

# Étude *ACCORD*

## The **A**ction to **C**ontrol **C**ardiovascular **R**isk in **D**iabetes Study Group

André Bélanger, MD, M.Sc, Endocrinologue  
au nom du groupe ACCORD  
Investigateur principal,  
Centre de recherche clinique de Laval.

# UN PEU D'HISTOIRE SUR NOTRE COMPRÉHENSION DES COMPLICATIONS DÉGÉNÉRATIVES DU DIABÈTE

A- 1970-1980

La théorie métabolique vs génétique.

Professeur Jean Pirard, Belgique

B- 1983-1993

DCCT: Diabetic Control and Complications Trial

C- 1990-2000

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

# DCCT

## Diabetes Control and Complications Trial

Diminution de 76 % du risque de rétinopathie

Diminution de 50 % du risque de néphropathie

Diminution de 60 % du risque de neuropathie

# UKPDS

## United Kingdom Prospective Diabetes study

Un contrôle de l'A1c 7.0 % vs 7.9 %

Reduit le risque:

◦ Toutes complications du diabète	12%	p=0.030
◦ Complications microvasculaires	25%	p=0.010
◦ Infactus du myocarde	16%	p=0.052

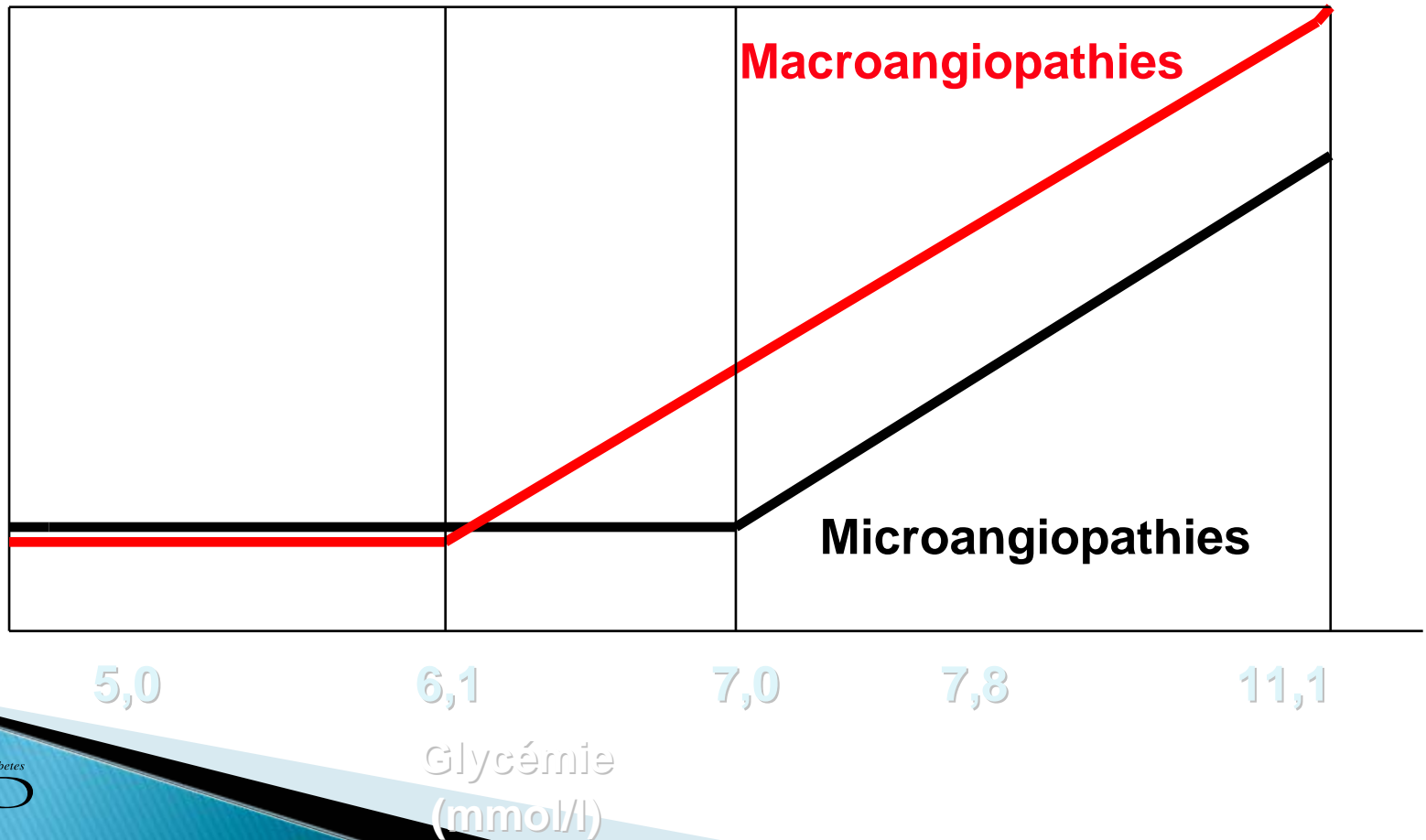
Un contrôle strict de la PA 144 / 82 vs 154 / 87 mmHg

reduit le risque:

◦ Toutes complications du diabète	24%	p=0.005
◦ Complications microvasculaires	37%	p=0.009
◦ AVC	44%	p=0.013

# Complications du diabète

Prévalence



# But principal de l'étude ACCORD

- ▶ Chez une population diabétique d'âge moyen/avancé et à haut risque CV, déterminer si la fréquence des événements cardiovasculaires (CV) peut être réduite en intensifiant le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires: l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension.

# ACCORD: Sponsor, collaboration et contributions

**Sponsor:** The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)

## ▶ **Collaboration & support**

- National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases (NIDDK)
- National Eye Institute (NEI)
- National Institute on Aging (NIA)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

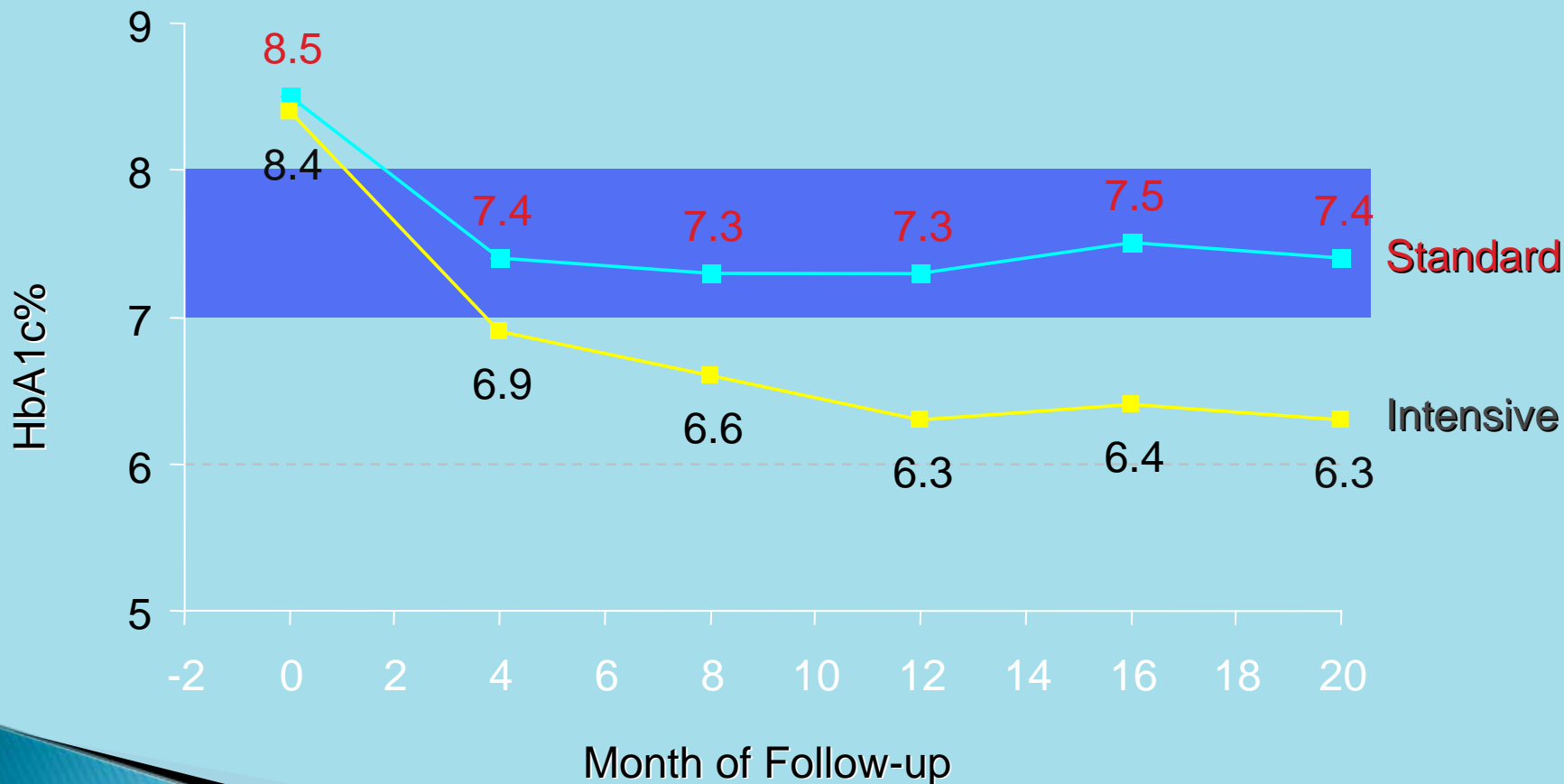
## ▶ **Contributions**

- Abbott Laboratories (and Fournier Laboratories)
- AstraZeneca Pharmaceuticals LP
- Sanofi-Aventis U.S
- GlaxoSmithKline Pharmaceuticals
- King Pharmaceuticals, Inc.
- MediSense Products (division of Abbott Laboratories)
- Merck & Company, Inc.
- Closer Healthcare Inc.
- Novartis Pharmaceuticals. Inc.
- Novo Nordisk Pharmaceuticals., Inc.
- Omron Healthcare, Inc.
- Amylin Pharmaceuticals, Inc.
- Takeda Pharmaceuticals Inc

# Éligibilité

- ▶ Diabète de type 2 stable depuis 3+ mois
- ▶  $7.5\% \geq A1C \leq 11\%$
- ▶ Âge 40-79 + évènement CV antérieur **OU**
- ▶ Âge 55-79 avec:
  - Lésion CV prouvée, albuminurie, HVG **OU**
  - $\geq 2$  facteurs de risque CV (dyslipidémie, hypertension, tabac, obésité)
- ▶  $BMI \leq 45$ ;  $Cr \leq 1.5$  (133  $\mu$ M)
- ▶ Absence d'hypoglycémies fréquentes ou sévères
- ▶ Capable et consentant à amorcer éventuellement l'insuline et à l'autocontrôle de la glycémie capillaire
- ▶ Éligible au protocole hypertension ou lipides

# Median HbA1c – ACCORD Vanguard Overall Results



# Architecture Double 2 X 2 Factorielle

	PA		Lipides		
	Intensif (PAS<120)	Standard (PAS<140)	Statine + Fibrate masqué	Statine + Fibrate masqué	
Intensif Glycémie (A1C<6%)	1178	1193	1383	1374	5128*
Standard Glycémie (A1C 7-7.9%)	1184	1178	1370	1391	
	2362*	2371*	2753*	2765*	10,251

# ACCORD: CRITÈRES D'ÉVALUATION

## ▶ **Primaire:**

- Arrivée d'un premier IM non fatal **OU** AVC non fatal **OU** décès CV

## ▶ **Secondaires/Autres:**

- Chaque composant de 1<sup>0</sup>
- Évolution CV: 1<sup>0</sup> + Revasc & Hosp IC
- Mortalité totale
- Évènement micro vasculaire (néphro, neuro, rétino)
- Photo rétine: étude ancillaire (N = 3537)
- HRQL (N = 2053); Coût (N = 4311)
- MIND: cognitif, volume cérébral (MRI)
- Chutes/Fractures/Densité osseuse

# Question de la partie glycémie.

- ▶ Chez les personnes diabétiques d'âge moyen/élevé à haut risque d'évènement CV, est-ce qu'une stratégie thérapeutique visant un **A1C < 6.0%** réduit le taux des évènements CV de façon plus marquée qu'une stratégie visant un **A1C entre 7.0% et 7.9%** ?

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUES

- ▶ Comparé au groupe standard, le groupe intensif présente:
  - Objectif d'A1C plus bas (< 6% vs. 7 - 7.9%)
  - Plus de visites (q 1-2 mo + au moins 1 appel vs. q 4 mo)
  - A1C lors des visites à la clinique
  - Utilisation plus fréquente des combinaisons de médicaments
  - Utilisation plus fréquente de l'insuline

# Caractéristiques de base

	Intensif (N = 5128)	Standard (N = 5123)
Âge	62.2	62.2
Femme	38.7	38.4
Durée du diabète	10	10
Évènement CV présent	35.6	34.8
Blancs/Noirs	64.4/19.7	64.5/18.9
Fumeurs	14.3	13.7
IMC	32.2	32.2
PAS/PAD	136.2/74.8	136.5/75.0
Moyenne/médiane A1C	8.3 / 8.1	8.3 / 8.1
Glycémie à jeun	9.7	9.7
LDL / HDL	2.71/1.21	2.71/1.21

# Médications de base

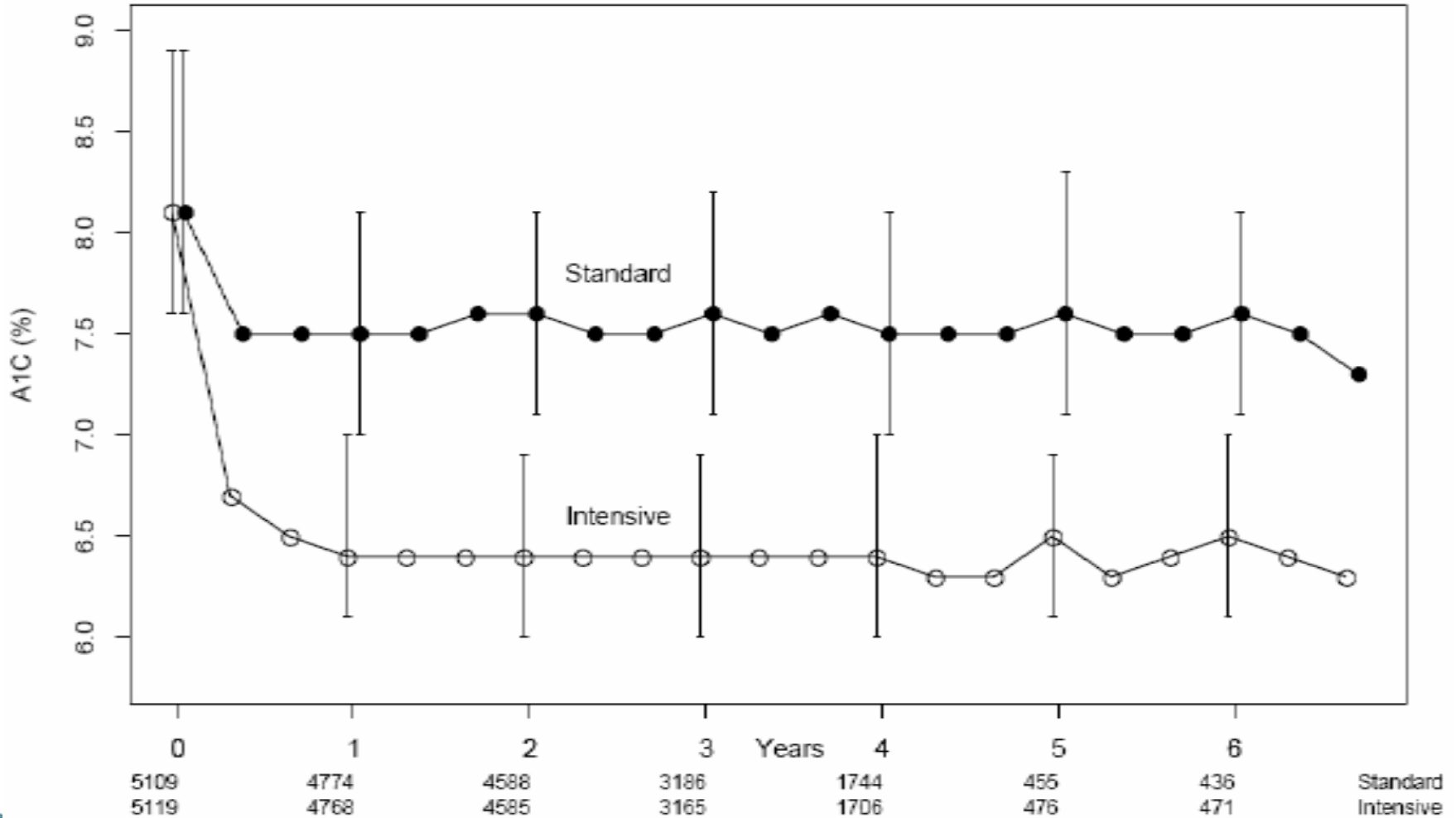
	<b>Intensif (N = 5128)</b>	<b>Standard (N = 5123)</b>
Insuline (%)	34.1	35.7
Metformine (%)	59.7	60.0
Sulfonylurée (%)	50.8	49.4
TZD (%)	19.5	19.2
Anti-HTA (%)	84.9	86.0
ACE-I (%)	53.0	53.0
Aspirine (%)	54.8	54.1
Beta Bloc (%)	28.7	29.9
Thiazide (%)	26.5	26.4
Statine (%)	61.7	62.4

# Médications utilisées durant l'étude

	<b>Intensif (N = 5128)</b>	<b>Standard (N = 5123)</b>
Insuline (%)*	77	55
Bolus d'insuline (%)	55	35
Metformine (%)	95	87
Sécrétagogue (%)	87	74
Thiazolidinedione%	92	58
Rosiglitazone (%)	91	58
Acarbose (%)	23	5
Exenatide/Sitagliptin (%)	18	5
Exenatide (%)	12	4

\* % des participants

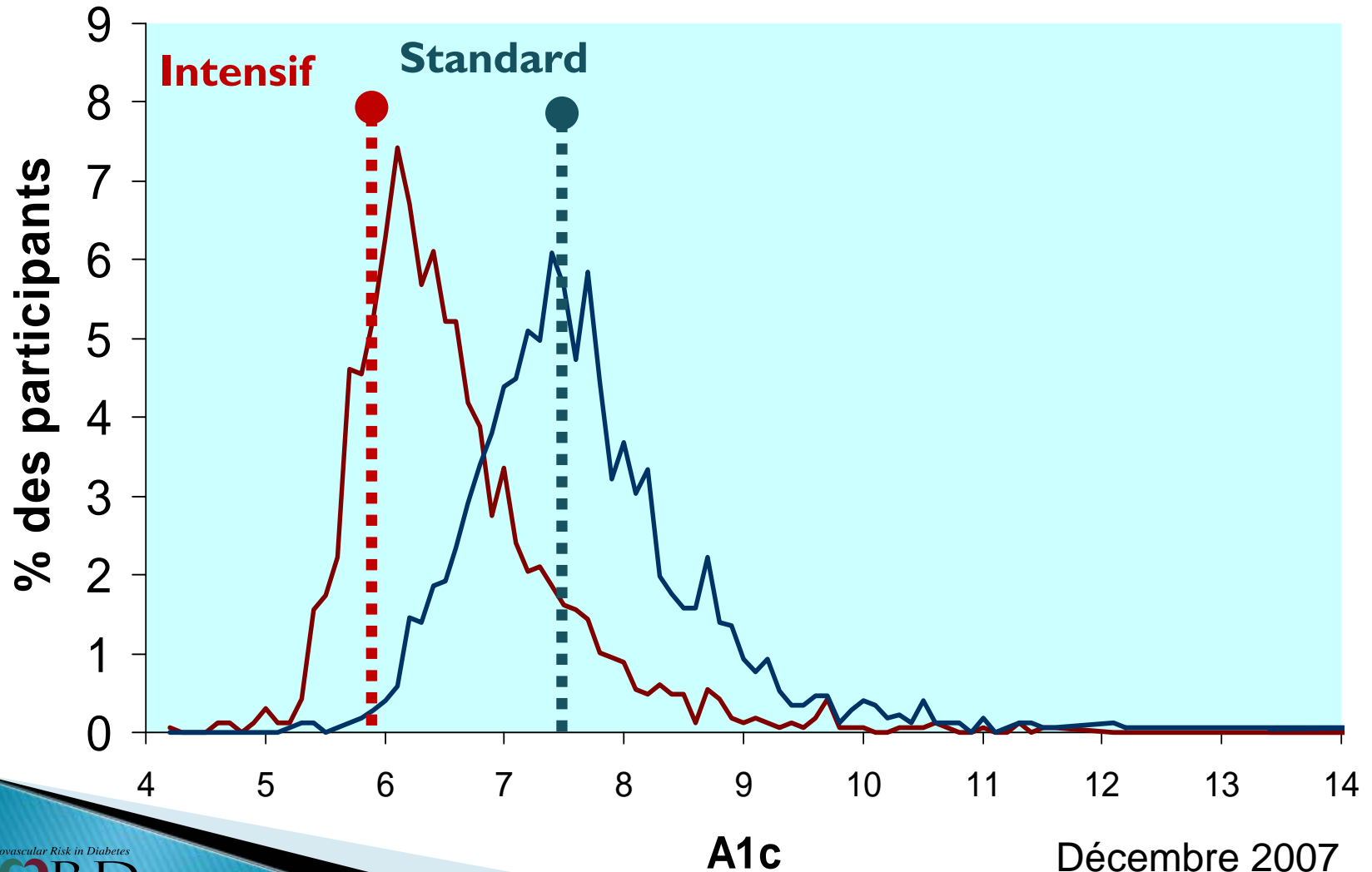
# Évolution de la médiane de l'A1C



La différence moyenne durant l'étude était de 1.1%



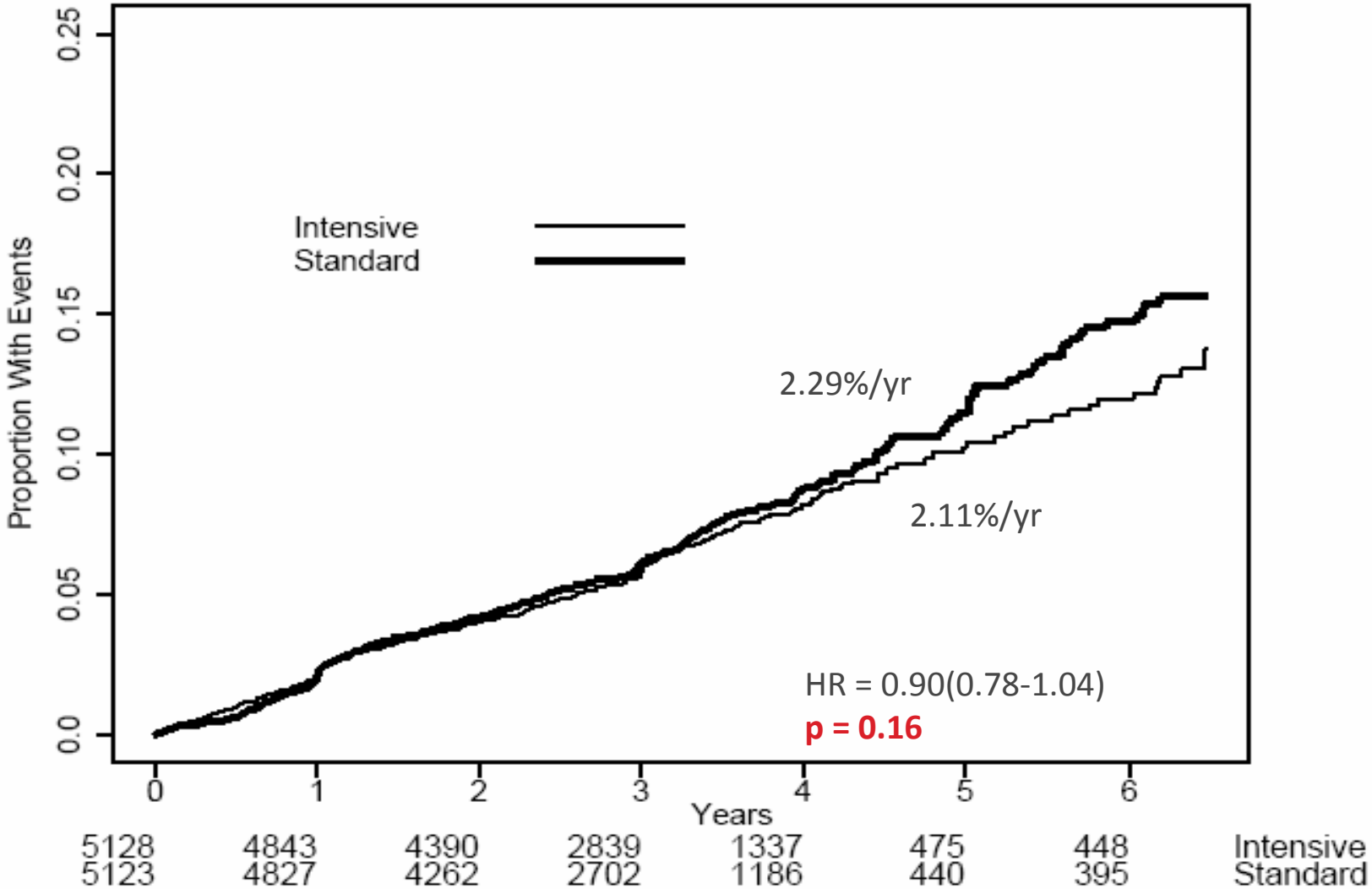
# HISTOGRAMME DE L'A1c À 48 MOIS



# Primary & Secondary Outcomes

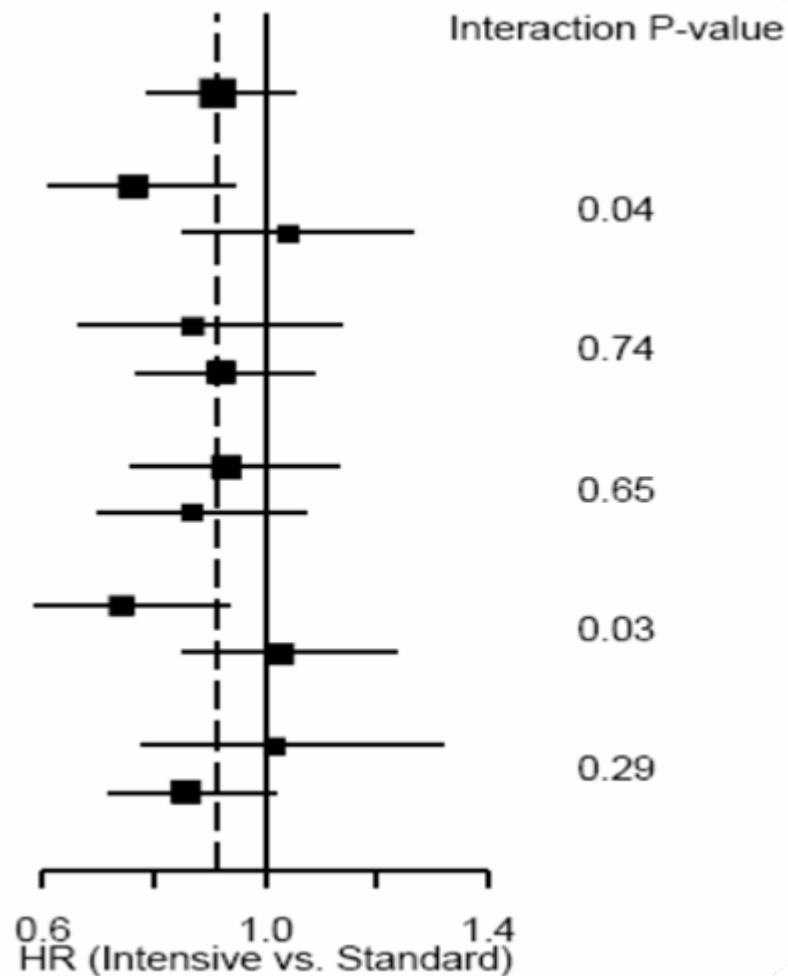
	<b>Intensif N (%)</b>	<b>Standard N (%)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
Primaire	352 (6.86)	371 (7.23)	0.90 (0.78-1.04)	0.16
Secondaires				
Mortalité	257 (5.01)	203 (3.96)	1.22 (1.01-1.46)	0.04
IM Nonfatal	186 (3.63)	235 (4.59)	0.76 (0.62-0.92)	0.004
AVC Nonfatal	67 (1.31)	61 (1.19)	1.06 (0.75-1.50)	0.74
Décès MCV	135 (2.63)	94 (1.83)	1.35 (1.04-1.76)	0.02
Insuffisance cardiaque	152 (2.96)	124 (2.42)	1.18 (0.93-1.49)	0.17

# Critère d'évaluation principal

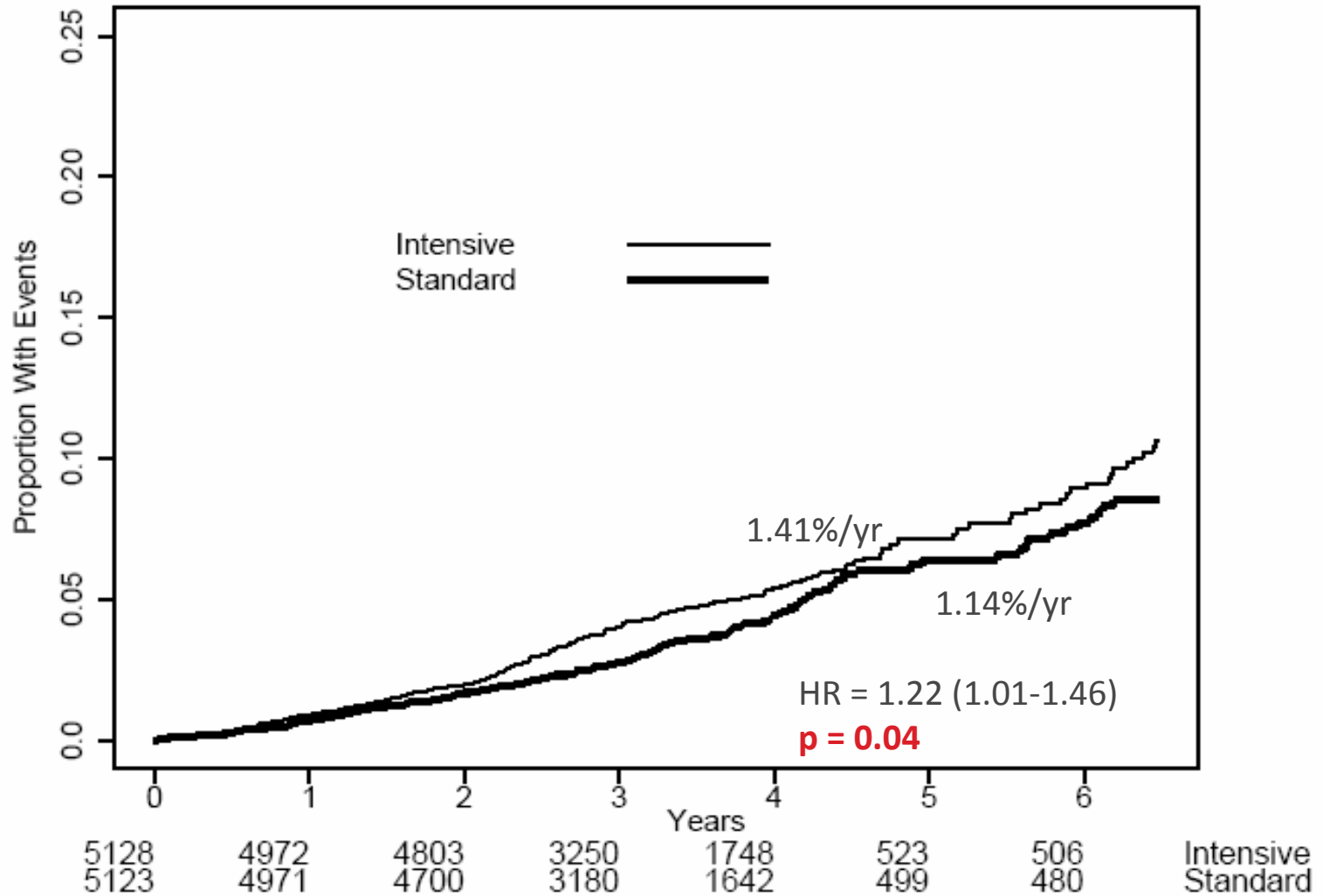


# Hazard Ratios for Primary Outcome by Subgroup

Protocol Defined Subgroups	N	Events
Overall	10251	723
Primary Prevention	6643	330
Secondary Prevention	3608	393
Women	3952	212
Men	6299	511
Baseline Age <65	6779	383
Baseline Age ≥65	3472	340
Baseline A1C ≤8.0	4868	284
Baseline A1C >8.0	5360	438
Non-White	3647	222
White	6604	501



# Mortalité de toutes causes



# Critères d'évaluation:

	<b>Intensif N (%)</b>	<b>Standard N (%)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
Primaire	352 (6.86)	371 (7.23)	0.90 (0.78-1.04)	0.16
Secondaires				
Mortalité	257 (5.01)	203 (3.96)	1.22 (1.01-1.46)	0.04
IM non fatal	186 (3.63)	235 (4.59)	0.76 (0.62-0.92)	0.004
AVC non fatal	67 (1.31)	61 (1.19)	1.06 (0.75-1.50)	0.74
Décès MCV	135 (2.63)	94 (1.83)	1.35 (1.04-1.76)	0.02
Insuffisance cardiaque	152 (2.96)	124 (2.42)	1.18 (0.93-1.49)	0.17

# Décès

	<b>Intensif N (%)</b>	<b>Standard N (%)</b>
Maladies Cardio-Vasculaires	86 (1.7)	67 (1.3)
IM	19 (0.4)	13 (0.3)
Insuffisance cardiaque	23 (0.5)	16 (0.3)
Intervention Cardio-Vasc	10 (0.2)	3 (0.1)
Arrhythmie	4 (0.1)	10 (0.2)
Intervention Non-CV	1 (0.02)	3 (0.1)
AVC	9 (0.2)	11 (0.2)
Autres maladies cardio-vasc	8 (0.2)	10 (0.2)

# Décès

	<b>Intensive N (%)</b>	<b>Standard N (%)</b>
Cancers	65 (1.3)	63 (1.2)
Autres (sans cancer ou MCV)	50 (1.0)	35 (0.7)
Respiratoire (sans pneumonie)	12	1
Infectieuse	19	17
Accident/Trauma	8	9
Insuffisance rénale	2	1
Maladie du foie	5	0
Système neurologique	1	3
Autre	3	4
Causes inconnues	7 (0.1)	11 (0.2)

# DÉCÈS

- ▶ Les analyses préliminaires à posteriori des variables suivantes ne peuvent expliquer l'augmentation des décès notée dans le groupe intensif.
  - Épisodes d'hypoglycémie sévères.
  - Le changement pondéral.
  - Les différents médicaments utilisés incluant la rosiglitazone.

Calles-Escondon J. et al, Diabetes Care 33:4, avril 2010

# DÉCÈS

Les analyses à posteriori sur la mortalité:

- ▶ Histoire de neuropathie.  $p=0.0008$
- ▶ A1C > 8.5 %.  $p=0.04$
- ▶ Usage de l'aspirine.  $p=0.03$

Calles-Escondon J. et al, Diabetes Care 33:4, avril 2010

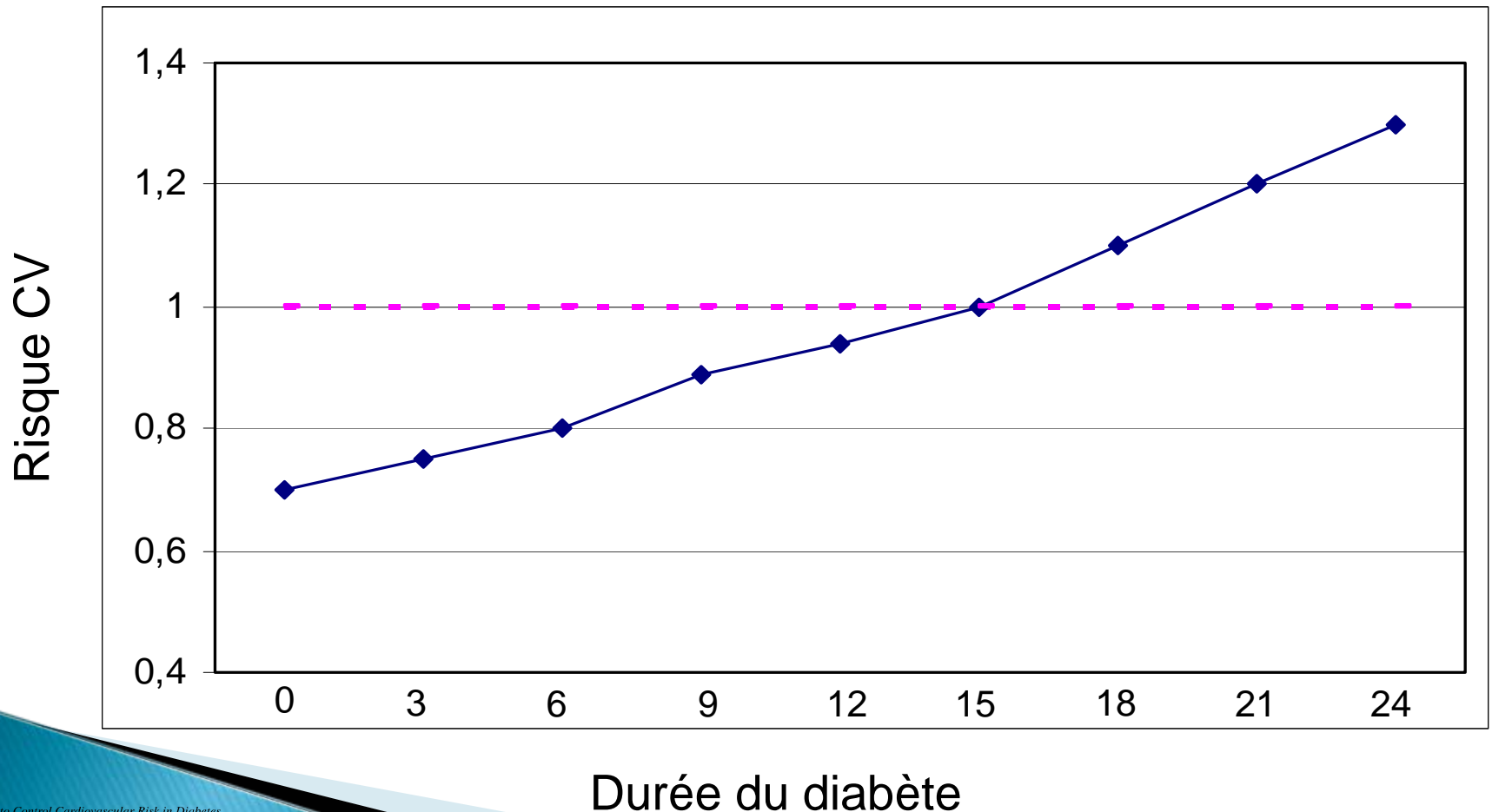
# Événement indésirables

	<b>Intensive N (%)</b>	<b>Standard N (%)</b>	<b>P</b>
<b>Insuffisance cardiaque</b>	152 (3.0)	124 (2.4)	0.10
<b>Accidents véhicule moteur</b>	9 (0.2)	14 (0.3)	0.31
<b>Évènements indésirables sérieux non-hypoglycémiques</b>	113 (2.2)	82 (1.6)	0.03
<b>Rétention liquidienne</b>	3541 (70.1)	3378 (66.8)	<0.001
<b>Hypoglycémies avec assistance</b>	830(16.2)	261(5.1)	<0.001
<b>Gain de poids &gt; 10 Kg</b>	1399(27.8)	713(14.1)	<0.001
<b>ALT &gt; 3 X Normal</b>	51 (1.0)	77 (1.5)	0.02

# Conclusions

- ▶ Chez ces personnes diabétiques de type 2 à haut risque de maladie cardiovasculaire, avec une valeur de l'A1C de 7.5% ou plus, une stratégie thérapeutique visant une valeur de l'A1C < 6% vs. 7.0-7.9% augmente la mortalité après 3.5 ans de 22 %.
- ▶ Il n'y a pas d'effet significatif du traitement intensif sur le critère d'évaluation primaire à ce moment de l'étude.

# Relations entre la durée du diabète et le risque d'événement CV en thérapie intensive de la glycémie ( $p < 0,0001$ ). VADT



# Arrêt du groupe intensif de la glycémie

- ▶ Un comité de sécurité (DSMG) de 10 membres revisent les résultats de l'étude chaque 6 mois.
- ▶ Vérifient l'objectif primaire, le taux de mortalité et d'autres variables dans le but d'assurer la sécurité des participants.
- ▶ Ils ont recommandé de cesser l'intervention glycémique intensive le 8 janvier 2008, après avoir revisé une tendance plus élevée de la mortalité depuis quelques mois; cette recommandation a été acceptée par le NHLBI
- ▶ Les participants d'ACCORD ont été informés le 5 février et transférés dans le groupe d'intervention standard.

# Question de la partie hypertension.

- Chez les personnes diabétiques d'âge moyen/élevé à haut risque d'évènement CV, est-ce qu'une stratégie thérapeutique visant une pression artérielle systolique (PAS) <120 mmHg réduit le taux des évènements CV de façon plus marquée qu'une stratégie visant une une PAS <140 mmHg ?

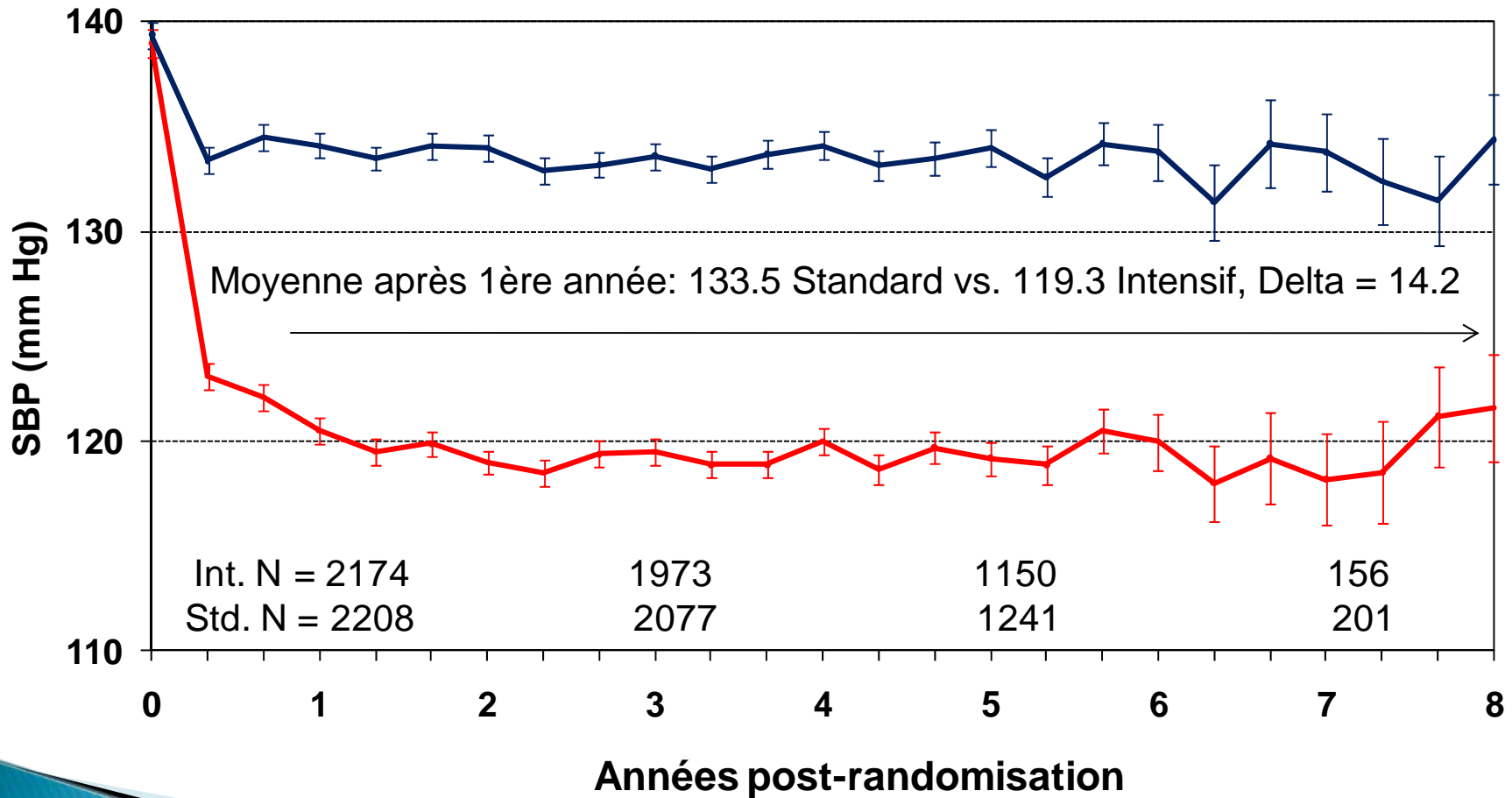
# Éligibilité du groupe PA

- Critères généraux d'ACCORD
- Pression artérielle systolique
  - 130 à 160 mm Hg (si sur 0-3 Rx)
  - 161 à 170 mm Hg (si sur 0-2 Rx)
  - 171 à 180 mm Hg (si sur 0-1 Rx)
- Protéinurie < 1.0 gm/die
- Créatinémie  $\leq 1.5$  mg/dl (133  $\mu$ M/L)

# Pression systoliques (moyenne $\pm$ 95% CI)

Moyenne # Rxs

Intensif:	3.2	3.4	3.5	3.4
Standard:	1.9	2.1	2.2	2.3



Int. N = 2174	1973	1150	156
Std. N = 2208	2077	1241	201

— Intensif — Standard

# Effets indésirables

	Intensive N (%)	Standard N (%)	P
Sérieux	77 (3.3)	30 (1.3)	<0.0001
Hypotension	17 (0.7)	1 (0.04)	<0.0001
Syncope	12 (0.5)	5 (0.2)	0.10
Bradycardie or Arythmie	12 (0.5)	3 (0.1)	0.02
Hyperkaliémie	9 (0.4)	1 (0.04)	0.01
Insuffisance rénale	5 (0.2)	1 (0.04)	0.12
TFGe $\leq$ 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	99 (4.2)	52 (2.2)	<0.001
Dialyse or ESRD	59 (2.5)	58 (2.4)	0.93
Orthostatisme	217 (44)	188 (40)	0.36

# Paramètres cliniques à la fin de l'étude

	<u>Intensif</u>	<u>Standard</u>	<u>P</u>
Potassium (moyenne mg/dl)	4.3	4.4	0.17
Créatinine (moyenne mg/dl)	1.1	1.0	<0.0001
TFG estimé (moyenne mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	74.8	80.6	<0.0001
Alb/Cr urinaire (médiane mg/g)	12.6	14.9	<0.0001
Macroalbuminuria (%)	6.6	8.7	0.009

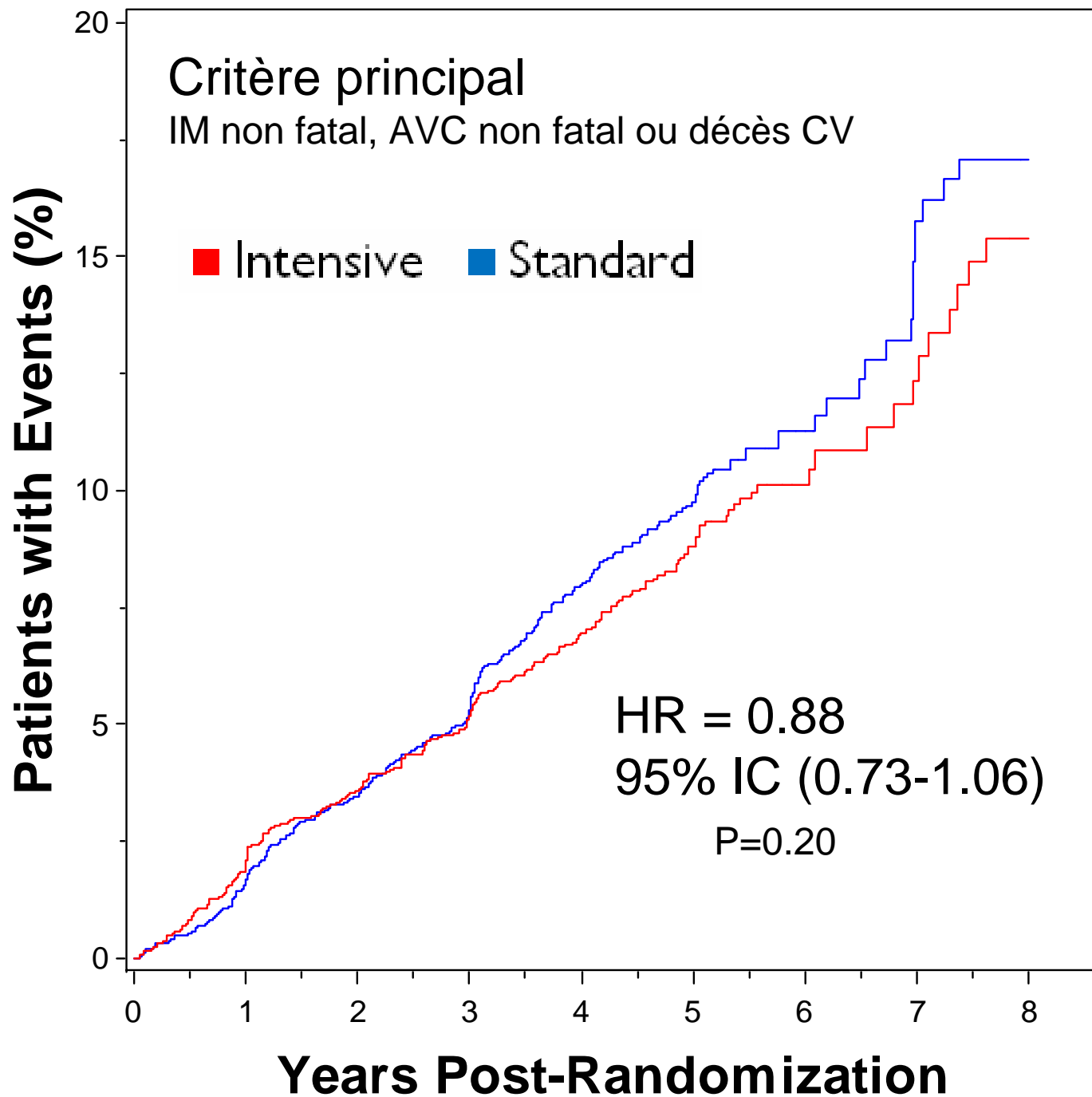
# Critères d'évaluation:

	Intensif (%/yr)	Standard (%/yr)	HR (95% CI)	P
Primaire	208 (1.87)	237 (2.09)	0.88 (0.73-1.06)	0.20
Mortalité totale	150 (1.28)	144 (1.19)	1.07 (0.85-1.35)	0.55
Décès CV	60 (0.52)	58 (0.49)	1.06 (0.74-1.52)	0.74
IM non fatal	126 (1.13)	146 (1.28)	0.87 (0.68-1.10)	0.25
AVC non fatal	34 (0.30)	55 (0.47)	0.63 (0.41-0.96)	0.03
AVC totaux	36 (0.32)	62 (0.53)	0.59 (0.39-0.89)	0.01

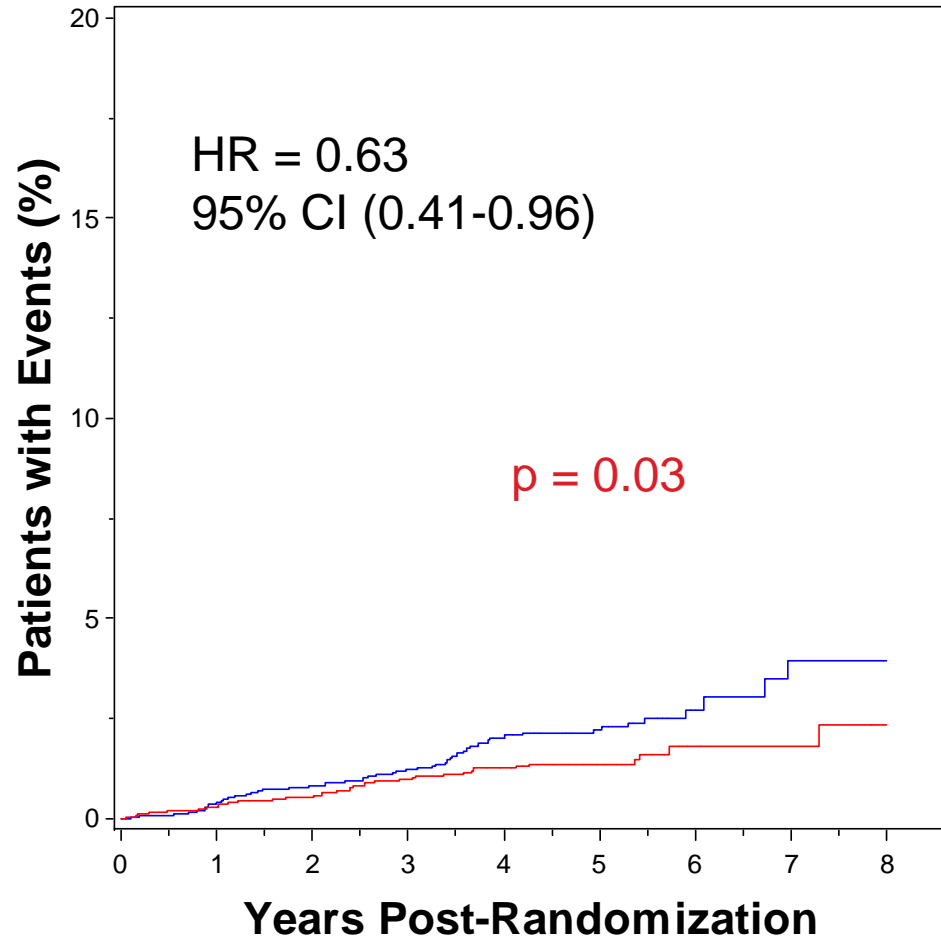
*Insuffisance cardiaque fatale/Non fatale (HR=0.94, p=0.67),*

*combinaison évènements coronariens fatals, IM non fatal et angine instable (HR=0.94, p=0.50)*

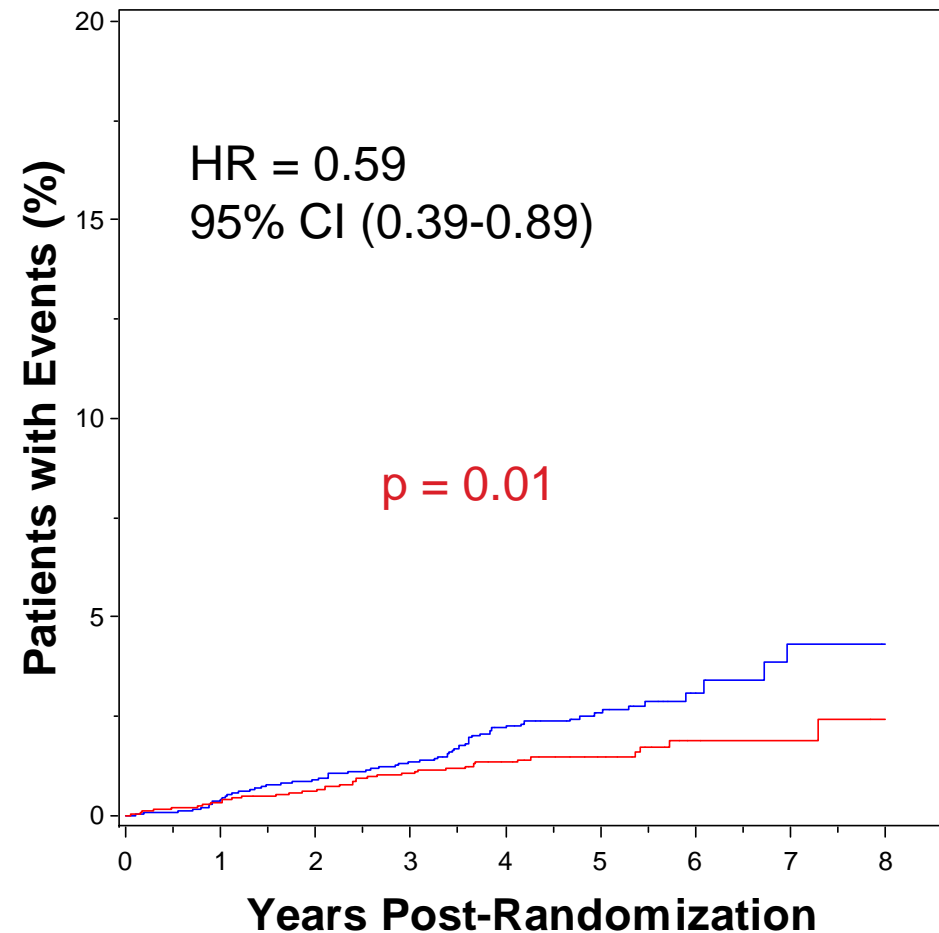
*Combinaison critère d'évaluation primaire, revascularisation et angine instable (HR=0.95, p=0.40)*



## AVC non fatal



## AVC totaux



■ Intensive ■ Standard

# Résultats sur les AVC:

- ▶ Le contrôle intensif de la pression artérielle réduit le taux de deux critères secondaires:
  - AVC totaux ( $p=0.01$ )
  - AVC non fatal ( $p=0.03$ ).
- ▶ Assumant que cette observation est vraie, le nombre nécessaire de patient à traités (NNT) pour prévenir un AVC sur 5 ans serait de 89.

# Conclusions

- ▶ Les résultats nous apportent aucune évidence que le contrôle intensif de la pression artérielle systolique réduit le taux des évènements cardiovasculaires combinés chez de tels patients.

# Question de la partie lipides

- Chez les personnes diabétiques d'âge moyen/élevé à haut risque d'évènement CV, est-ce qu'une thérapie combinée d'une statine et d'un fibrates réduit le taux des évènements CV de façon plus marquée qu'une thérapie utilisant une statine seule en monothérapie ?

# Éligibilité du groupe lipide

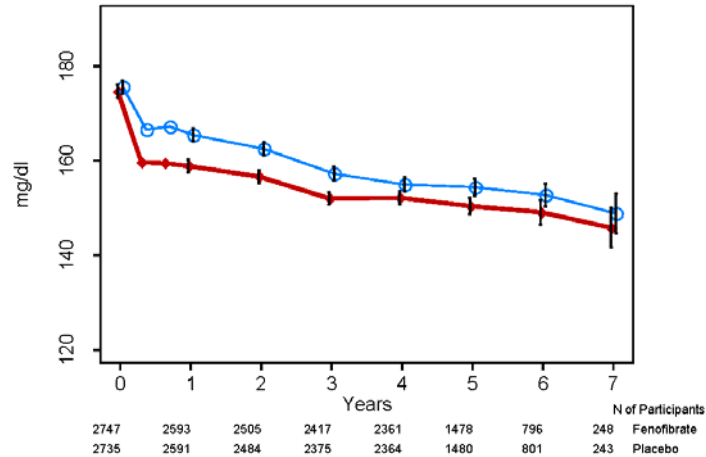
- Critères généraux d'ACCORD
- Lipides
  - $1.55 \leq \text{LDL-C} \leq 4.65$  mmol/l (60-180 mg/dl)
  - HDL-C < 1.42 mmol/l pour les femmes et noirs; (55 mg/dl)  
HDL-C < 1.29 mmol/l pour les autres (50 mg/dl)
  - Triglycérides < 7.5 mmol/l si non traité; (750 mg/dl)  
< 4.0 mmol/l pour les autres (400 mg/dl)
- Aucune contre-indication à l'usage du fénofibrate et de la simvastatine

# Protocole ACCORD Lipide

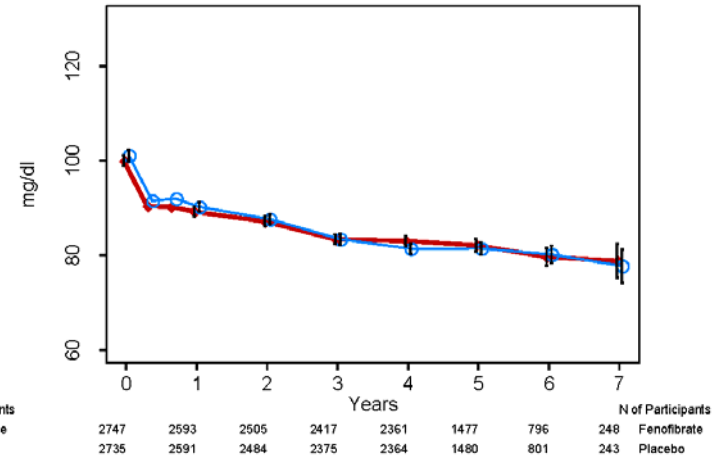
- ▶ Tous les participants recevait 20 à 40 mg de simvastatine selon les critères des lignes directrices.
- ▶ Randomisation à double-insu: 54 ou 160 mg/die
  - Selon le taux de filtration glomérulaire
- ▶ Seule étude à l'aveugle dans ACCORD
- ▶ Observation de 4 à 8 ans (moyenne de 4.7 ans)

# Lipides plasmatiques durant l'étude

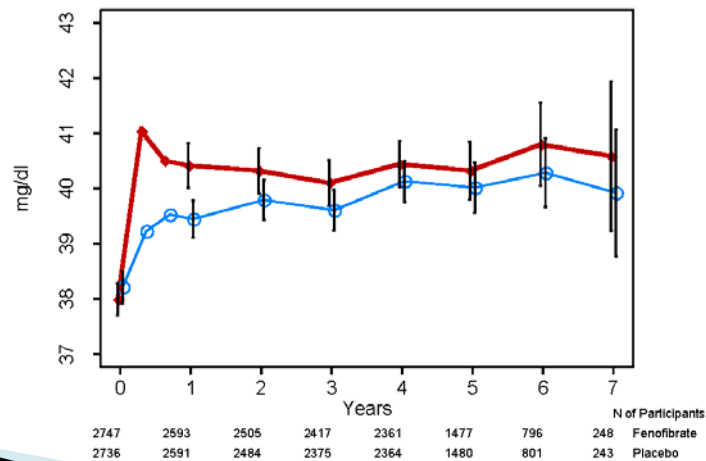
(A) Mean Total Cholesterol



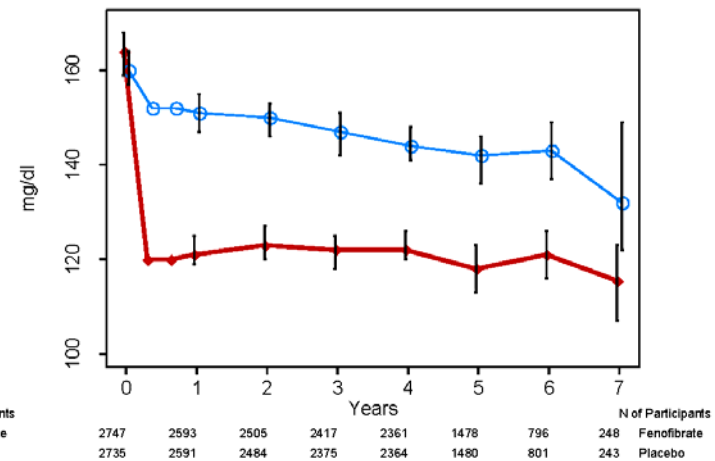
(B) Mean LDL-C



(C) Mean HDL-C



(D) Median Triglycerides



# Mesures de laboratoire durant le suivi

<u>Laboratory Measures (no. (%))</u>	<u>Fénofibrate (N=2765)</u>	<u>Placebo (N=2753)</u>	<u>P value</u>
ALT = > 3X VSN	52 (1.9%)	40 (1.5%)	0.21
ALT = > 5X VSN	16 (0.6%)	6 (0.2%)	0.03
CK = > 5X VSN	51 (1.9%)	59 (2.2%)	0.43
CK = > 10X VSN	10 (0.4%)	9 (0.3%)	0.83
Élévation de la créatinine			
Femme = > 115 umol/l	235 (27.9%)	157 (18.7%)	<0.001
Homme = > 132 umol/l	698 (36.7%)	350 (18.5%)	<0.001
Post-randomization incidence of microalbuminuria ( $\geq 30$ to < 300 mg/g*)	1050 (38.2%)	1137 (41.6%)	0.01
Post-randomization incidence of macroalbuminuria ( $\geq 300$ mg/g*)	289 (10.5%)	337 (12.3%)	0.03

# Critère d'évaluation primaire

Critère primaire:

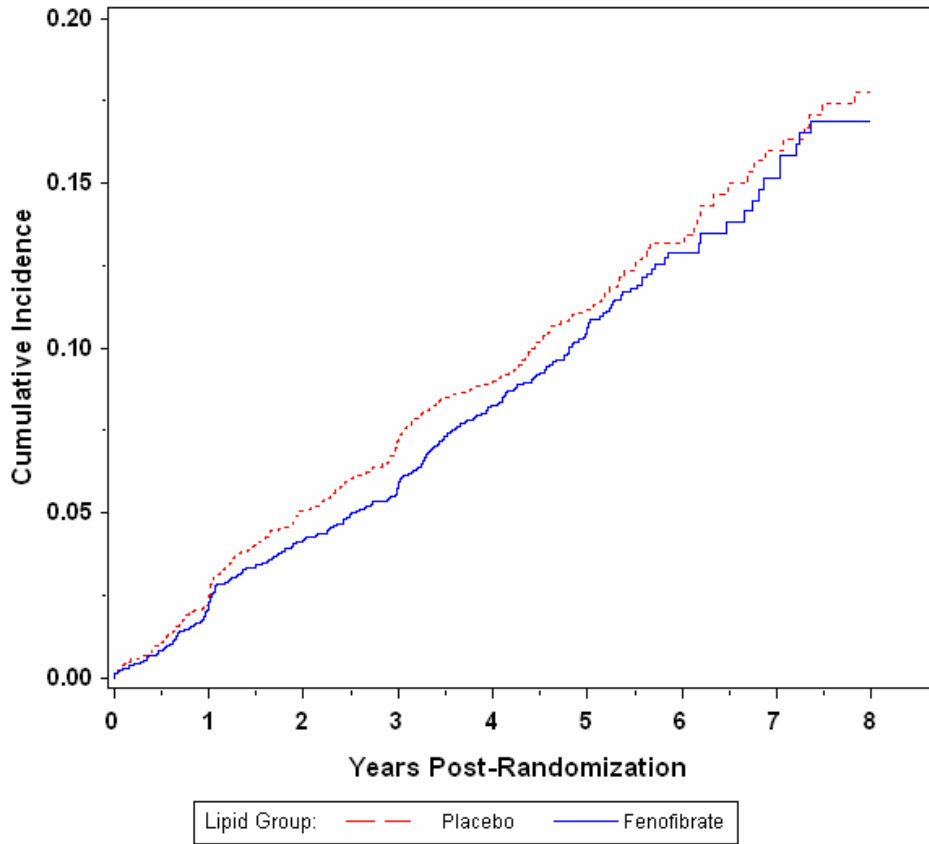
Évènements CV fatal  
et non fatal majeur

	Fenofibrate (N=2765)		Placebo (N=2753)		HR (95% CI)	P Value
	N of Events	Rate (%/yr)	N of Events	Rate (%/yr)		
Évènements CV fatal et non fatal majeur	<b>291</b>	<b>2.24</b>	<b>310</b>	<b>2.41</b>	<b>0.92</b> <b>(0.79 - 1.08)</b>	<b>0.32</b>

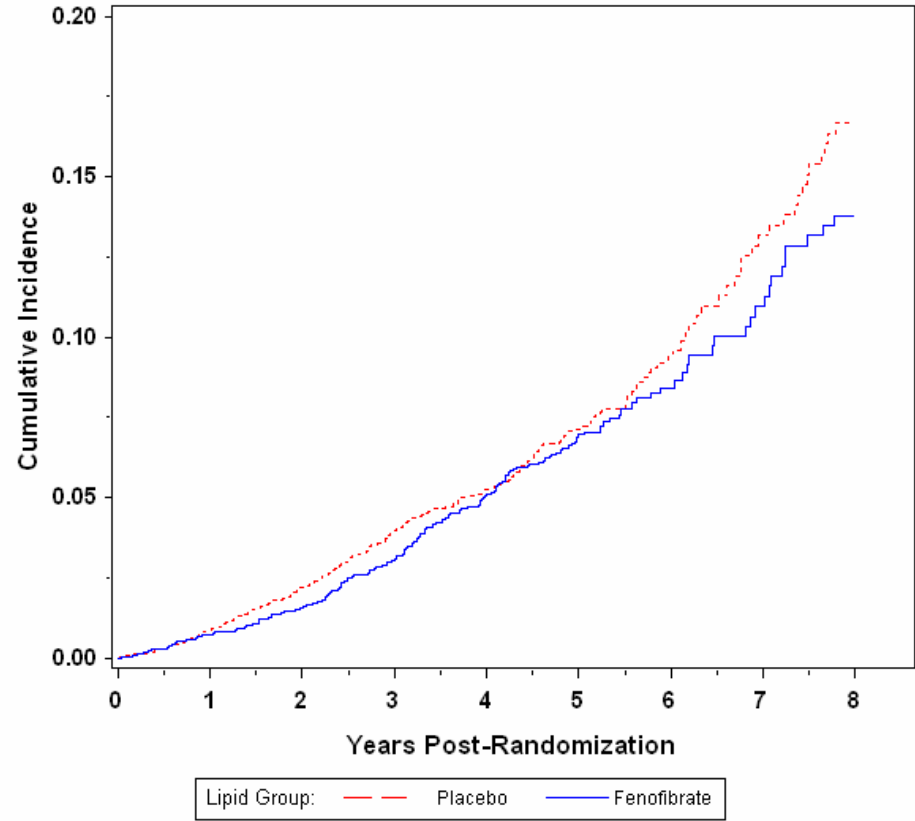
# Critères d'évaluation secondaires

	Fenofibrate (N=2765)		Placebo (N=2753)		<u>HR (95% CI)</u>	<u>P Value</u>
	<u>N of Events</u>	<u>Rate (%/yr)</u>	<u>N of Events</u>	<u>Rate (%/yr)</u>		
<b><u>Outcome</u></b>						
Primary + Revasc + hospitalized CHF	641	5.35	667	5.64	0.94 (0.85-1.05)	0.30
Major Coronary Event	332	2.58	353	2.79	0.92 (0.79-1.07)	0.26
Nonfatal MI	173	1.32	186	1.44	0.91 (0.74 - 1.12)	0.39
Total Stroke	51	0.38	48	0.36	1.05 (0.71 - 1.56)	0.80
Nonfatal Stroke	47	0.35	40	0.30	1.17 (0.76 - 1.78)	0.48
Total Mortality	203	1.47	221	1.61	0.91 (0.75 - 1.10)	0.33
Cardiovascular Death	99	0.72	114	0.83	0.86 (0.66 - 1.12)	0.26
Fatal/Nonfatal CHF	120	0.90	143	1.09	0.82 (0.65 - 1.05)	0.10

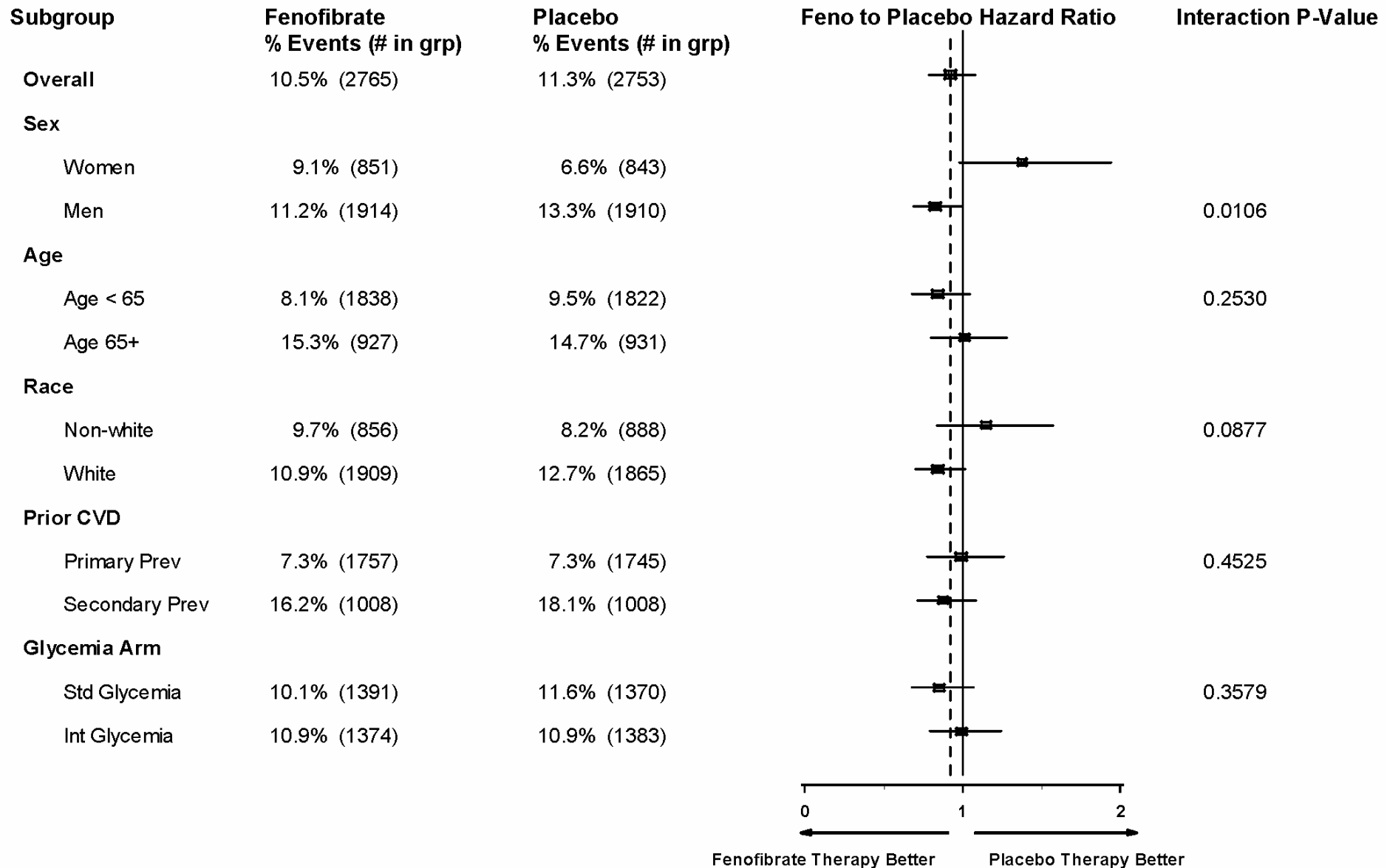
Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Incidence  
Lipid Trial - Primary Outcome



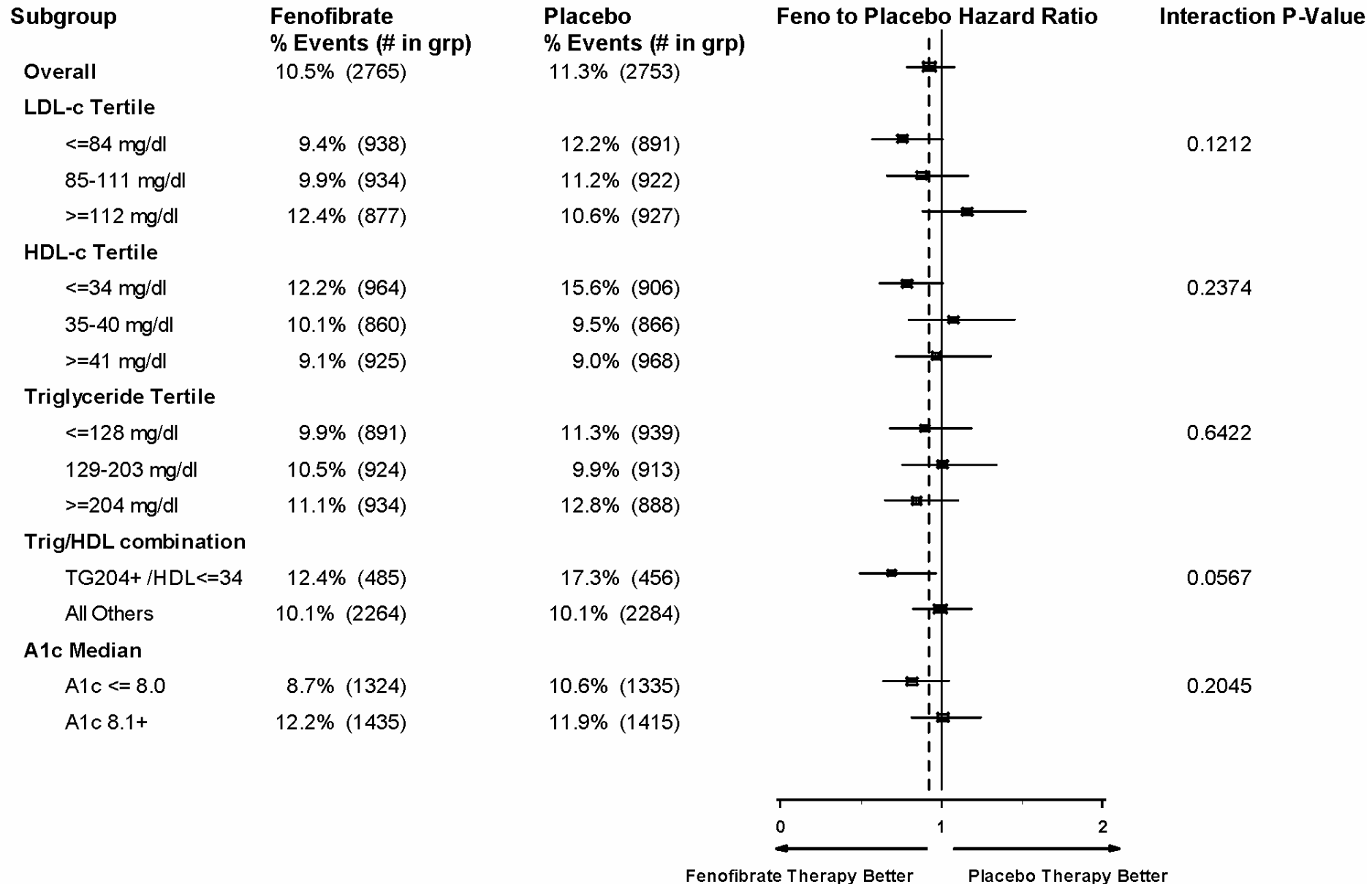
Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Incidence  
Lipid Trial - Total Mortality



# Critère d'évaluation primaire selon les groupes et sous-groupes au départ



# Critère d'évaluation primaire selon les groupes et sous-groupes au départ



# Conclusion (1)

- **L'étude ACCORD Lipide ne supporte pas l'usage combiné du fénofibrate et de la simvastatine, comparé à la simvastatin seule, dans le but de réduire les évènement CV chez la majorité des patients diabétiques de type 2 porteur d'un haut risque CV.**

## Conclusion (2)

- **Des analyses sur des sous-groupes suggèrent une hétérogénéité dans la réponse au traitement combiné en particulier selon le sexe ou en présence d'une dyslipidémie athérogène (HDL-TG).**
- **Ces observations demandent des études ultérieures.**

# Population diabétique à haut risque cardiovasculaire d'âge moyen/avancé

- ▶ Contrôle du diabète selon les lignes directrices: A1c de 7%.
- ▶ Contrôle de la PA selon les ligne directrices: 130/80 mmHg.
- ▶ Utilisation possible d'un fibrates en plus d'une statine chez les hommes porteurs d'une dyslipidémie athérogène (HDL/TG).
- ▶ Un contrôle intensif des facteurs de risques de la maladie CV pourrait être plus profitable au stade précoce du diabète. (VADT)

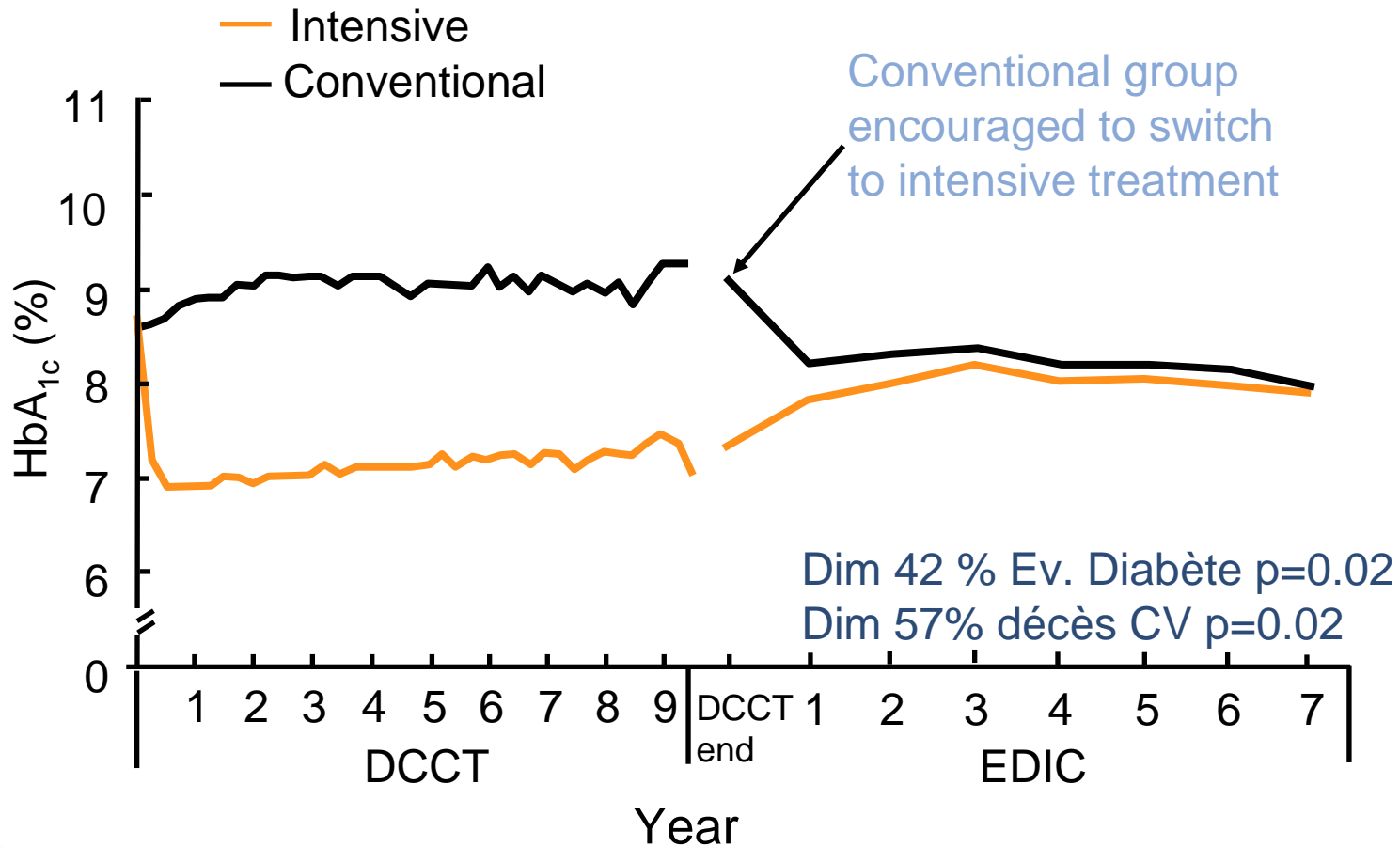
# ÉTUDES À LONG TERME:

**1- DCCT-EDIC**

**2- UKPDS 10 ANS APRÈS**

**3- ACCORDEON**

# DCCT: intensive therapy significantly reduces and maintains HbA<sub>1c</sub>



Adapted from: N Engl J Med 1993;329:977–86, EDIC: JAMA 2002;287:2563–9

# UKPDS 10 ANS APRÈS:

- 1- Dim 9% Évè. liés au diabète.  $p=0.04$
- 2- Dim 24 % Compl. Microvasculaires  $p=0.001$
- 3- Dim 15% Infarctus du myocarde  $p=0.02$
- 4- Dim 13 % Décès CV  $p=0.07$

MERCI À TOUS.

