mortier P, Hikichi Y, Foin N, De Santis G, Segers P, Verhegghe B, De Beule M. Provisional stenting of coronary bifurcations: insights into final kissing balloon post-dilatation and stent design by computational modeling. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(3):325-33.
38. Zhong M, Tang B, Zhao Q, Cheng J, Jin Q, Fu S. Should kissing balloon inflation after main vessel stenting be routine in the one-stent approach ? A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197580.
39. Kim YH, Lee JH, Roh JH, Ahn JM, Yoon SH, Park DW, Lee JY, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Seung KB, Shin WY, Lee NH, Lee BK, Lee SG, Nam CW, Yoon J, Yang JY, Hyon MS, Lee K, Jang JS, Kim HS, Park SW, Park SJ. Randomized Comparisons Between Different Stenting Approaches for Bifurcation Coronary Lesions With or Without Side Branch Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(4):550-60.
40. Foin N, Secco GG, Ghilencea L, Krams R, Di Mario C. Final proximal post-dilatation is necessary after kissing balloon in bifurcation stenting. *EuroIntervention.* 2011;7(5):597-604
41. Murasato Y, Finet G, Foin N. Final kissing balloon inflation: the whole story. *EuroIntervention.* 2015;11 Suppl V:V81-5
42. Herrador JA1, Fernandez JC, Guzman M, Aragon V. Drug-eluting vs. conventional balloon for side branch dilation in coronary bifurcations treated by provisional T stenting. *J Interv Cardiol.* 2013;26(5):454-62.
43. Kleber FX, Rittger H, Ludwig J, Schulz A, Mathey DG, Boxberger M, Degenhardt R, Scheller B, Strasser RH. Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(7):613-21.
44. Brunel P, Lefevre T, Darremont O, Louvard Y. Provisional T-stenting and kissing balloon in the treatment of coronary bifurcation lesions: results of the French multicenter "TULIPE" study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(1):67-73.
45. Pan M, Ojeda S, Villanueva E, Chavarria J, Romero M, Suarez de Lezo J, Mazuelos F, Segura J, Carrasco F, Hidalgo F, Lopez Aguilera J, Rodriguez S, Puente M, Suarez de Lezo J. Structural Damage of Jailed Guidewire During the Treatment of Coronary Bifurcation Lesions: A Microscopic Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(18):1917-24.
46. Grundeken MJ, Li X1, Kurpershoek CE, Kramer MC, Vink A, Piek JJ, Tijssen JG, Koch KT, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, van der Wal AC. Distal embolization of

- hydrophilic-coating material from coronary guidewires after percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):e001816.
47. G n reux P, Kumsars I, Lesiak M, Kini A, Fontos G, Slagboom T, Ungi I, Metzger DC, Wykrzykowska JJ, Stella PR, Bartorelli AL, Fearon WF, Lefèvre T, Feldman RL, LaSalle L, Francese DP, Onuma Y, Grundeken MJ, Garcia-Garcia HM, Laak LL, Cutlip DE, Kaplan AV, Serruys PW, Leon MB. randomized trial of a dedicated bifurcation stent versus provisional stenting in the treatment of coronary bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(6):533-43
  48. Gil RJ, Bil J, Kern A, Ingio Garcia LA, Formuszewicz R, Dobrzycki S, Vassilev D, Segiet A. Regular drug-eluting stents versus dedicated bifurcation drug-eluting BiOSS stents for coronary bifurcation treatment: four-year results of randomized POLBOS I and POLBOS II clinical trials. *EuroIntervention.* 2018. pii: EIJ-D-18-00172.
  49. Murasato Y1, Iwasaki K, Yamamoto T, Yagi T, Hikichi Y, Suematsu Y, Yamamoto T. Optimal kissing balloon inflation after single-stent deployment in a coronary bifurcation model. *EuroIntervention.* 2014;10(8):934-41.
  50. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Gall e A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aar e J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation.* 2006;114(18):1955-61.
  51. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, Kuebler P, B ttner HJ, Neumann FJ. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2859-67.
  52. Colombo A, Bramucci E, Sacc  S, Violini R, Lettieri C, Zanini R, Sheiban I, Paloscia L, Grube E, Schofer J, Bolognese L, Orlandi M, Niccoli G, Latib A, Airolidi F. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation.* 2009;119(1):71-8.
  53. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, Bennett L, Holmberg S, Cotton JM, Glennon PE, Thomas MR, Mccarthy PA, Baumbach A, Mulvihill NT, Henderson RA, Redwood SR, Starkey IR, Stables RH. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions:

- the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation*. 2010;121(10):1235-43.
54. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, Ye F, Xu YW, Fu Q, Kan J, Paiboon C, Zhou Y, Ding SQ, Kwan TW. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):914-20.
  55. Korn HV, Yu J, Ohlow MA, Huegl B, Schulte W, Wagner A, Wassmer G, Gruene S, Petek O, Lauer B. Interventional therapy of bifurcation lesions: a TIMI flow-guided concept to treat side branches in bifurcation lesions--a prospective randomized clinical study (Thueringer bifurcation study, THUEBIS study as pilot trial). *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(6):535-42.
  56. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, Jegere S, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Mäkikallio T, Hansen KN, Thayssen P, Aberge L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietilä M, Frobert O, Kellerth T, Ravkilde J, Aarø J, Jensen JS, Helqvist S, Sjögren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation*. 2011;123(1):79-86.
  57. Pan M, Medina A, Suárez de Lezo J, Romero M, Segura J, Martín P, Suárez de Lezo J, Hernandez E, Mazuelos F, Moreno A, Pavlovic D, Ojeda S, Toledano F, Leon C. Coronary bifurcation lesions treated with simple approach (from the Cordoba & Las Palmas [CORPAL] Kiss Trial). *Am J Cardiol*. 2011;107(10):1460-5.
  58. Hariki H, Shinke T, Otake H, Shite J, Nakagawa M, Inoue T, Osue T, Iwasaki M, Taniguchi Y, Nishio R, Hiranuma N, Kinutani H, Konishi A, Hirata K. Potential benefit of final kissing balloon inflation after single stenting for the treatment of bifurcation lesions--insights from optical coherence tomography observations. *Circ J*. 2013;77(5):1193-201.
  59. Biondi-Zoccai G, Sheiban I, De Servi S, Tamburino C, Sangiorgi G, Romagnoli E. Does the target vessel impact on results of percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions? insights from the I-BIGIS Registry. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(12):660-5.

60. Yamawaki M, Muramatsu T, Kozuma K, Ito Y, Kawaguchi R, Kotani J, Yokoi H, Nakamura M, Saito S. Long-term clinical outcome of a single stent approach with and without a final kissing balloon technique for coronary bifurcation. *Circ J*. 2014;78(1):110-21.
61. Gao Z, Xu B, Yang YJ, Qiao SB, Wu YJ, Chen T, Xu L, Yuan JQ, Chen J, Qin XW, Yao M, Liu HB, You SJ, Zhao YL, Yan HB, Chen JL, Gao RL. Effect of final kissing balloon dilatation after one-stent technique at left-main bifurcation: a single center data. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(6):733-9.
62. Yu CW, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Choi JH, Lee HJ, Oh JH, Koo BK, Rha SW, Jeong JO, Jeong MH, Yoon JH, Jang Y, Tahk SJ, Kim HS, Gwon HC. Long-Term Clinical Outcomes of Final Kissing Ballooning in Coronary Bifurcation Lesions Treated With the 1-Stent Technique: Results From the COBIS II Registry (Korean Coronary Bifurcation Stenting Registry). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(10):1297-307.
63. Ahn JM, Lee PH, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Benefit of Final Kissing Balloon Inflation Mandatory After Simple Crossover Stenting for Left Main Bifurcation Narrowing. *Am J Cardiol*. 2017;119(4):528-534.
64. Nishida K, Toyofuku M, Morimoto T, Ohya M, Fuku Y, Higami H, Yamaji K, Muranishi H, Yamaji Y, Furukawa D, Tada T, Ko E, Kadota K, Ando K, Sakamoto H, Tamura T, Kawai K, Kimura T. Prognostic impact of final kissing balloon technique after crossover stenting for the left main coronary artery: from the AOI-LMCA registry. *Cardiovasc Interv Ther*. 2018 Apr 24. doi: 10.1007/s12928-018-0522-0.
65. Gil RJ, Vassilev D, Formuszewicz R, Rusicka-Piekarz T, Doganov A. The carina angle-new geometrical parameter associated with periprocedural side branch compromise and the long-term results in coronary bifurcation lesions with main vessel stenting only. *J Interv Cardiol*. 2009;22(6):E1-E10.
66. Bonin M, Guerin P, Olive JM, Jordana F, Huchet F. Standardized bench test evaluation of coronary stents: Biomechanical characteristics. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;1-6.