

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)

J.L. CORHAY (1), R. LOUIS (2)

RÉSUMÉ : L'étude UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) est une étude internationale, multicentrique, d'une durée de 4 ans, contrôlée par placebo, en double aveugle et randomisée, spécifiquement conçue pour étudier l'effet du tiotropium (Spiriva®), sur le ralentissement du déclin annuel du VEMS dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). D'autres points secondaires d'évaluation ont aussi été étudiés : l'effet du tiotropium sur la fonction respiratoire, la qualité de vie, le taux d'exacerbations et d'hospitalisations, ainsi que sur la mortalité. 5.993 patients ont été inclus. Les principaux résultats de cette étude ambitieuse sont brièvement rapportés dans cet article. Si le tiotropium n'a pas démontré d'effet sur le déclin annuel du VEMS (pré- et post-bronchodilatation), il s'est par contre avéré plus efficace dans la réduction du taux d'exacerbations, dans l'amélioration de la qualité de vie et de la fonction respiratoire pré- et post-bronchodilatation. Au cours de la période de traitement de quatre ans, l'étude a montré une réduction de la morbidité respiratoire et cardiaque dans le groupe tiotropium. **MOTS-CLÉS :** Anticholinergiques à longue durée d'action - BPCO - Exacerbation - Fonction respiratoire - Qualité de vie

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est définie comme une maladie que l'on peut prévenir et traiter et qui est associée à quelques effets systémiques significatifs qui contribuent à la sévérité chez certains patients. Sa composante pulmonaire est caractérisée par une limitation des débits aériens qui n'est pas totalement réversible. Cette obstruction, généralement progressive, est associée à une réaction inflammatoire pathologique, suite à l'inhalation de particules et de gaz toxiques (1). Elle progresse par poussées et peut finalement conduire au décès, le plus souvent après une longue période émaillée de nombreuses exacerbations et hospitalisations. Une des caractéristiques importantes de la BPCO (Fig. 1) est la décroissance accélérée annuelle du volume expiratoire maximum à une seconde (VEMS) mesuré par spirométrie. Seul, l'arrêt du tabac a montré, à ce jour, un effet favorable sur cette décroissance (2, 3). Rappelons que après 25 ans, le déclin normal du VEMS est de 20-30 ml par an chez les patients BPCO qui continuent de fumer, le déclin est de 40-100 ml par an (2). Dans la BPCO, une corrélation existe entre le VEMS et la mortalité, le taux d'exacerbation et la qualité

THE UPLIFT STUDY

SUMMARY : The UPLIFT study (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) was a double-blind, randomised, international, multicentric, placebo-controlled clinical trial, investigating with tiotropium (Spiriva®) the change in the annual rate of decline in FEV1 in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Secondary end points included COPD exacerbation rate with or without hospitalisation, lung function, quality of life and mortality. 5.993 patients were randomized. In this article, we briefly describe the most important results of the study. While tiotropium did not alter the annual rate of decline in FEV1 (pre and postbronchodilatation), it improved lung function and quality of life, and reduced exacerbations and hospitalisations by comparison with control for up to 4 years. Tiotropium also reduced respiratory and cardiac morbidity.

KEYWORDS : COPD - Exacerbation - Long acting anticholinergics - Lung function - Quality of life

de vie. A ce jour, aucune étude prospective n'a démontré un impact significatif d'un traitement pharmacologique sur la décroissance du VEMS dans la BPCO. Ainsi en est-il de l'ipratropium (3), des stéroïdes inhalés (4-6) et de la N-acétylcystéine (7).

Le tiotropium (Spiriva®, produit et vendu par les firmes Boehringer Ingelheim GmbH et Pfizer Inc) est un anticholinergique à longue durée d'action, à inhaler une seule fois par jour. Il agit via un antagonisme prolongé des récepteurs muscariniques M1 se trouvant dans les ganglions parasympathiques (transmission cholinergique) et M3 situés sur les muscles lisses des voies respiratoires, tout en préservant la fonction inhibitrice des récepteurs M2 situés sur les extrémités des fibres nerveuses post-ganglionnaires (inhibition de la sécrétion d'acétylcholine), produisant par là une bronchodilatation d'au moins 24 h. De nombreuses études cliniques randomisées ont montré son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de fond de patients atteints de BPCO modérée à très sévère (stades 2-4 du GOLD). Le tiotropium améliore ainsi le VEMS, la dyspnée, la qualité de vie et l'endurance à l'effort, et réduit l'hyperinflation et la fréquence des exacerbations chez les patients souffrant de BPCO (8, 9). Une analyse rétrospective (post-hoc analysis) de deux études, réalisées en double aveugle sur une durée de un an, a montré un bénéfice sur le déclin annuel du VEMS pré-bronchodilatation pour le tiotropium (12 ml/an *versus* 58 ml/an pour le placebo) (10). Ce travail suggérait donc que le tiotropium pouvait avoir un impact favorable sur le déclin annuel du VEMS dans la BPCO.

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur, Chef du Service de Pneumologie, CHU de Liège.

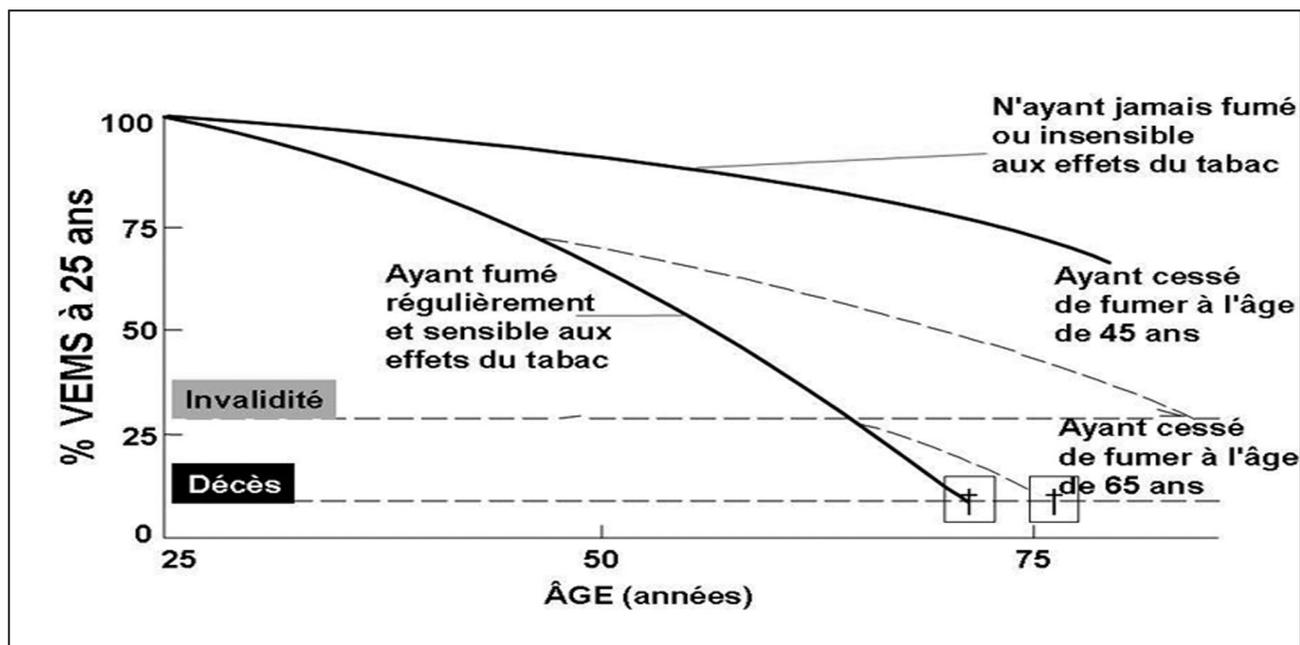


Figure 1. Histoire naturelle de la BPCO : diminution du VEMS en fonction des habitudes tabagiques et de la sensibilité (1).

L'étude UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) a donc été initiée pour étudier de façon prospective l'effet du tiotropium sur la décroissance du VEMS dans la BPCO (11). Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (490 centres), internationale (37 pays, dont la Belgique), randomisée et en double aveugle, conçue pour étudier, comme point d'évaluation primaire, l'effet du tiotropium par rapport au placebo sur le déclin annuel du VEMS (pré- et post-bronchodilatation) sur une période de 4 ans chez des patients souffrant de BPCO modérée à très sévère. Les critères d'évaluation secondaires étaient l'effet du tiotropium sur le déclin annuel de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité vitale lente (CVL), la qualité de vie (Questionnaire respiratoire de Saint-Georges), le taux d'exacerbations et d'hospitalisations pour exacerbations, et enfin sur la mortalité.

Les résultats de cette étude viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* (12).

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE UPLIFT

5.993 patients ont été randomisés.

Les critères d'inclusion pour participer à l'étude UPLIFT étaient :

- patients âgés de plus de 40 ans;
- antécédents cliniques documentés de BPCO;

TABEAU I. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE LA POPULATION BPCO ÉTUDIÉE DANS L'ÉTUDE UPLIFT

| Variable | Groupe Placebo (n=3.006) | Groupe Tiotropium (n=2.986) |
|---|--------------------------|-----------------------------|
| Age - années | 64,5 ± 8,5 | 64,5 ± 8,4 |
| Hommes (%) | 73,9 | 75,4 |
| IMC | 25,9 ± 5,1 | 26,0 ± 5,1 |
| Fumeurs actifs - nombre (%) | 29,9 | 29,3 |
| Paquets-années | 48,4 ± 27,9 | 49,0 ± 28,0 |
| Stades du GOLD (%) | | |
| II | 45 | 46 |
| III | 44 | 44 |
| IV | 9 | 8 |
| Fonction respiratoire de base | | |
| VEMS (L) | 1,09 ± 0,40 | 1,10 ± 0,40 |
| VEMS % valeurs prédites | 39,3 ± 12,3 | 39,5 ± 12,0 |
| Indice de Tiffeneau en % | 42,1 ± 10,5 | 42,4 ± 10,5 |
| Score du questionnaire respiratoire de Saint-Georges* | 46,0 ± 17,2 | 45,7 ± 17,0 |
| CSI (% patients) | 61,9 | 61,6 |
| LABA (% patients) | 60,1 | 60,1 |

Moyennes ± déviations standards.

IMC : indice de masse corporelle (kg/m²)

Indice de Tiffeneau : VEMS/CVF; CSI : corticostéroïdes inhalés;

LABA : β_2 mimétiques à longue durée d'action.

* Le score du questionnaire respiratoire de Saint-Georges est basé sur une échelle de 100 (le score le plus bas indiquant la meilleure qualité de vie, un changement de 4 unités étant considéré comme cliniquement significatif)

TABLEAU II. DÉCLIN ANNUEL DU VEMS DANS L'ÉTUDE UPLIFT

| | Tiotropium | | Contrôle | | Δ Tio-Cont Moyenne | P |
|-------------------------|------------|---------|----------|---------|-----------------------|------|
| | n | Moyenne | n | Moyenne | | |
| Pré-bronchodilatation * | 2.557 | 30 | 2.413 | 30 | 0 | 0,95 |
| Post-bronchodilatation* | 2.554 | 40 | 2.410 | 42 | 2 | 0,20 |

n : nombre de patients
 Δ Tio-Cont: différence entre le déclin annuel du VEMS sous tiotropium et sous contrôle
 * Pour l'analyse : ≥ 3 mesures de spirométrie post-randomisation étaient requises.

- antécédents tabagiques de ≥ 10 paquets-année;
- VEMS post-bronchodilatation initial $\leq 70\%$ des valeurs prédites;
- un rapport VEMS/CVF $\leq 70\%$.

Le protocole de l'étude comportait une période de run-in de 2 semaines, une phase de traitement de 4 ans et une phase de suivi de 30 jours.

- Les patients étaient randomisés en deux groupes (répartis au hasard selon un rapport 1:1). Dans le premier, les patients prenaient du tiotropium en inhalation (18 μg par jour) à l'aide du HandiHaler®. Dans le second, ils recevaient un placebo administré avec le même appareillage.

- Durant l'étude, tous les patients pouvaient recevoir toutes les médications à visée respiratoire, en ce compris des corticostéroïdes inhalés (CSI) et des B2 mimétiques à longue durée d'action (LABA), mais aucun anticholinergique en inhalation. Un programme de sevrage tabagique était proposé à tous les patients avant la randomisation. Les patients étaient ainsi traités conformément aux «recommandations mondialement» reconnues à ce jour (1).

Après randomisation les patients ont été revus à 30 jours, puis suivis tous les 3 mois durant quatre ans. Le VEMS fut mesuré à 1 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 4 ans et à 30 jours après la fin de l'étude.

RÉSULTATS DE L'INTERVENTION DU TIOTROPIUM

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée sont reprises dans le tableau I. La réversibilité du VEMS de $23 \pm 18\%$ pour la population globale était liée au mode inhabituel et optimal de bronchodilatation avec le salbutamol et l'ipratropium (Fig. 2). Cinquante-quatre pour cent des patients avaient à la fois une amélioration du VEMS \geq à 200 ml et \geq à 12% des valeurs basales (13).

On relèvera encore que 46% des patients appartenaient au stade 2 du GOLD.

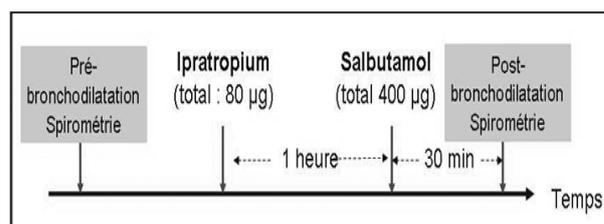


Figure 2. Modalités particulières de la bronchodilatation.

Une plus grande proportion de patients arrêteront prématurément l'étude dans le groupe placebo (à 45 mois : 44,6% contre 36,2%, $p < 0,001$).

CRITÈRES D'ÉVALUATION PRIMAIRE

Le déclin annuel du VEMS a été mesuré à partir du jour 30, ce qui correspond au temps nécessaire pour obtenir un «steady state» dans l'effet bronchodilatateur du tiotropium. Le tiotropium n'a pas démontré d'effet sur le déclin annuel du VEMS (pré- et post-bronchodilatation) (Tableau II). Toutefois, dans l'annexe 6 du même numéro de la revue, les auteurs indiquent que dans le stade 2 du GOLD, la décroissance annuelle du VEMS post-bronchodilatation était significativement diminuée dans le groupe traité par tiotropium (43 ml/an *versus* 49 ml/an, $p=0,02$). Notons encore que le déclin annuel du VEMS était plus important dans le groupe de patients interrompant prématurément l'étude et ce, par rapport au groupe poursuivant l'étude jusqu'à son terme (± 56 ml/an *versus* ± 39 ml/an). Enfin, dans une analyse «post hoc» rapportée dans l'article, il est montré dans le sous-groupe des patients ne recevant ni LABA, ni CSI au départ de l'étude ($n=1554$), une réduction significative du déclin annuel du VEMS dans le groupe tiotropium (40 ± 3 ml *versus* 47 ± 3 ml, $p=0,046$).

CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRE

Le tiotropium s'est avéré significativement plus efficace que le placebo dans l'amélioration de la fonction respiratoire (pré- et post-broncho-

TABLEAU III. COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DU DÉCLIN ANNUEL DU VEMS DES PATIENTS BPCO INCLUS DANS DE LARGES ÉTUDES RÉALISÉES DANS LA BPCO ET DANS L'ÉTUDE UPLIFT.

* TOUTES LES MÉDICATIONS À VISÉE RESPIRATOIRE ÉTAIENT AUTORISÉES DANS LE DÉCOURS DE L'ÉTUDE, À L'EXCEPTION DES ANTICHLINÉRIQUES.
VP : VALEURS PRÉDITES. S: SALMÉTÉROL; F: FLUTICASONE; SFC : SALMÉTÉROL/FLUTICASONE; NAC: N-ACÉTYLCYSTÉINE.

| | Durée de l'étude | % de fumeurs actifs | VEMS de base (% VP) | Agent étudiés en ml/an | Déclin annuel du VEMS | | |
|---------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|---------|----------|
| | | | | | Médication de l'étude | Placebo | Placebo* |
| EUROSCOP (4) | 3 ans | 100% | ~ 79% | Budesonide | 57 | 69 | |
| ISOLDE (5) | 3 ans | 36 - 39% | ~ 50% | Fluticasone | 50 | 59 | |
| LHS II (6) | 3,3 ans | 90% | ~ 68% | Triamcinolone | 44 | 47 | |
| BRONCUS (7) | 3 ans | 41- 51% | ~ 57% | NAC | 54 | 47 | |
| TORCH (15) post hoc analysis | 3 ans | 43% | ~ 48% | S / F / SFC | 42 / 42 / 39 | 55 | |
| UPLIFT* | 3 ans | 30% | ~ 47% | Tiotropium | 37 | | 42 |
| UPLIFT* | 4 ans | 30% | ~ 47% | Tiotropium | 40 | | 42 |

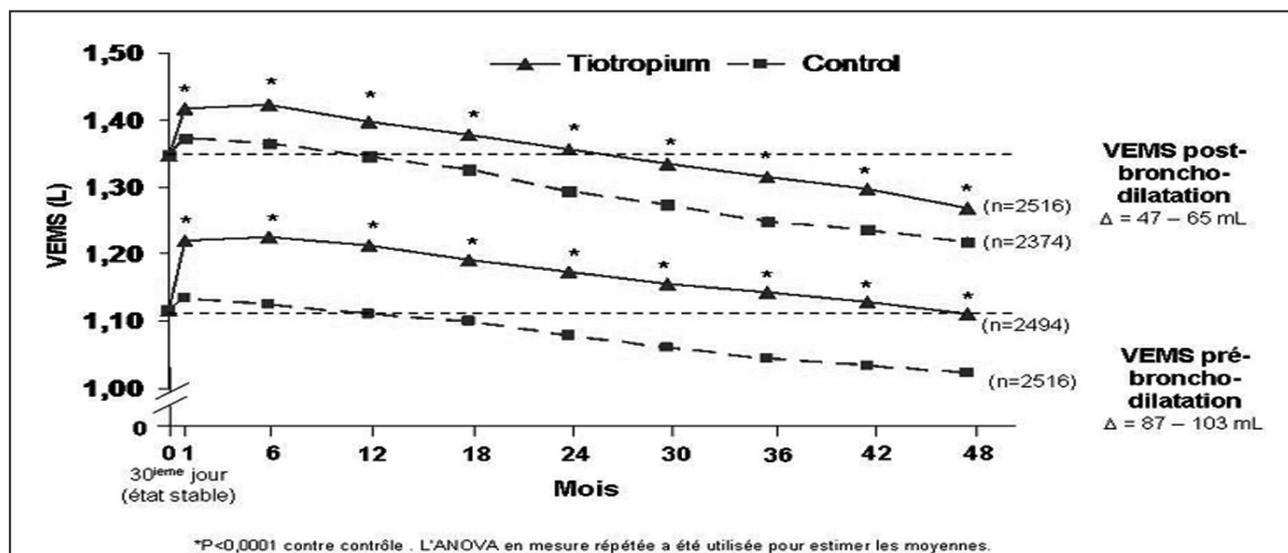


Figure 3. Evolution du VEMS moyen pré- et post-bronchodilatation (12).

dilatation) et la qualité de vie, et dans la réduction du taux et du risque d'exacerbations.

1. Les résultats de l'étude ont montré des améliorations soutenues de la fonction pulmonaire (VEMS pré- et post-bronchodilatation, capacité vitale forcée pré- et post-bronchodilatation) sur une période de quatre ans. Ainsi l'amélioration moyenne du VEMS dans le groupe tiotropium était, par rapport au placebo, située entre 87 et 103 ml avant bronchodilatation et entre 47 et 65 ml après bronchodilatation ($p < 0,001$) (Fig. 3).

2. Dans cette étude, les exacerbations étaient définies comme suit : augmentation ou apparition de plus d'un symptôme respiratoire (toux, expectoration, purulence de l'expectoration, dyspnée, ou sifflements bronchiques) durant 3

jours ou plus, et nécessitant un traitement par antibiotique et/ou des corticostéroïdes par voie systémique. Cette définition de l'exacerbation, tout en étant différente, se rapproche néanmoins de celle de la conférence d'Aspen de 1999 (Lung Conference dedicated to Chronic Obstructive Pulmonary Disease), basée sur les faits et non seulement sur les symptômes (14). L'étude UPLIFT a ainsi démontré que le tiotropium entraînait une réduction significative du risque ($p < 0,001$) et du nombre d'exacerbations par patient-année ($p < 0,001$) de 14 %, et retardait de façon significative la survenue d'une première exacerbation de 4,2 mois ($p < 0,001$). De plus, le tiotropium a permis de réduire de façon significative le risque d'exacerbations nécessitant une

hospitalisation et ce, comparativement au groupe témoin (rapport de risque 0,86; $p < 0,002$).

3. Le tiotropium a entraîné des améliorations statistiquement significatives de la qualité de vie, telle que mesurée par le score total du Questionnaire respiratoire de St-Georges (diminution de $-2,3$ à $-3,3$ unités sur une échelle de 100) ($p < 0,001$). Une plus grande proportion de patients sous tiotropium a vu son score diminué de 4 points (seuil considéré comme cliniquement significatif) par rapport au placebo (45% *versus* 36% à 4 ans, $p < 0,001$).

4. Au cours de la période de traitement de quatre ans, on a observé une réduction significative de la morbidité respiratoire (exacerbation de la BPCO, épisode de dyspnée et insuffisance respiratoire) et cardiaque (décompensation cardiaque congestive et infarctus du myocarde). Cette étude a confirmé la bonne tolérance au traitement par tiotropium. De même, lorsque les décès survenus après l'interruption prématurée du médicament de l'étude ont été inclus dans l'analyse (intention-to-treat analysis) à 4 ans (1.440 jours), on a observé une réduction du risque de décès de 13 % dans le groupe traité par tiotropium ($p = 0,034$). Cependant, le risque de mortalité a été évalué aussi à 4 ans plus 30 jours suivant la fin de la période de traitement (total de 1.470 jours) afin de voir si cet effet favorable sur la survie persiste après l'arrêt du traitement. Si l'étude a révélé une réduction du risque de décès de 11 %, cette réduction n'était toutefois plus statistiquement significative à 1.470 jours ($p = 0,086$).

DISCUSSION

Le défi de l'étude UPLIFT était de démontrer les bienfaits thérapeutiques du tiotropium alors que tous les patients pouvaient recevoir de façon concomitante tous les autres médicaments d'ordre respiratoire (LABA, CSI et théophyllines) habituellement utilisés chez ces malades, à l'exception bien sûr des anticholinergiques en inhalation.

Globalement, cette étude n'a pas montré de résultats significatifs positifs du tiotropium sur le déclin annuel du VEMS qui était le point d'investigation primaire de l'étude. Ceci confirme donc la définition de la BPCO présentée comme une maladie évolutive avec un syndrome obstructif progressif et non totalement réversible. Cependant, la fonction respiratoire (VEMS et CVF) fut significativement améliorée tout au long des quatre ans de l'étude. De même, il y eut dans le groupe traité par tiotropium une amé-

lioration de la qualité de vie, ainsi qu'une réduction du taux et du risque d'exacerbations.

Plusieurs hypothèses intéressantes peuvent néanmoins être avancées pour expliquer l'absence d'effet du tiotropium sur le déclin annuel du VEMS. Premièrement, le taux d'abandons était plus important dans le groupe témoin, or le déclin annuel du VEMS était significativement plus élevé dans le groupe de patients interrompant prématurément l'étude par rapport au groupe poursuivant l'étude jusqu'à son terme. Un «healthy survivor effect» n'est donc pas totalement exclu. Secondairement, la proportion faible de fumeurs actifs dans cette étude (30%) pourrait avoir eu un impact favorable sur le déclin annuel observé du VEMS, ce dernier étant particulièrement bas par rapport à d'autres études (Tableau III). Une différence dans le déclin du VEMS était donc, dans ces conditions, plus difficile à démontrer. Enfin, 60 % des patients prenaient des LABA et CSI qui peuvent avoir amélioré le déclin annuel du VEMS et expliquer aussi le déclin annuel du VEMS particulièrement bas dans cette étude. Ainsi, dans une analyse post-hoc de l'étude TORCH (15), il a été montré que la combinaison salmétérol/fluticasone réduisait de manière significative le déclin annuel du VEMS par rapport au placebo (39 ml/an *versus* 55ml/an, $p < 0,001$). De même, l'étude UPLIFT a dégagé un premier groupe de patients, sans LABA et CSI, chez qui le tiotropium a eu un effet favorable sur le déclin annuel du VEMS.

Notons encore que pour les patients de stade 2 selon le GOLD, le déclin annuel du VEMS post-bronchodilatation, était significativement diminué. Or, c'est dans ce groupe que le traitement doit être commencé, d'où l'importance d'un dépistage en médecine générale par la réalisation de mesures de spirométrie chez les patients à risque.

Les résultats de l'étude UPLIFT ont démontré des améliorations soutenues de la fonction pulmonaire (avant et après bronchodilatation) sur une période de quatre ans et cela même si le taux de détérioration annuel de la fonction pulmonaire n'a pas changé. Ceci doit s'interpréter comme le maintien sur une période prolongée de la bronchodilatation obtenue après 30 jours de traitement par le tiotropium. Tout au long de la période de l'étude, les patients du groupe tiotropium ont constamment rapporté une meilleure qualité de vie comparativement au début de l'étude. L'étude UPLIFT a aussi montré que le tiotropium entraînait une réduction significative du risque et du nombre d'exacerbations par patient-année de 14 %, et retardait de façon

significative la survenue d'une première exacerbation de 4,2 mois. De plus, le tiotropium réduisait de 14 % le risque d'exacerbations nécessitant une hospitalisation. Ces résultats confirment, sur la durée et sur une large population, les données apportées par les études à 1 an (8). Cette étude marquante a également confirmé le profil d'innocuité favorable du tiotropium notamment par une réduction de la morbidité d'origine respiratoire et cardiaque. Ceci est particulièrement important au moment où une méta-analyse tout récemment publiée a quelque peu mis en doute la sécurité d'utilisation du tiotropium (16).

En conclusion, les données de UPLIFT démontrent que le tiotropium (Spiriva®) génère des bienfaits importants chez les patients atteints de BPCO et, ce, dès le stade modéré de la maladie (stade 2 selon le GOLD). Les médecins peuvent donc prescrire un traitement d'entretien à long terme, tôt en début de maladie (dès le stade 2), et cela en toute sécurité. C'est d'autant plus important que c'est généralement à ce stade de la maladie que les patients consultent leur médecin généraliste en raison de l'apparition de leurs symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).— Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-2006. Available at <http://www.goldcopd.com>. Accessed March 15, 2007.
- Fletcher C, Peto R.— The natural history of chronic air-flow obstruction. *BMJ*, 1977, **1**, 1645-1648.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al.— Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1 : the Lung Health Study. *JAMA*, 1994, **272**, 1497-1505.
- Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al.— Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1948-1953.
- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al.— Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease : the ISOLDE trial. *BMJ*, 2000, **320**, 1297-1303.
- The Lung Health Study Research Group.— Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1902-1909.
- Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al.— Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, **365**, 1552-1560.
- Corhay J-L, Louis R.— Le médicament du mois : le Tiotropium (Spiriva®). *Rev Méd de Liège*, 2004, **59**, 530-533.
- O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al.— Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*, 2004, **23**, 832-840.
- Anzueto A, Tashkin D, Menjoje S, Kesten S.— One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Therap*, 2005, **18**, 75-81.
- Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al.— Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the Uplift Trial. *COPD. J Chronic Obstructive Pulmonary Dis*, 2004, **1**, 303-312.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S et al for the UPLIFT Study Investigators.— A 4 Year Trial of Tiotropium in COPD. *NEJM*, 2008, **359**, 1543-1554.
- Tashkin DP, Celli B, Decramer M et al.— Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2008, **31**, 742-750.
- Rodriguez-Roisin R.— Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*, 2000, **117**, 398s-401s.
- Celli Br, Thomas NE, Anderson JA, et al.— Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease : results from the TORCH study. *AM J Respir Crit Care Med*, 2008, **178**, 332-338.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD.— Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, **300**, 1439-1450.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J.L. Corhay, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
Email : jlcorhay@chu.ulg.ac.be