Rencontres genevoises de Pneumologie

Tomographie par émission de positrons dans la pathologie thoracique en 2010

Marjolaine Georges
Service de Pneumologie
Hôpitaux Universitaires de Genève

Plan

- Principe et technique de la TEP

- Bilan d’extension d’un cancer broncho-pulmonaire avéré

- Influence de la TEP sur les champs de radiothérapie
- Performance de la TEP pour prédire la pneumonie radique

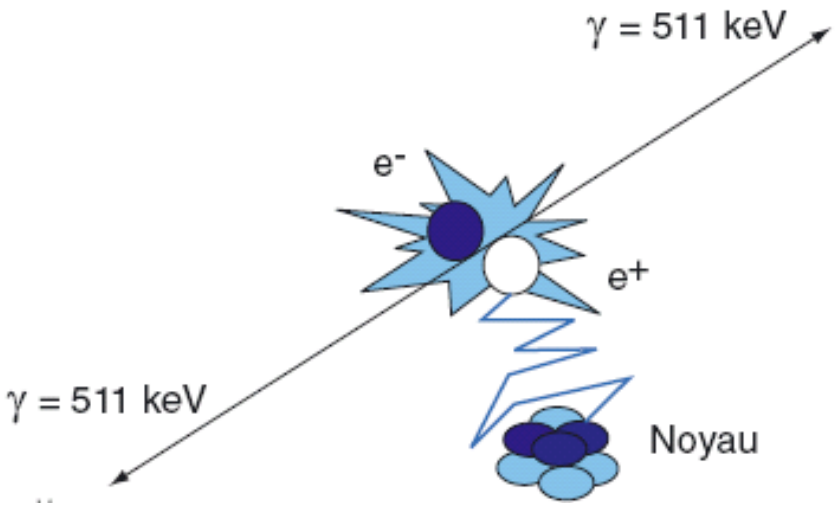
- Diagnostic de malignité d’un nodule pulmonaire
- Apport de la TEP dans la pathologie pleurale

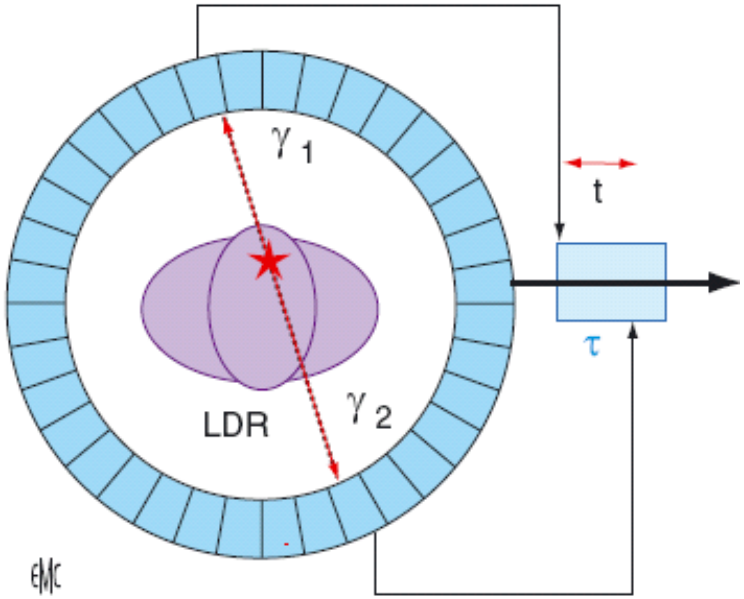
- Rôle dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose
- Place de la TEP dans la sarcoïdose

- Exploration en TEP de la physiologie respiratoire

Principe et technique de la TEP

Isotopes émetteurs de positons
Principes de la détection





- Radiotraceur TEP : vecteur qui cible le métabolisme d'intérêt + isotope radioactif caractérisé par un excès de protons qui se désintègre vers un état stable
- Ensemble de détecteurs élémentaires (cristaux scintillateurs couplés à des photomultiplicateurs) organisés en anneau et réunis 2 à 2 par un circuit de détection de coïncidence

Correction des phénomènes physiques et quantification

- Mesure de la concentration radioactive : SUV (standardized uptake value) moyenne ou maximale

$$SUV = \frac{fixation}{activité_{patient} / volume\ de\ dilution_{patient}}$$

= poids du patient en supposant une densité moyenne de 1g/ml

- Nombreuses limites

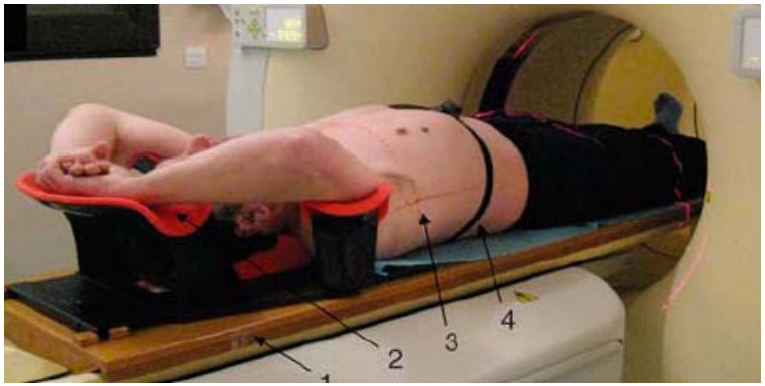
- Utilisation de l'indice de masse maigre au lieu de la masse corporelle
- Normalisation en prenant en compte la glycémie
- Définition de la région d'intérêt : contours morphologiques ou isocontours
- Dépendance au délai entre l'injection du traceur et la réalisation de l'examen
- Taille et géométrie de la structure

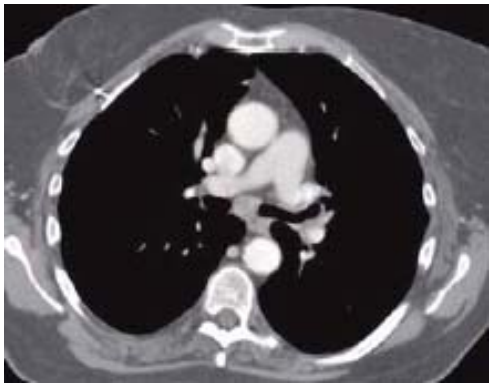
- Synchronisation respiratoire : les mouvements respiratoires introduisent un flou cinétique qui génère un étalement du signal (diminution de la concentration radioactive, augmentation du volume apparent, erreur de localisation)

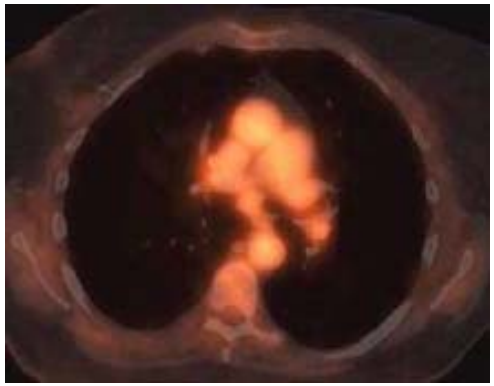
→ Ceinture mesurant les variations de circonférence de la cage thoracique
→ Marqueurs réfléchissants placés sur le thorax et détectés par caméra infrarouge
→ Spirométrie

Influence de la TEP-FDG sur les champs de radiothérapie

Influence de la TEP-FDG sur les champs de radiothérapie







- Fréquente zone d'atélectasie de poumon normal
- Staging des adénopathies médiastinales
- Résolution spatiale de la TEP (6-8mm) < celle du scanner (1mm)
- Acquisition en respiration libre : prise en compte des artéfact de mouvement

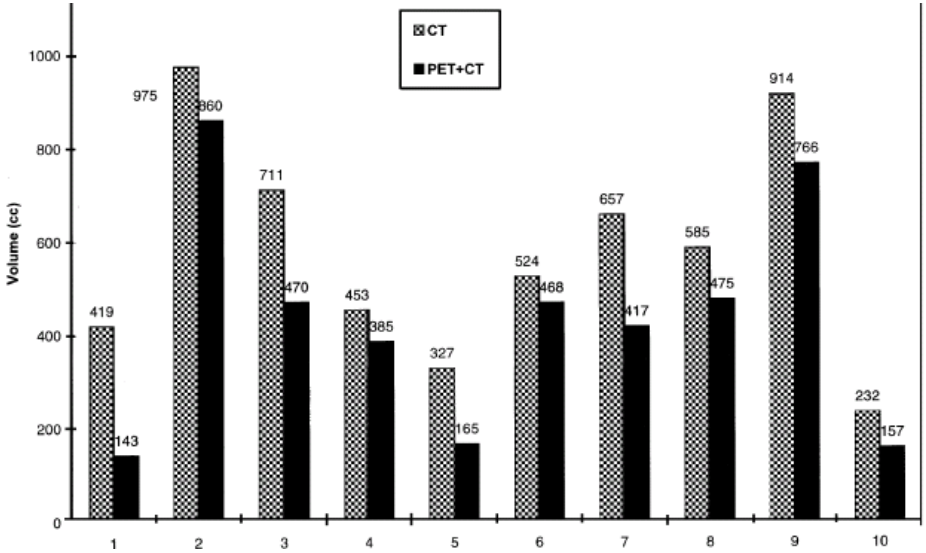
- Délimitation purement visuelle des zones hyperfixantes
- Segmentation basée sur un seuil d'activité fixe (pourcentage de l'activité maximale du foyer tumoral ou valeur de SUV)

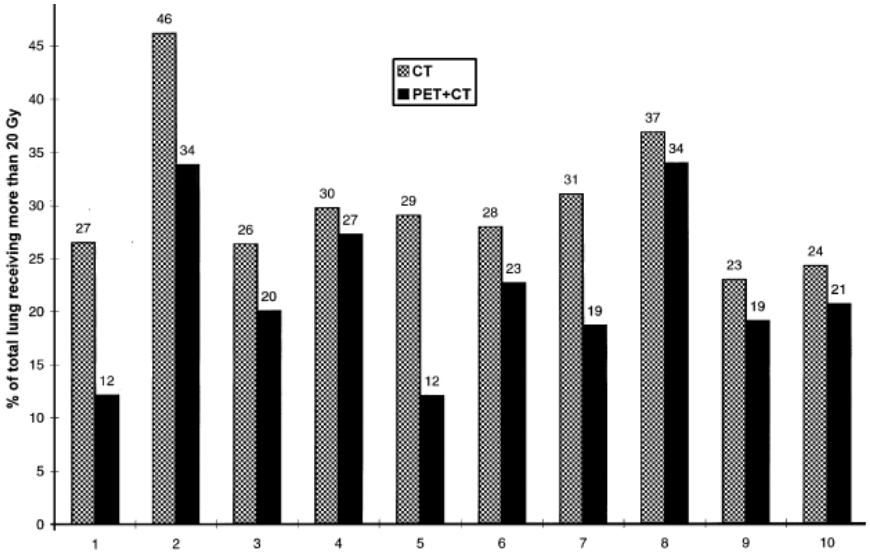
The impact of ^{18}F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer

Luc J. Vanuytsel[a,*], Johan F. Vansteenkiste[b], Sigrid G. Stroobants[c], Paul R. De Leyn[d], Walter De Wever[e], Eric K. Verbeken[f], Giovanna G. Gatti[a], Dominique P. Huyskens[a], Gerald J. Kutcher[a]

Radiotherapy and Oncology 55 (2000) 317–324

- **73 patients, contourage du GTV sur la base de la TDM ou de la TEP-FDG comparé aux données anatomopathologiques de la pièce chirurgicale**
- **Étude dosimétrique sur les 10 premiers patients consécutifs**



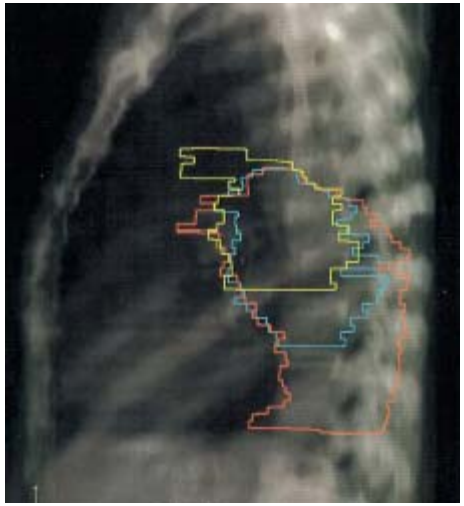


- GTV-TEP plus petits de 27% que GTV-TDM
- Meilleure couverture du GTV macroscopique : 75% (TDM) vs 89% (TEP)
- Modification du plan de traitement chez 62% des patients
- Réduction du volume pulmonaire irradié à dose toxique de 27%

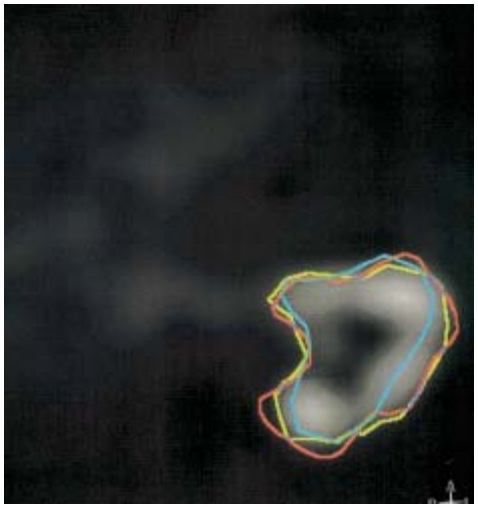
OBSERVER VARIATION IN CONTOURING GROSS TUMOR VOLUME IN PATIENTS WITH POORLY DEFINED NON–SMALL-CELL LUNG TUMORS ON CT: THE IMPACT OF ^{18}FDG-HYBRID PET FUSION

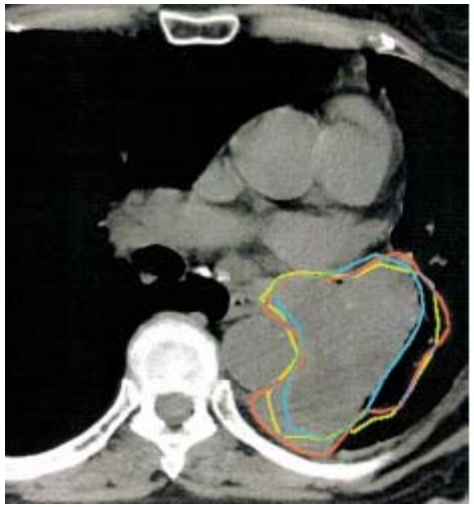
Curtis B. Caldwell, Ph.D.,*† Katherine Mah, M.Sc.,‡§ Yee C. Ung, M.D.,‡§
Cyril E. Danjoux, M.D.,‡§ Judith M. Balogh, M.D.,‡§ S. Nimu Ganguli, M.D.,*† and
Lisa E. Ehrlich, M.D.*†

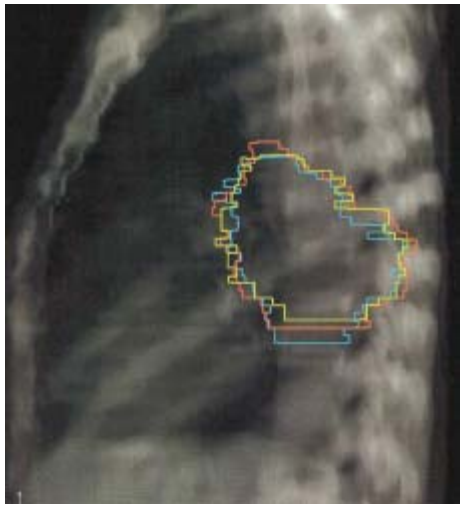
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 51, No. 4, pp. 923–931, 2001



- **30 patients**
- **Contourage TEP basé sur la zone ayant une activité ≥ 50% SUV max**
- Coefficient de variation de la combinaison TEP-TDM plus faible pour le GTV
- Rapport du + grand au + petit GTV : 2,3 (TDM) vs 1,5 (TEP)







Influence de la TEP-FDG sur les champs de radiothérapie

- Permettrait escalade de dose sans majoration des effets secondaires
- Modification du pronostic ?

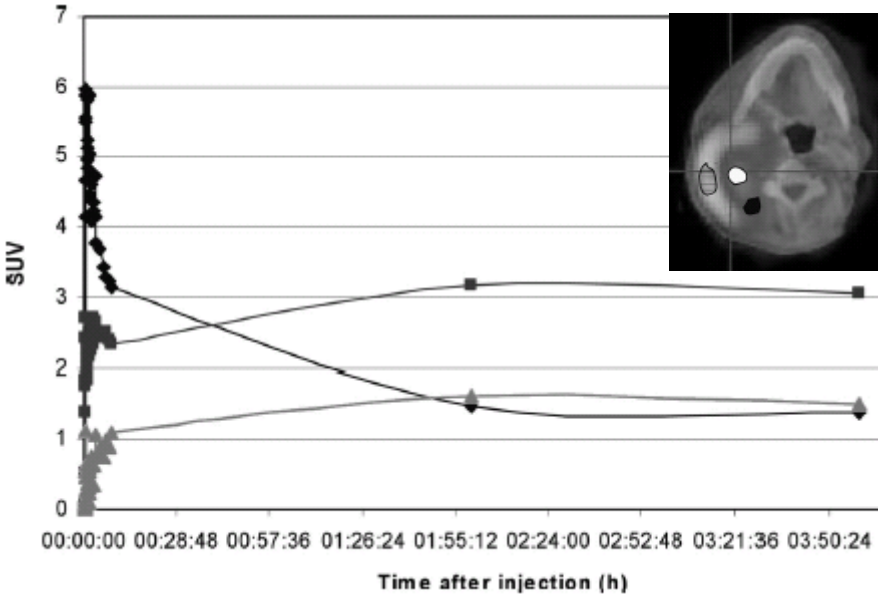
- Intérêt de nouveaux traceurs pour identifier des sous-populations cellulaires
- Radiosensibilité et capacité de repopulation influencent la planification du traitement (fractionnement et dose)
- 18F-Fluoro-thymidine, 18F-alpha-méthyl-tyrosine : prolifération
- 18F-fluoromisonidasole, 18F-fluoro-azomycine arabinoside : hypoxie

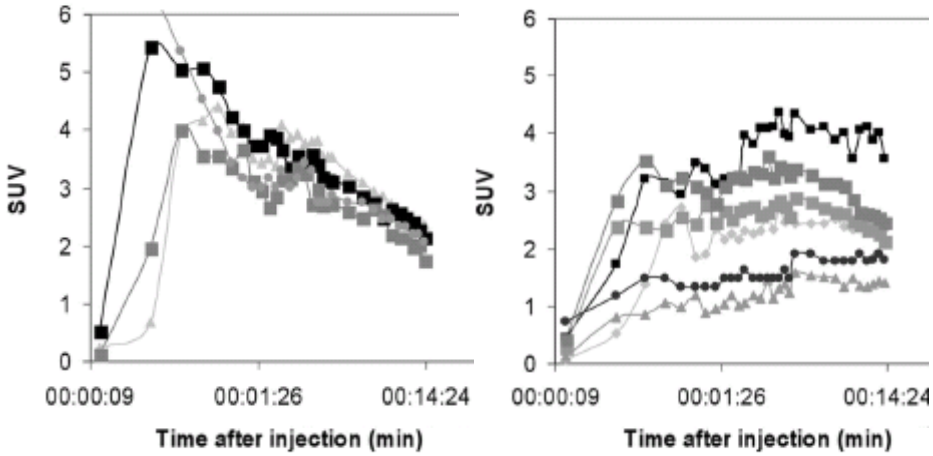
Prognostic Impact of Hypoxia Imaging with ^{18}F-Misonidazole PET in Non-Small Cell Lung Cancer and Head and Neck Cancer Before Radiotherapy

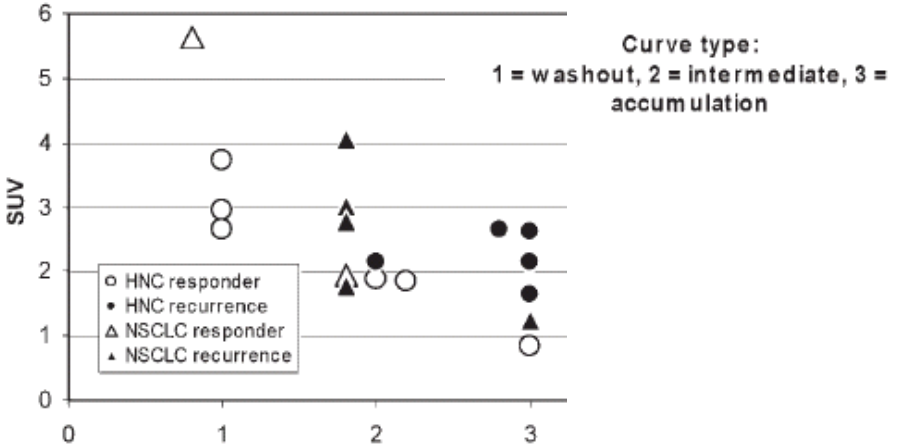
Susanne-Martina Eschmann, MD[1]; Frank Paulsen, MD[2]; Matthias Reimold, MD[1]; Helmut Dittmann, MD[1]; Stefan Welz, MD[2]; Gerald Reischl, PhD[3]; Hans-Juergen Machulla, PhD[3]; and Roland Bares, MD[1]

J Nucl Med 2005; 46:253–260

- **40 patients,**
- **14 NSCLC et 26 néoplasies ORL**







- Prédictif de la récidive
- Identifie les patients qui ont besoin d'un traitement intensifié

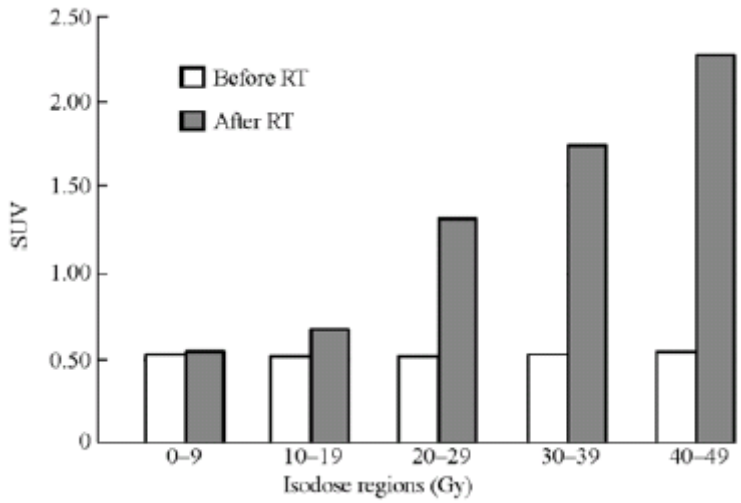
Performance de la TEP-FDG pour prédire la pneumonie radique

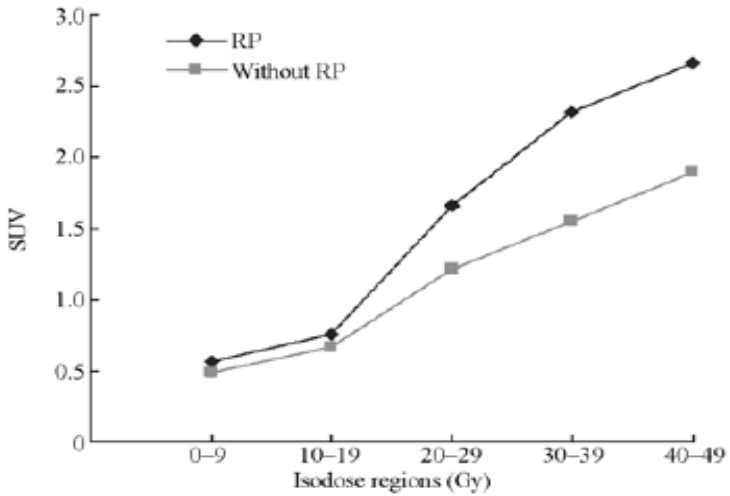
[^{18}F]2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in predicting radiation pneumonitis

SONG Hao, YU Jin-ming, Feng-ming Kong, LU Jie, BAI Tong, MA Li and FU Zheng

Chinese Medical Journal 2009;122(11):1311-1315

- **41 patients, 66 ans, NSCLC de stade II ou III traité par RT (66Gy) et CT**





- 11 (26,8%) développent pneumonie radique aigue symptomatique
- SUV moyen du tissu pulmonaire normal augmente 2 mois après RT
- Les patients qui développent une pneumonie radique avaient une élévation plus importante du SUV

Dans région isodose 10-19Gy → SUV > 3* : 75% pneumonie radique

→ SUV < 3* : 11% pneumonie radique

RADIATION PNEUMONITIS: CORRELATION OF TOXICITY WITH PULMONARY METABOLIC RADIATION RESPONSE

Justin P. Hart, M.D., Ph.D.,* Matthew R. McCurdy, Ph.D.,† Muthuveni Ezhil, M.B.B.S.,*
Wei Wei, M.S.,‡ Meena Khan, B.S.,* Dershan Luo, Ph.D.,* Reginald F. Munden, M.D., D.M.D.,§
Valen E. Johnson, Ph.D.,‡ and Thomas M. Guerrero, M.D., Ph.D.*

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 71, No. 4, pp. 967–971, 2008

		True toxicity status*						
Model	Predicted toxicity status	Yes	No	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
MLD only	Positive	255,774	69,494	38.8	80.1	78.6	41.0	53.1
	Negative	404,226	280,506					
V_{20} only	Positive	247,062	69,859	37.4	80.0	78.0	40.4	52.2
	Negative	412,938	280,141					
PMRR only	Positive	252,587	69,752	38.3	80.1	78.4	40.8	52.8
	Negative	407,413	280,248					
V_{20} + MLD	Positive	243,196	69,478	36.9	80.2	77.8	40.2	51.9
	Negative	416,804	280,522					
PMRR + MLD	Positive	351,748	70,155	53.3	80.0	83.4	47.6	62.5
	Negative	308,252	279,845					
PMRR + V_{20}	Positive	326,996	70,164	49.5	80.0	82.3	45.7	60.1
	Negative	333,004	279,836					

- Comme le volume irradié et la dose délivrée, l'activité FDG du tissu pulmonaire normal prédit la morbidité de la pneumonie radique

→ Développement des traitements préventifs. Investigation des mécanismes physiopathologiques.

Apport de la TEP-FDG pour le diagnostic des nodules pulmonaires solitaires

Rationnel

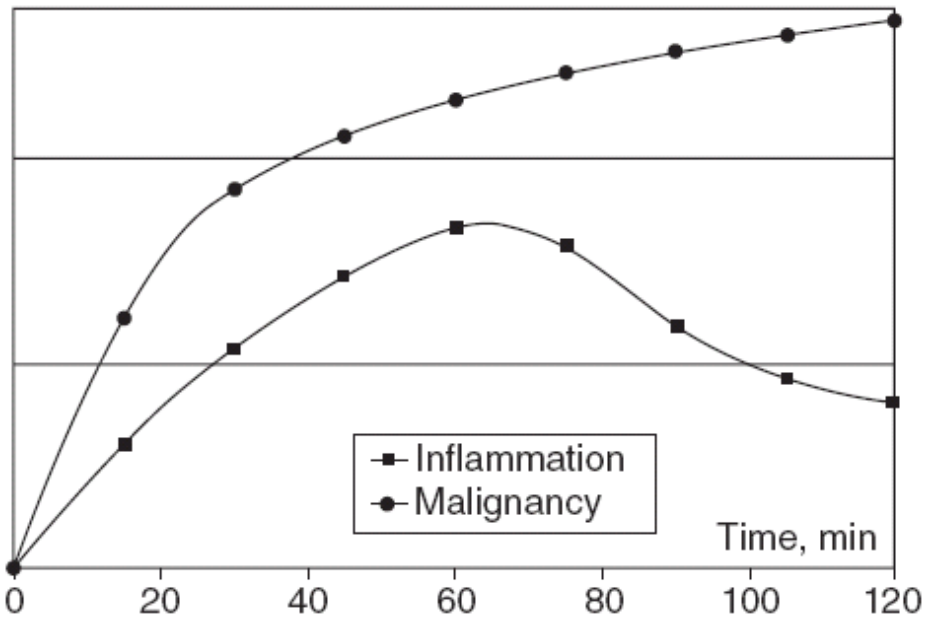
	Effectif	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Exactitude
Gould 2001 [1]	1474	97%	77,8%			
Gambhir 2001 [2]	1255	96%	73%	91%	90%	90%

- Seuil de SUV classique [3] : 2,5
- Risque de faux négatifs : taille des lésions (8mm) et nature histologique (carcinoïde et bronchiolo-alvéolaire)
- Risque de faux positifs : maladies inflammatoires ou infectieuses

→ Appareil hybride TEP-TDM
→ Acquisition en 2 temps
→ Nouveaux traceurs : 18F-Fluoro-thymidine

1. Gould MK et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta-analysis. JAMA 2001.
2. Gambhir SS. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001.
3. Herder GJ et al. The performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary nodules. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004.

Principe de l'acquisition en 2 temps



- Concentration de transporteurs membranaires du glucose

  Cellules tumorales = Cellules inflammatoires : augmentation du niveau d'expression des GLUT à la surface

- Ratio hexokinase / glucose-6-phosphatase

  Cellules tumorales : hexokinase > glucose-6-phosphatase → accumulation du FDG

Zhuang H et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating maligant from inflammatory processes. J Nucl Med 2001.

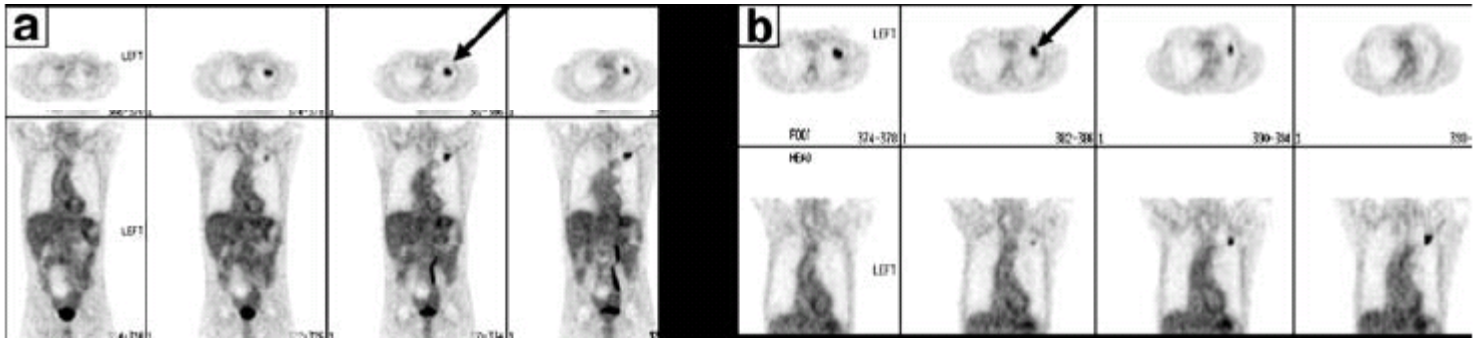
Impact of dual-time-point ^{18}F-FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules

Khaled Alkhawaldeh · Gonca Bural · Rakesh Kumar · Abass Alavi

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:246–252

265 nodules
- **72 (27%) malins**
- **193 (73%) bénins**
- **32 < 1 cm**

Adéno carcinome



Bronchiolo alvéolaire

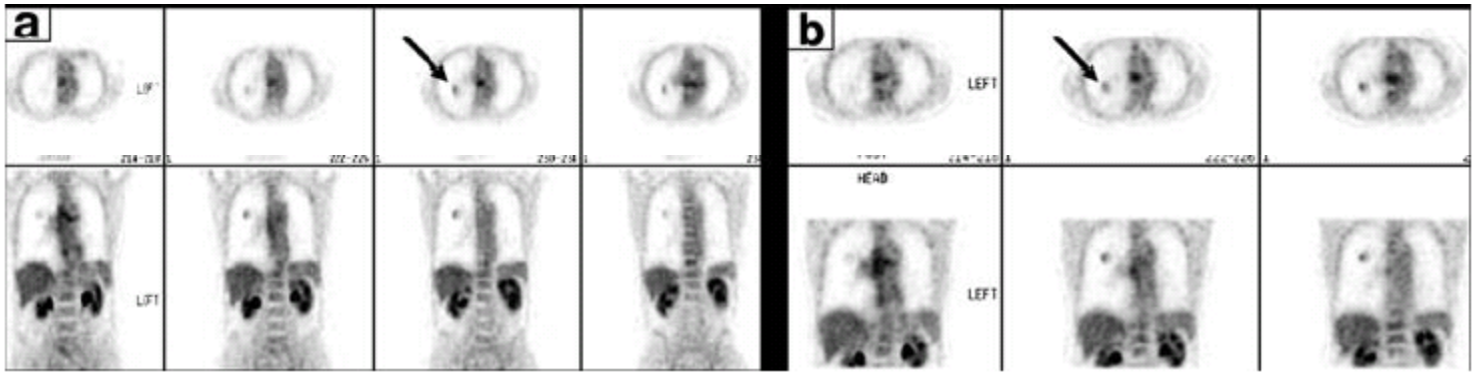


Table 3 The results of statistical analysis in five different criteria used in the assessment of solitary pulmonary nodules

Criteria	FN (*n*)	FP (*n*)	TP (*n*)	TN (*n*)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
Visual assessment	2	82	70	111	97	58	68	46	98
SUV1≥2.5	25	15	47	178	65	92	85	76	88
CorrSUV1≥ 2.5	7	39	65	154	90	80	83	76	94
SUV2≥2.5	11	16	51	166	84	91	89	79	93
Increase in SUV on dual-time-point imaging	10	10	52	183	84	95	91	83	94
Increase or no change in SUV on dual-time-point imaging (i.e., no drop)	5	14	57	179	92	93	92	78	97
SUV≥2.5 and/or no drop in SUV on dual-time-point imaging	3	20	59	173	95	90	91	75	98

- Acquisition des images 60 et 100 minutes après l'injection du traceur
- Différents seuils de malignité

  Progression du SUVmax de plus de 10% au temps tardif : exactitude diagnostique de 85% (1)
- Amélioration de la Sensibilité, Spécificité maintenue

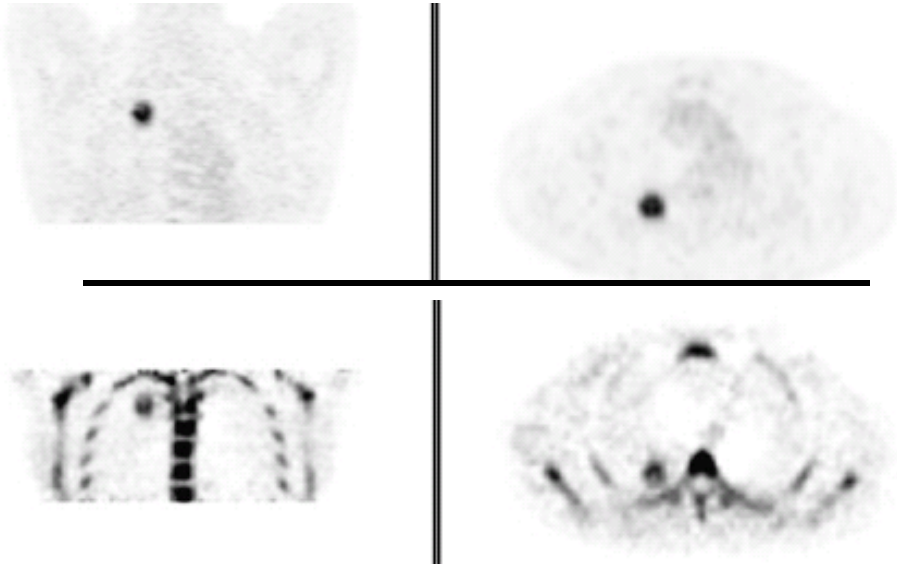
1. Xiu Y et al. Dual-time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity. Clin Nucl Med 2007.

A Multicenter Clinical Trial on the Diagnostic Value of Dual-Tracer PET/CT in Pulmonary Lesions Using 3′-Deoxy-3′-^{18}F-Fluorothymidine and ^{18}F-FDG

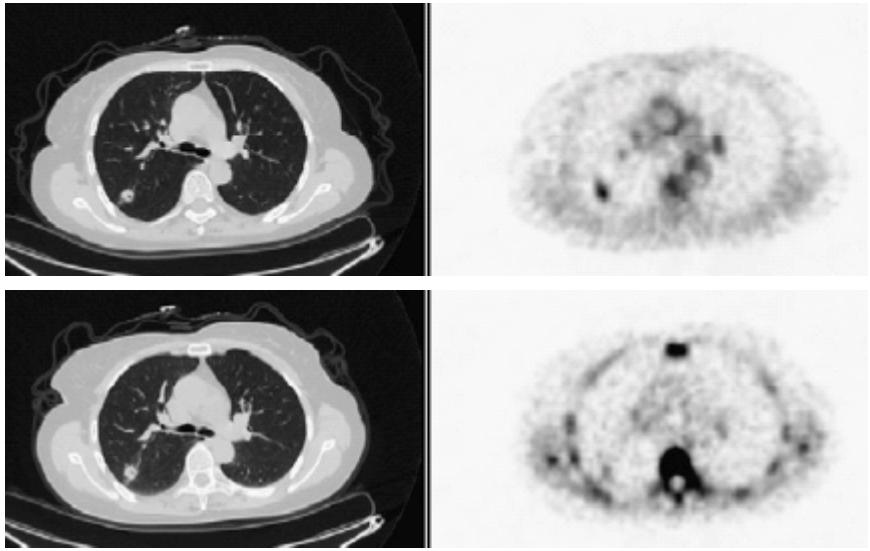
Jiahe Tian[1], Xiaofeng Yang[2], Lijuan Yu[3], Ping Chen[4], Jun Xin[5], Liming Ma[6], Huiru Feng[7], Yieyin Tan[1], Zhoushe Zhao[8], and Wenkai Wu[9]

J Nucl Med 2008; 49:186–194

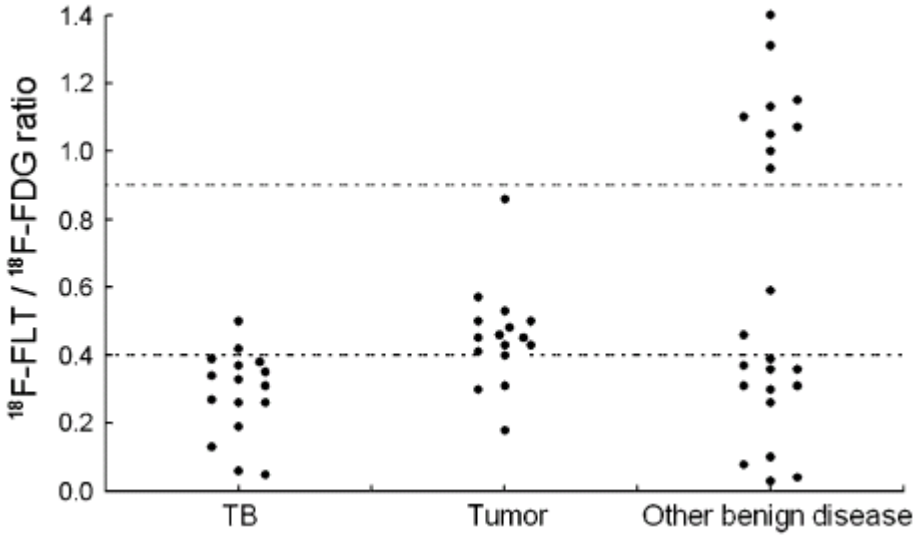
- **Essai clinique randomisé, prospectif (sur 2 ans), multicentrique, en aveugle**
- **55 patients, 94 nodules de 6 à 110mm**
- **2 examens TEP dans délai de 7 jours : ^{18}F-FDG et ^{18}F-FLT**
- **Score de malignité : $SUV_{FDG} \geq 2,5$ et $SUV_{FLT} \geq 1,4$**



- Captation du ^{18}F-FLT par les lésions pulmonaires < ^{18}F-FDG
- Captation du ^{18}F-FLT par le foie et la moelle osseuse des vertèbres et des côtes → détection des petites lésions plus difficiles



SUV_{FDG} = 5.0, SUV_{FLT} = 1.3,
^{18}F-FLT/^{18}F-FDG = 26%.



Parameter (%)	FDG	FLT	LDCT	FDG + CT	FLT + CT	FDG + FLT	FLT + FDG + CT
Sensitivity	87.5	68.75	68.75	87.50	75.0	81.25	100
Specificity	58.97	76.92	74.36	69.23	87.18	87.18	89.74
Accuracy	67.27	74.45	72.73	74.55	83.64	85.45	92.73
PPV	46.67	55.0	52.38	53.85	70.59	72.22	80.0
NPV	92.0	85.71	85.29	93.1	89.47	91.89	100

- Complémentarité de la TEP-FLT pour le diagnostic des nodules
- Meilleur critère : rapport ^{18}F-FLT/^{18}F-FDG
  - rapport ^{18}F-FLT/^{18}F-FDG < 0,4 → TBC ou maladie inflammatoire
  - 0,4 < rapport ^{18}F-FLT/^{18}F-FDG < 0,9 → néoplasie
  - rapport ^{18}F-FLT/^{18}F-FDG > 0,9 → maladie inflammatoire

Apport de la TEP-FDG dans la pathologie pleurale

^{18}F-FDG PET imaging in assessing exudative pleural effusions

Bernard C. Duysinx[a], Marie-Paule Larock[b], Delphine Nguyen[a], Jean-Louis Corhay[a], Thierry Bury[a], Roland Hustinx[b] and Renaud Louis[a]

Nuclear Medicine Communications 2006, 27:971–976

- **79 patients, thoracoscopie pour établir le diagnostic anatomopathologique**
- Analyse semi-quantitative en présence d'une pleurésie exsudative lymphocytaire

SUVbw	Cut-off value				
	2	2.2	2.4	2.6	2.8
Sensitivity (%)	90.2	86.3	82.3	76.5	68.6
Specificity (%)	64.3	75	78.6	85.7	89.3
NPV (%)	78.2	75	71	66.7	60.1
PPV (%)	82.1	86.3	87.5	90.7	92.1
Accuracy (%)	81	82.3	81	79.7	75.9

- Valeur seuil du SUV moyen pour différentier pleurésies malignes vs bénignes : **2,2**

SUVbw	Cut-off				
	2.4	2.6	2.9	3.5	4.7
Sensitivity (%)	93.9	93.9	84.8	72.7	51.5
Specificity (%)	38.9	55.6	61.1	61.1	83.3
NPV (%)	77.8	83.3	68.7	55	48.4
PPV (%)	73.8	79.5	80	77.4	85
Accuracy (%)	74.5	80.4	76.5	68.6	62.7

- Valeur seuil du SUV moyen pour différentier pleurésies métastatiques entre elles (tumeur primitive extra-thoracique vs thoracique): **2,6**

La TEP-FDG : un outil d’avenir dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose

TEP-FDG dans la mucoviscidose : une mesure de l'inflammation pulmonaire ?

- Inflammation neutrophilique contribue à la progression de la maladie
  - PNN et IL8 dans expectorations induites / LBA
  - Fonctions pulmonaires
  - Scanner thoracique à haute résolution

→ Capacité à identifier et à quantifier l'inflammation pulmonaire régionale ?
  - Importante cible thérapeutique
  - Rôle dans l'évaluation des nouveaux traitements anti-inflammatoires développés dans la mucoviscidose
  - Optimisation de l'indication et de l'efficacité des cures d'antibiotiques
  - Evaluation de l'utilité d'une prise en charge précoce et agressive

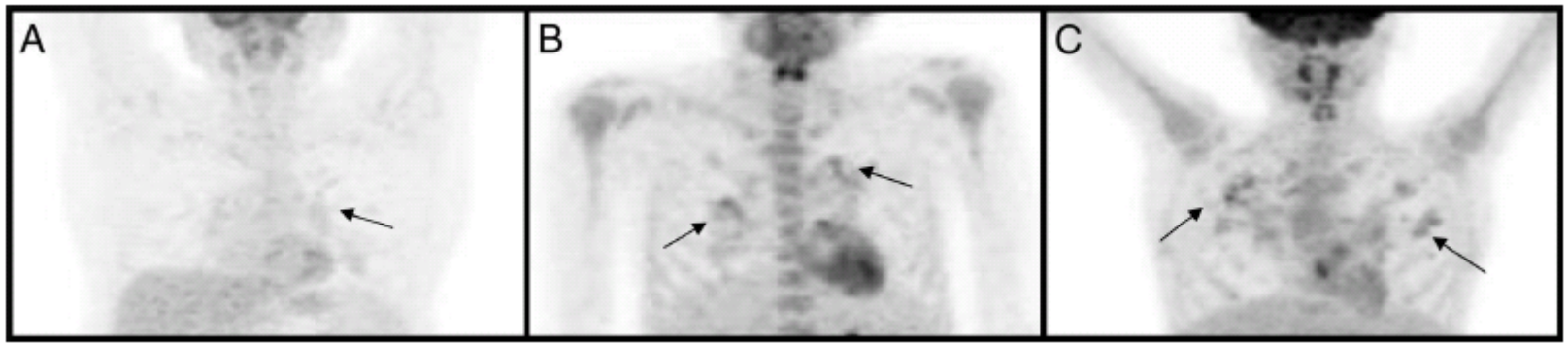
→ Prédictif du déclin de la fonction pulmonaire, aide à la décision de transplantation pulmonaire ?

^{18}F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT Imaging of Lungs in Patients With Cystic Fibrosis

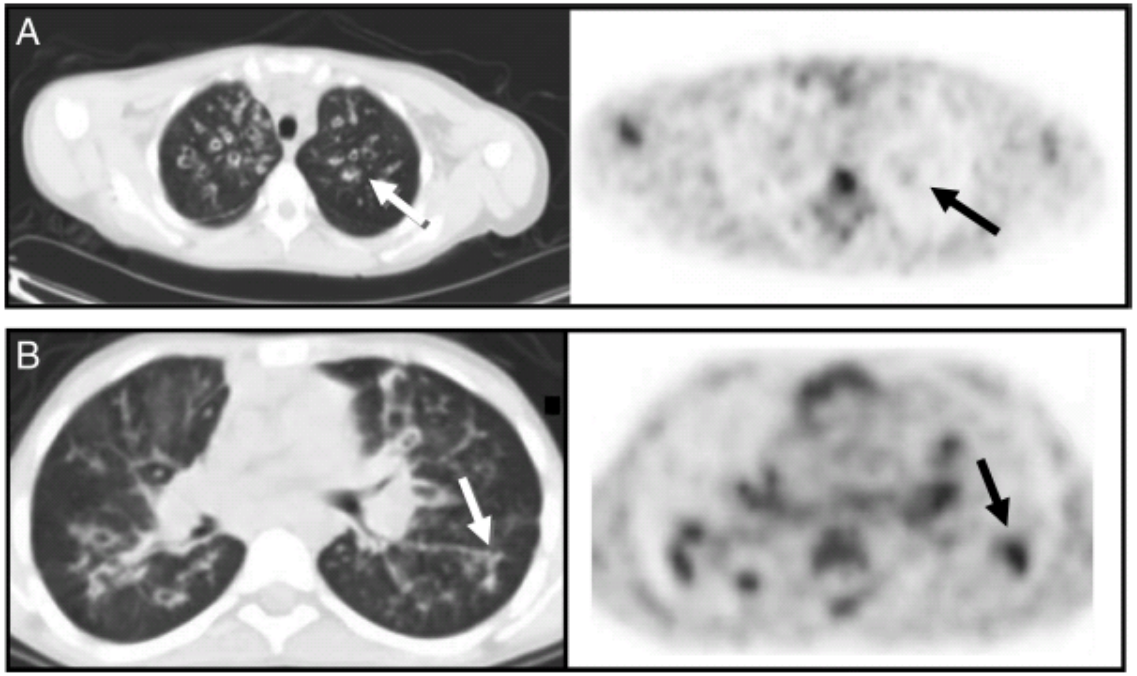
Martine Klein, MD; Malena Cohen-Cymberknoh, MD; Shoshana Armoni, RN; David Shoseyov, MD; Roland Chisin, MD; Marina Orevi, MD; Nanette Freedman, PhD; and Eitan Kerem, MD, FCCP

CHEST 2009; 136:1220–1228

- **20 patients, âgés de 14 à 54 ans, TEP-FDG au moment de leur TDM haute résolution annuelle**
- **7 étaient en exacerbation et ont refait l'examen 2 à 10 semaines après**



- Détection de zones hypermétaboliques (SUV entre 0,5 et 3), de petite taille, bien définies (3 à 39) chez tous les patients sauf 1
- En nombre plus important et avec une SUV plus élevée chez les malades les plus sévères / en exacerbation / infectés en plus du P aeruginosa par des mycobactéries atypiques ou par B cepacia



- Discordance entre TDM et TEP

- TDM montre de multiples bronchiectasies et infiltrats en verre dépoli ± observés sur TEP
- Pas de relation entre la taille des bronchiectasies ou le degré d'épaississement péri-bronchique observés en TDM et le SUV de la zone correspondante calculé en TEP

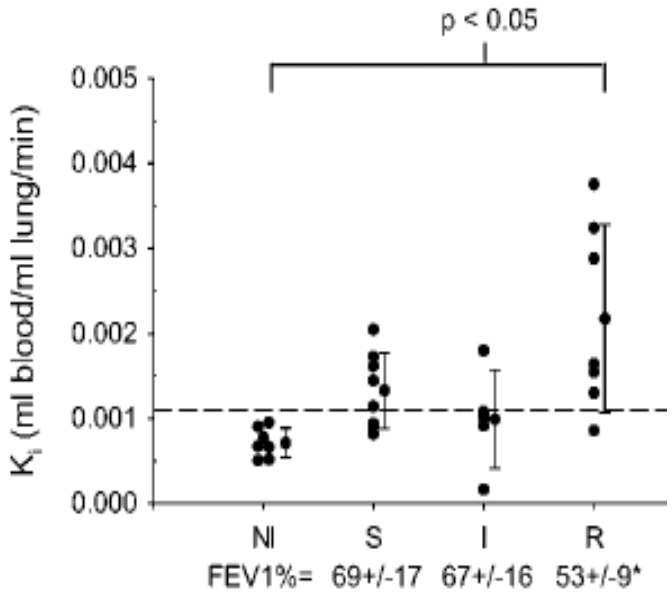
- Après cure antibiotique : disparition (6 patients / 7), diminution de l'intensité de la captation (1 / 7) sans modification TDM évidente

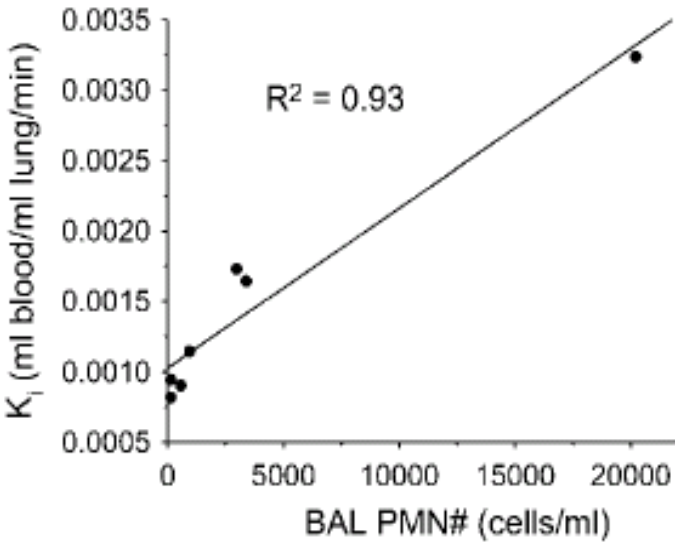
Quantifying Pulmonary Inflammation in Cystic Fibrosis with Positron Emission Tomography

Delphine L. Chen, Thomas W. Ferkol, Mark A. Mintun, Jessica E. Pittman, Daniel B. Rosenbluth, and Daniel P. Schuster

Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 1363–1369, 2006

- **7 volontaires sains, 20 patients âgés de plus de 18 ans**
- **7 individus ont consenti au LBA**





- Activité FDG plus importante dans le parenchyme pulmonaire des patients mucoviscidosiques
- LBA : accumulation de 3H-déoxyglucose dans les PNN
- Corrélation aux mesures individuelles du VEMS

Rôle de la TEP-FDG dans la prise en charge de la sarcoïdose

TEP-FDG et médecine interne ?

- Extension de l'AMM européenne pour la détection de processus infectieux ou inflammatoires rencontrés en médecine interne :
- Bilan d'extension de la sarcoïdose
- Bilan d'extension des vascularites des gros vaisseaux et des MICI
- Diagnostic étiologique des fièvre au long cours

- Bilan d'extension initial des formes évoluées, compliquées ou atypiques de la maladie
- Grande Sensibilité et meilleure détection des localisations extra-thoraciques que la scintigraphie au Gallium (1)

Location of biopsy-proven sarcoidosis involvement	^{18}F-FDG PET/CT			^{67}Ga scintigraphy		
	No. of examined patient	No. of biopsied sites	Sensitivity (%)	No. of examined patient	No. of biopsied sites	Sensitivity (%)
Thoracic	13	13	100	7	7	71
Sinonasal	5	5	100	4	4	75
Pharyngo-laryngeal	5	5	80	3	3	67
Thoracic + extra-thoracic[a]	20	31	87	12	21	67
Thoracic + extra-thoracic[a] (comparative analysis: ^{18}F-FDG vs. ^{67}Ga)	12	21	86	12	21	67

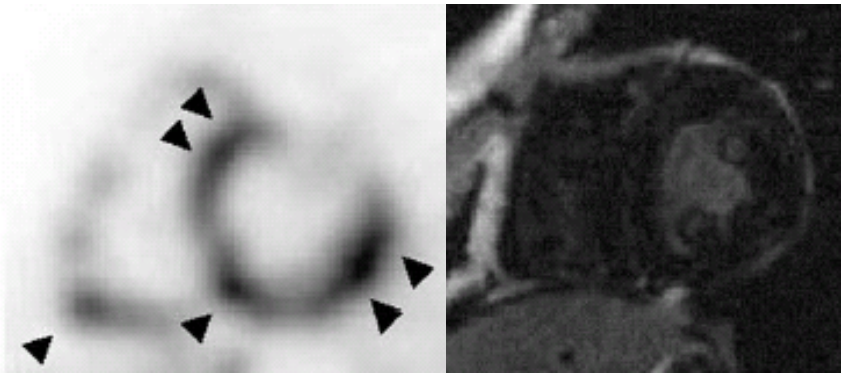
1. 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management : report of 20 cases. Eur J Nucl Mol Imaging 2008.

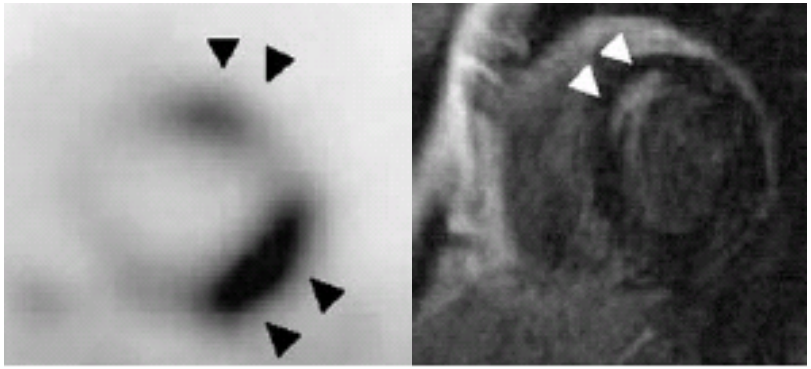
Myocardial imaging with ^{18}F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis

Hiroshi Ohira · Ichizo Tsujino · Shinji Ishimaru · Noriko Oyama · Toshiki Takei · Eriko Tsukamoto · Masatake Miura · Shinji Sakaue · Nagara Tamaki · Masaharu Nishimura

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:933–941

- **21 patients avec une sarcoïdose**
- **Suspects d'atteinte cardiaque sur anomalies ECG**





- Intérêt dans le diagnostic de la localisation cardiaque
- Prémédication par héparine intraveineuse (50UI/kg) 15 min avant l'injection du FDG : éteint la fixation myocardique physiologique en augmentant le taux d'acides gras libres circulants
- Se 87% pour la TEP vs 75% pour l'IRM

Tomographie par émission de positrons dans la pathologie thoracique en 2010

Marjolaine Georges
Service de Pneumologie
Hôpitaux Universitaires de Genève

Exploration en TEP de la physiologie respiratoire

TEP et fonctions pulmonaires

Echanges gazeux

Physiological Parameter	Compound and Method	Tracer Half-life
V_A	Bolus injection ^{13}N-N_2-saline	9.97 min
	^{13}N-N_2 gas equilibration washout	9.97 min
	^{19}Ne gas equilibration washout	17.4 s
	^{81m}Kr gas equilibration washout	13 s
$\dot{Q}$	Bolus injection ^{13}N-N_2-saline	9.97 min
	^{68}Ga-labeled particles	67.6 min
$\dot{V}_A/\dot{Q}$	Bolus injection ^{13}N-N_2-saline	9.97 min
	Continuous infusion ^{13}N-N_2-saline	9.97 min
	Continuous infusion $H_2{}^{15}O$	2.04 min
Blood volume	Inhalation of ^{11}CO	20.4 min
	Inhalation of $C^{15}O$	2.04 min
Plasma volume	^{11}C methyl albumin injection	20.4 min
PTCER	^{68}Ga-transferrin injection	67.6 min
	^{11}C-methylalbumin injection	20.4 min

Membrane alvéolo-capillaire

- Injection en 10sec d'une solution saline de ^{13}N-N_2
- Apnée de 20 à 30sec
- Quand le traceur arrive dans les capillaires pulmonaires, l'ensemble du ^{13}N-N_2 diffuse dans l'espace alvéolaire

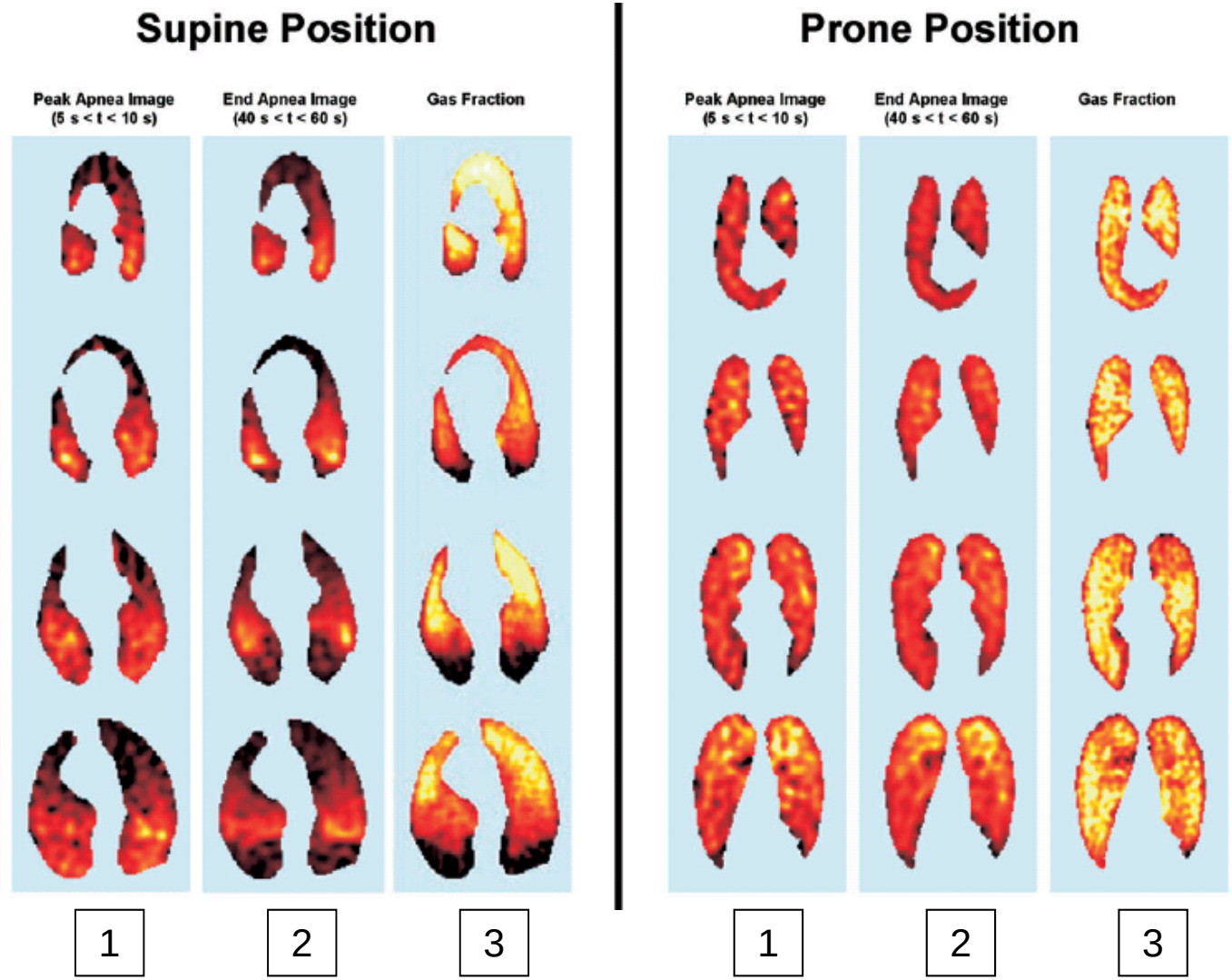
→ Le plateau d'activité pendant l'apnée est proportionnel à la diffusion

→ Le lavage du traceur est proportionnel à la ventilation

Effect of Prone Position on Regional Shunt, Aeration, and Perfusion in Experimental Acute Lung Injury

Torsten Richter, Giacomo Bellani, R. Scott Harris, Marcos F. Vidal Melo, Tilo Winkler, Jose G. Venegas, and Guido Musch

Am J Respir Crit Care Med Vol 172. pp 480–487, 2005



- Perfusion préférentielle des régions dorsales.

- Décubitus ventral

1 Distribution de la perfusion plus uniforme

2 Augmentation considérable de la fraction de la perfusion qui contribue aux échanges gazeux

3 Restauration de l'aération des régions dorsales

TEP et fonctions pulmonaires

Physiological Parameter	Compound and Method	Tracer Half-life
Inflammation	[^{18}F]fluorodeoxyglucose injection	110 min
Gene expression	Intratracheal delivery of adenovirus carrying the mHSV1-*tk* gene, followed by intravenous administration of 9-(4-[^{18}F]-fluoro-3-hydroxymethylbutyl)guanine	110 min

- Etude non-invasive de la ventilation, de la perfusion et de la perméabilité alvéolo-capillaire
- Outil prometteur de l'étude de l'expression génique

→ Rôle croissant dans la recherche biomédicale en liant la structure à sa fonction dans un système physiologique complexe

→ Progrès dans la compréhension de la physiologie pulmonaire