



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mise au point

## Radiothérapie de faible dose pour la pneumopathie covid-19 : rationnel biologique et revue de la littérature



### *Low dose radiotherapy for COVID-19 pneumopathy: Biological rationale and literature review*

C. Miran<sup>a,b</sup>, É. Bonnet<sup>a</sup>, B. Allignet<sup>b</sup>, S. Clippe<sup>a</sup>, M. El Hedi Zouai<sup>a</sup>, M. Bosset<sup>a</sup>, B. Fleury<sup>a</sup>, J.-B. Guy<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Centre de radiothérapie Marie-Curie, 159, boulevard Maréchal-Juin, 26000 Valence, France

<sup>b</sup> Hospices civils de Lyon, 69000 Lyon, France

#### INFO ARTICLE

##### Historique de l'article :

Reçu le 19 février 2021

Reçu sous la forme révisée

le 19 mars 2021

Accepté le 29 mars 2021

##### Mots clés :

Radiothérapie

Covid-19

SARS-CoV-2

Radiobiologie

Faible dose

##### Keywords:

Radiotherapy

COVID-19

SARS-CoV-2

Radiobiology

Low dose

#### RÉSUMÉ

La pandémie de *coronavirus disease 2019* (covid-19) due au *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-Cov-2) évolue depuis un peu plus d'un an. Si la majorité des formes est bénigne, des pneumopathies graves, voire mortelles, se développent chez certains patients plus à risque. De nombreuses pistes thérapeutiques ont été explorées avec cependant trop peu d'impact sur la mortalité. C'est dans ce contexte que Kirkby et Mackenzie ont rappelé en avril 2020 les propriétés anti-inflammatoires de la radiothérapie de faible dose (délivrant moins de 1 Gy) et son utilisation dans le traitement des pneumopathies bactériennes et virales avant l'ère des antibiotiques. En effet, de larges données *in vitro* et *in vivo* ont démontré le rationnel biologique à l'origine de la diminution de l'inflammation après une radiothérapie de faible dose dans de nombreuses pathologies. Depuis un an, trois essais cliniques de phase I/II ont été publiés ainsi qu'un essai randomisé, rapportant la faisabilité et l'amélioration clinique et biologique d'un traitement bipulmonaire par une dose 0,5 à 1 Gy. Treize autres études, dont une phase III randomisée, sont en cours dans le monde. Celles-ci pourront permettre de mieux apprécier les effets de la radiothérapie de faible dose pour la pneumonie à SARS-CoV-2. Cette revue s'attache à rappeler le rationnel biologique de l'utilisation de la radiothérapie de faible dose dans les pneumopathies, et de rapporter les résultats des essais publiés ou en cours sur son utilisation spécifique pour la pneumopathie à SARS-CoV-2.

© 2021 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

The world has now been facing the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic due to the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) since over a year. If most of clinical presentations are benign, fragile patients are at greater risk of developing severe or fatal lung disease. Many therapies have been explored with very low impact on mortality. In this context, Kirkby and Mackenzie have published in April 2020 a report reminding the anti-inflammatory properties of low-dose radiotherapy (delivering less than 1 Gy) and its use in the treatment of viral and bacterial pneumopathies before antibiotics era. Large *in vivo* and *in vitro* data have demonstrated the biological rationale and anti-inflammatory activity of low-dose radiotherapy in many pathologies. Over the past year, three phase I/II clinical trials have

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [dr.guy@cmc-valence.org](mailto:dr.guy@cmc-valence.org) (J.-B. Guy).

been published, as well as one randomized controlled trial, reporting the feasibility and the clinical and biological improvement of a 0.5 to 1 Gy treatment dose to the entire lung. 13 other studies, including a randomized phase III trial, are currently ongoing worldwide. These studies may provide data in the effect of low-dose radiotherapy in the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia. This article explains biological rationale of low-dose radiotherapy, and reports already published or ongoing studies on low-dose radiotherapy for SARS-CoV-2 pneumonia.

© 2021 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ou SARS-Cov-2, à l'origine de la *coronavirus disease 2019* (covid-19), a émergé en Chine en décembre 2019 d'une source zoonique [1]. A un an du début de la pandémie, plus de 100 millions de cas ont été rapportés dans le monde par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ainsi que 2,1 millions de décès au 28 janvier 2020. Si la majorité des cas est asymptomatique ou se présentant sous forme de symptômes modérés (fièvre, toux ou asthénie), certaines formes peuvent être responsables d'atteintes respiratoires graves avec prise en charge hospitalière. Ces formes graves peuvent aboutir à une défaillance respiratoire et multiviscérale [2] [3]. La gravité des symptômes et la mortalité semblent être associées à l'âge et au sexe masculin, ainsi qu'à certaines comorbidités telles que les maladies cardiaques, respiratoires et rénales chroniques, l'obésité, les maladies neurologiques, les cancers et l'insuffisance hépatique [4].

De nombreuses pistes thérapeutiques ont été explorées avec cependant peu d'impact sur la mortalité. L'oxygénothérapie, la corticothérapie et le support ventilatoire mécanique restent à ce jour les éléments essentiels dans le traitement de la pneumonie grave à SARS-CoV-2 [5]. L'étude intitulée « Solidarity » est la plus grande étude randomisée internationale à avoir été réalisée, avec la participation de plus de 30 pays et 11 000 patients [6]. Elle compare l'efficacité de l'association de lopinavir et de ritonavir, du remdesivir, de l'hydroxychloroquine et l'interféron dans la prise en charge de la pneumonie covid-19. Les résultats provisoires de décembre 2020 n'ont pas montré de réduction significative de la mortalité à 28 jours, ni d'effet sur l'initiation de la ventilation ou la durée d'hospitalisation en comparaison aux soins standards. D'autres études ont montré que l'association lopinavir/ritonavir, le remdesivir (antiviraux) et le tocilizumab (anti-interleukine 6) sont associés significativement à un temps de récupération plus court, tandis que l'hydroxychloroquine serait au contraire plus délétère [7,8]. Des immunosuppresseurs tels que le sarilumab (anti-interleukine 6) ou l'anakinra (anti-interleukine 1) sont également à l'essai. L'utilisation de dexaméthasone a quant à elle montré une diminution de mortalité dans l'étude intitulée « Recovery », chez les patients sous oxygénothérapie ou ventilation mécanique et est donc utilisée en routine en France dans ces indications [9]. Enfin, plusieurs vaccins ont vu le jour pour lutter contre la propagation du virus. Parmi eux, le vaccin à ARN de Pfizer testé sur plus de 21 000 participants s'est révélé être efficace dans 95 % des cas et avec un profil de tolérance correct dans l'étude pivot [10]. Celui de Moderna testé sur 15 000 personnes lors de la phase 3 a également montré une forte efficacité avec 94 % de prévention contre le virus [11].

Devant les taux de mortalité importants de la covid-19 et le peu de traitements efficaces disponibles, Kirkby, Mackenzie et al., ainsi que Cosset et al. en avril et juin 2020 ont attiré l'attention de la communauté de radiothérapie sur l'utilisation historique de radiothérapie de faible dose (délivrant moins de 1 Gy) pour les pneumonies virales et bactériennes avant l'ère des antibiotiques

[12,13]. Plusieurs essais ont depuis vu le jour pour évaluer cette technique. L'objectif de cet article est de faire une synthèse des données disponibles sur l'emploi de la radiothérapie de faible dose ou *low-dose radiotherapy* (LDRT) pour la pneumonie covid-19.

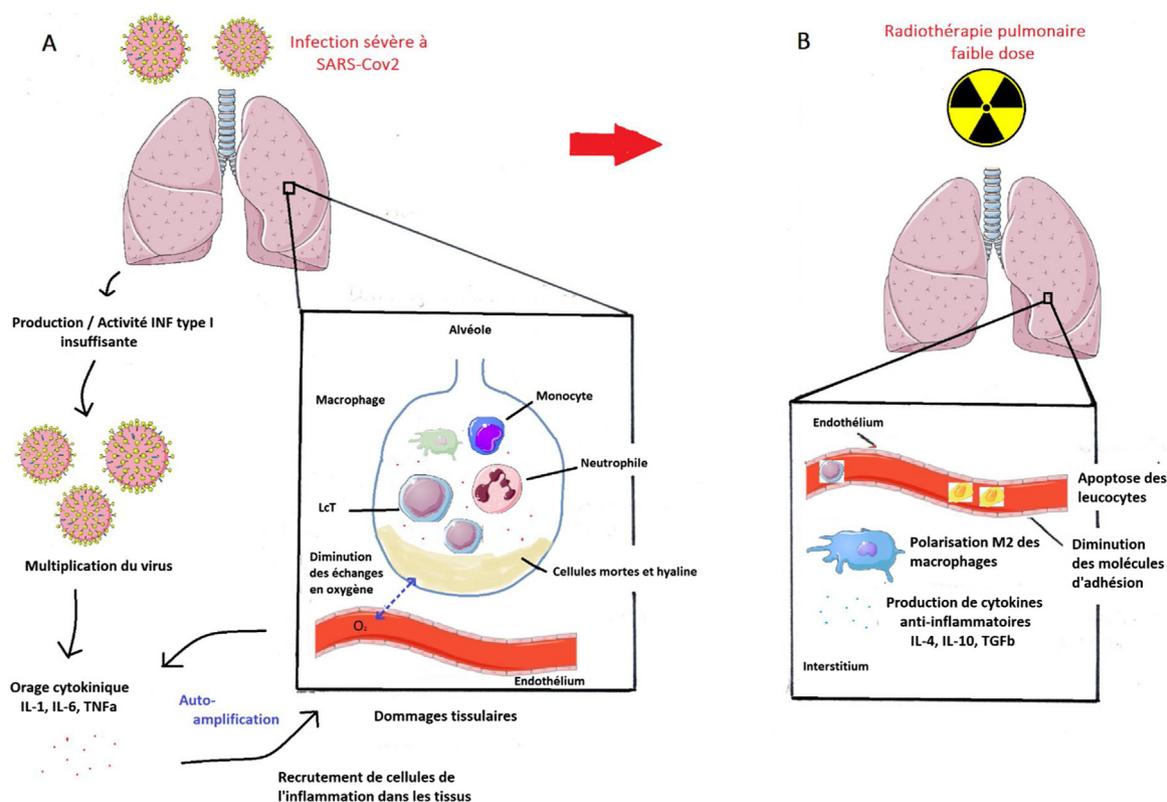
## 2. Radiothérapie de faible dose pour la pneumonie covid-19 : quel rationnel ?

### 2.1. Physiopathologie de l'infection à SARS-Cov2

Le SARS-Cov 2, de la famille des Coronaviridae, est un virus à ARN pouvant infecter les animaux et les humains. En entrant chez son hôte, et en infectant les pneumocytes de type II, il entraîne l'activation des lymphocytes T CD4 qui se transforment en lymphocytes T helper 1 (Th1). Il permet également via les *Toll-like receptors* (TLRs) le recrutement de macrophages M1 pro-inflammatoires, l'activation de l'inflammasome et la libération de cytokines [14]. C'est cet orage cytokinique qui en l'absence de rétrocontrôle provoque les lésions tissulaires pulmonaires et joue un rôle dans la sévérité de l'atteinte respiratoire. L'infection à SARS-CoV-2 est divisée en trois phases : le stade I, correspondant à la période d'incubation asymptomatique pendant laquelle le virus n'est pas forcément détectable ; le stade II pendant lequel les symptômes sont modérés et le stade III correspondant à la forme respiratoire sévère associée à une charge virale élevée [2]. Environ 15 % des infections à SARS-CoV-2 évoluent vers une forme sévère et 20 à 50 % des patients intubés en décèdent [15]. La réponse immunitaire à cette infection peut prendre deux formes. La première consiste en une réponse immune protectrice normale, qui permet l'élimination du virus et l'absence de progression vers un stade sévère de la maladie. La seconde implique une réponse immunitaire inadaptée via une production et activité insuffisante des interférons de type I, avec propagation du virus et inflammation exagérée (orage cytokinique) conduisant à la destruction des tissus ayant une expression importante d'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ou ACE2 (intestin, rein, poumon) [16].

### 2.2. Radiothérapie au XX<sup>e</sup> siècle

La radiothérapie de faible dose a été depuis longtemps utilisée pour ses vertus anti-inflammatoires dans le traitement des maladies bénignes, telles que les maladies cutanées (eczéma, psoriasis), les entésopathies et arthropathies, les exophtalmies basedowiennes ou encore les gynécomasties [17]. Encore aujourd'hui, nos confrères allemands traitent 50 000 patients par an pour des maladies non malignes (maladies dégénératives osseuses, maladies hyperprolifératives, maladies fonctionnelles symptomatiques, etc.) avec de très bons résultats en termes de résolution de douleurs et d'amélioration de la qualité de vie [18]. En Belgique, une enquête de 2016 montre une diminution importante du nombre de patients traités pour des affections bénignes non tumorales mais qui reste utilisée dans le traitement de la gynécomastie, des cicatrices chéloïdes ou encore en cas de formations osseuses hétérotiques



**Fig. 1.** Physiopathologie de la pneumonie *coronavirus disease 2019* (covid-19) et réponse biologique à la radiothérapie. A : Au cours d'une infection sévère à *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), la production insuffisante d'interféron de type I mène à la multiplication du virus à l'origine de l'orage cytokinique et de l'afflux de cellules immunitaires dans les alvéoles pulmonaires. Cette cascade provoque des lésions pulmonaires et un œdème entravant les échanges gazeux ; B : La radiothérapie de faible dose dans les poumons en cours d'infection à SARS-CoV2 limite l'inflammation en induisant l'apoptose des leucocytes et diminue leur arrivée dans le tissu interstitiel via la diminution des molécules d'adhésion endothéliales. Elle permet la polarisation des macrophages vers le phénotype M2 augmentant ainsi la production de cytokines anti-inflammatoires. LcT : lymphocyte T ; INF : interféron ; IL : interleukine ; TNFα : *tumour necrosis factor alpha* ; TGFβ : *transforming growth factor beta*.

[19]. Avant l'avènement des antibiotiques, la radiothérapie de faible dose a également été utilisée dans le traitement des pneumopathies virales et bactériennes [20,21]. En 1943, Oppenheimer et al. ont irradié 56 patients atteints de pneumonie virale à des doses de 0,35 à 0,9 Gy. Il a été montré une efficacité de la radiothérapie de faible dose dès lors que les patients étaient traités rapidement après l'apparition des premiers symptômes, tandis que la récupération était plus compliquée en cas de traitement différé d'une semaine [22]. Calabrese, et Dhawan ont rapporté dans leur revue de littérature de 2013 l'approche par radiothérapie de faible dose des pneumonies virales et bactériennes au XX<sup>e</sup> siècle. Au total, 863 patients ont été pris en charge, avec une réduction de mortalité de 30 % à 10 % et une amélioration clinique rapide après une séance unique de radiothérapie, ainsi que des taux de guérison de 83 % [23]. D'autres études réalisées chez plus de 6000 patients ont également montré un bénéfice de la radiothérapie de faible dose dans le traitement de l'asthme [24]. Ces essais démontrent que la radiothérapie délivrée à faible dose a des propriétés anti-inflammatoires, et permet une amélioration significative de la fonction respiratoire et donc de l'état clinique des patients.

### 2.3. Rationnel biologique

La réponse immunitaire est régulée par un processus séquentiel dépendant de la production de médiateurs de l'inflammation, de l'expression de molécules d'adhésion cellulaire et de l'interaction entre les leucocytes et les cellules de l'endothélium. C'est ce processus qui est à l'origine des réactions œdémateuses, érythémateuses et de la douleur. Tandis que la radiothérapie à des doses de plus de 2 Gy a tendance à exacerber l'inflammation, la radiothérapie

de faible dose (moins de 1 Gy) a une action anti-inflammatoire via plusieurs mécanismes [25]. Tout d'abord, en inhibant la *nitric oxyde synthase* (iNOS), elle réduit les interactions entre leucocytes et endothélium et diminue la vasodilatation des vaisseaux (Fig. 1). Elle réduit également l'expression des molécules d'adhésion endothéliale [26,27]. Meziani et al. ont récemment montré chez la souris et sur des macrophages humains in vitro que la radiothérapie de faible dose induisait une augmentation de la production de macrophages associés aux nerfs et voies aériennes (NAMs) ainsi que de cytokines régulatrices de l'inflammation IL-10, tout en réduisant les dommages histologiques et l'infiltration cellulaire CD45+ après infection à Influenza [28]. D'autres auteurs ont montré que cette production de cytokines régulatrices de l'inflammation, IL-10 et *transforming growth factor β* (TGFβ), via la polarisation des macrophages vers leur phénotype M2, influait sur l'apoptose des leucocytes et sur la formation de radicaux libres [17,29]. Dans les modèles murins, une augmentation des lymphocytes T régulateurs est également observée après une irradiation de faible dose [30]. Il paraît donc rationnel que la radiothérapie de faible dose délivrée aux poumons d'un patient atteint de pneumonie covid-19 réduise l'inflammation, remédiant aux symptômes potentiellement mortels [12].

### 3. Effets secondaires de la radiothérapie de faible dose

La crainte d'effets secondaires de la radiothérapie et en particulier de l'apparition à long terme de tumeurs radio-induites (TRI) explique la réticence à l'emploi de la radiothérapie de faible dose pour le traitement de maladies non cancéreuses [31]. Dans leur article, Salomaa et al. se sont opposés à l'utilisation de la

radiothérapie de faible dose pour la pneumonie à SARS-CoV-2, soulignant le risque trop important de cancer du poumon et de maladies cardiovasculaires secondaires au traitement [32]. Cent-vingt années de radiothérapie ainsi que les catastrophes atomiques multiples (Hiroshima, Tchernobyl, etc.) nous ont appris que les radiations ionisantes pouvaient entraîner des effets secondaires plus ou moins sévères. Quelle est cependant la toxicité pulmonaire attendue à des doses de 50 à 100cGy dans le cadre du traitement de l'orage cytokinique ? Rappelons tout d'abord que les doses utilisées ici sont nettement moins importantes que les doses nécessaires au traitement d'une tumeur maligne (20 à 80 Gy pour les plus résistantes).

Deux types d'effets secondaires sont rapportés à la radiothérapie. Les effets stochastiques, qui comprennent le risque de cancers radio-induits, sont connus depuis 1902 et les paramètres en cause ont été bien étudiés [30–32]. Il existe une relation entre la dose et la survenue de cancers avec un seuil minimal généralement proposé à 100 mSv (100 mGy si irradiation par photons). La dose proposée ici de l'ordre de 500 à 1000 mGy est donc un peu supérieure à ce seuil pratique. Cependant, il importe de considérer en parallèle l'âge du patient, second paramètre lié de façon étroite à la carcinogenèse radio-induite. En effet, si ce risque ne peut être occulté chez l'enfant et l'adulte jeune, il diminue notablement avec l'âge, jusqu'à devenir nul chez les personnes âgées. Il a été par exemple montré chez la femme que le risque attribuable sur une vie à une irradiation de 1 Sv est de 10 % à l'âge de 10 ans, 5 % à 30 ans, 2 % à 60 ans et nul à 80 ans [33]. Il faut enfin ajouter que la plupart des effets secondaires de l'irradiation ont été extrapolés de modèles d'accidents radioactifs où les gens étaient exposés à une irradiation du corps entier. L'irradiation n'impliquant ici que le thorax et le traitement s'adressant essentiellement à des patients âgés, il semble que le risque de cancers radio-induits reste minime dans une telle situation [17].

Les effets déterministes sont quant à eux des effets dont la sévérité augmente avec la dose [34]. Dans le cadre présent, les deux organes à risque dans le volume irradié sont le poumon et le cœur. De nombreuses données tant expérimentales que cliniques permettent de cerner les doses seuils qu'il convient de ne pas dépasser. Pour le poumon et avec un fractionnement classique le seuil reconnu est celui de 20 Gy [35,36]. Pour le cœur, 30 Gy est considéré comme le seuil de toxicité en fractionnement classique [37]. A l'institut Gustave-Roussy, il a été testé avec succès dans une courte série une dose de 1 Gy d'irradiation pour traiter des cas sévères de réaction du greffon contre l'hôte sans qu'il n'ait été noté de toxicité cardiaque [38].

En conclusion, les doses très faibles de 0,5 à 1 Gy proposées pour traiter les formes sévères de pneumopathies à SARS-Cov-2 semblent bien se situer très en dessous des seuils de toxicité, qu'il s'agisse du risque carcinogène ou des effets déterministes pulmonaires et cardiaques.

#### 4. Modalités techniques de mise en œuvre

Outre les réticences liées à la crainte des effets secondaires, certains auteurs soulignent les difficultés logistiques de réalisation d'un tel traitement et les risques de contamination du personnel médical et des autres patients, ainsi que les problèmes liés au déplacement de ces patients atteints de covid-19 en radiothérapie [12]. Il faut cependant rappeler que de nombreux patients atteints du virus ont continué à être pris en charge par radiothérapie depuis le début de l'épidémie avec des mesures d'hygiène adaptées aux recommandations des sociétés savantes, et que les services de radiothérapie étaient déjà habitués à traiter des patients atteints de maladies assez proches (bactérie multirésistante, etc.) avant la pandémie.

#### 5. Données actuelles : études publiées

Peu d'essais ou case report ont déjà été publiés pour des patients ayant reçu de la radiothérapie à visée anti-inflammatoire dans le cadre d'une pneumonie à SARS-CoV-2. Les essais cliniques sont rapportés dans le [Tableau 1](#).

L'essai intitulé « Rescue 1-19 », de phase I/II de l'*Emory University Hospital* a étudié la sécurité et l'efficacité d'une dose unique de radiothérapie de faible dose dans l'ensemble des poumons, sur une population d'âge médian de 90 ans aux comorbidités nombreuses [39]. L'objectif principal était la tolérance, évaluée au travers de la réponse clinique, radiologique et biologique, après une radiothérapie bipulmonaire en séance unique de 1,5 Gy. L'analyse intermédiaire de l'essai publié en juin 2020 a montré que sur les cinq patients pris en charge (sept patients inclus au total), quatre ont été sevrés d'oxygène (trois dans les 24 heures) en une durée moyenne de 1,5 jours. Après 3 jours, 80 % des biomarqueurs étaient stables ou en amélioration. La moyenne de sortie d'hospitalisation était de 12 jours. Aucune toxicité de la radiothérapie n'a été remarquée.

Une autre étude menée à l'*Imam Hossein Hospital* en Iran [40] a évalué l'efficacité d'une séance de 0,5 Gy contre 1 Gy associée au traitement national standard de la covid-19 chez des patients de plus de 60 ans requérant une oxygénothérapie hospitalisés pour une pneumonie due au SARS-CoV-2. Sur les dix patients inclus, cinq patients ont reçu une dose unique de 0,5 Gy et quatre de 1 Gy, et un a reçu une seconde dose de 0,5 Gy quelques jours plus tard. Neuf patients ont vu une amélioration éphémère de la saturation en oxygène (+5 %) et une diminution de la température corporelle à j1 de la radiothérapie. Six patients sont rapidement sortis d'hospitalisation mais deux sont décédés dans les trois jours au domicile. Les quatre patients restants sont décédés à l'hôpital. En somme, le critère principal, la réponse clinique (sortie d'hospitalisation ou sevrage en O<sub>2</sub>) et la mortalité étaient respectivement à j28 dans les groupes 0,5 et 1 Gy de 71 % contre 50 % ( $p = 0,57$ ), 60 % contre 50 % ( $p = 0,64$ ) et 50 % contre 75 % ( $p = 0,57$ ).

La troisième étude publiée, intitulée « Lowrad-Cov19 » a évalué la réponse radiologique après irradiation pulmonaire à la dose de 1 Gy en une fraction chez des patients de plus de 50 ans sous corticoïdes. L'étude a montré une amélioration radiologique significative entre la première et la troisième scanographies (soit à sept jours). Sur le plan clinique et biologique, il existait une amélioration respiratoire chez la majorité des patients à 72 h du traitement, accompagnée d'une diminution des paramètres biologiques étudiés. Sur les neuf patients traités, deux sont décédés au terme des 112 jours de suivi. Les sept autres sont sortis d'hospitalisation oxygénoquérants (max 3 L/min) [41].

Tout récemment, ont été publiés les résultats de l'étude randomisée intitulée « Covid-RT-01 », évaluant la réduction du temps de ventilation mécanique chez des patients intubés ou sous ventilation non invasive, après irradiation pulmonaire à la dose de 1 Gy. Cette étude menée chez 22 patients déjà en phase très avancée de la maladie n'a pas montré de bénéfice d'une radiothérapie de faible dose, sur le critère de jugement principal ni sur la survie globale [42].

Enfin, Del Castillo et al. ont publié le cas clinique d'un patient de 64 ans hospitalisé avec une détérioration respiratoire rapide malgré un traitement par ceftriaxone, hydroxychloroquine et azithromycine puis tocilizumab. Ce patient a reçu une séance de radiothérapie compassionnelle de 1 Gy dans les deux poumons, avec une amélioration de la fonction respiratoire en trois jours. Il n'y a pas eu de toxicité aiguë en relation avec la radiothérapie [43].

**Tableau 1**  
Essais cliniques publiés sur le traitement de la pneumonie à Covid-19 par radiothérapie faible dose.

| Études                    | RESCUE 1-19 trial   | Imam Hossein Hospital   | LOWRAD-Cov19  | COVID-RT-01  |
|---------------------------|---|---|---|--|
| Pays de recrutement       | États-Unis  | Iran  | Espagne   | Suisse   |
| Numéro NCT                | NCT04366791   | NCT04390412   | NCT04420390   | NCT04598581  |
| Design de l'étude         | Phase I/II<br>Non randomisée  | Phase II<br>Non randomisée  | Phase I/II<br>Non randomisée  | Phase II<br>Essai randomisé<br>Double aveugle  |
| Nombre de patients inclus | 7 patients  | 10 patients   | 9 patients  | 22 patients  |
| Âge médian                | 90 ans  | 75 ans  | 66 ans  | 75 ans   |
| Critères d'inclusion      | Patients<br>oxygénorequérants<br>PCR positive<br>Infiltrats pulmonaires<br>radiologiques<br>Détérioration clinique                  | Patients > 60 ans<br>SpO <sub>2</sub> < 93 % ou FR > 30/min   | Patients > 50 ans<br>PCR positive<br>Infiltrats pulmonaires<br>radiologiques<br>Oxygénorequérance                                   | Hommes > 40 ans et<br>femmes > 50 ans<br>Pneumonie sévère en unité<br>de soins intensifs     |
| Critères d'exclusion      | Thérapie anti-COVID 1 jour<br>avant ou 3 jours après la<br>radiothérapie<br>Patients intubés  | Instabilité<br>hémodynamique<br>Patients intubés<br>SDRA sévère<br>Choc septique<br>Antécédent de<br>cancer/insuffisance<br>cardiaque   | Comorbidité sévère<br>rendant l'irradiation<br>impossible   | Femmes enceintes   |
| Objectif principal        | Réponse clinique (sortie<br>d'hospitalisation/sevrage<br>en oxygène), radiologique<br>et biologique                                 | Amélioration de la SpO <sub>2</sub> à<br>j1   | Réponse radiologique à<br>j3 et j7 du traitement  | Réduction du temps sous<br>ventilation mécanique   |
| Objectifs secondaires     | /   | Taux d'intubation après<br>LDRT<br>Durée de séjour en USI<br>Mortalité à j28<br>Modifications<br>biomarqueurs (CRP, IL-6,<br>ferritine, PCT, DDimères)                        | Toxicité<br>Durée d'hospitalisation<br>Modification des<br>biomarqueurs<br>SAFI à j3 et j7 du<br>traitement                         | Amélioration SAFI<br>Survie à j15 et j28<br>Modification des<br>biomarqueurs                 |
| Schéma de radiothérapie   | 1,5 Gy bi-pulmonaire<br>monofractionné  | 0,5 Gy bi-pulmonaire<br>non-fractionné ou<br>1 Gy en bi-pulmonaire<br>non-fractionné  | 1 Gy bi-pulmonaire<br>monofractionné  | 1 Gy bi-pulmonaire<br>monofractionné   |
| Principaux résultats      | 5 patients traités (2 intubés<br>avant) :<br>4 sevrés en O <sub>2</sub> avec une<br>durée moyenne de 1,5 jours<br>Tous en vie à j14 | Amélioration SpO <sub>2</sub> à<br>j1 pour 9 patients<br>4 patients décédés entre<br>j3 et j10<br>Sur les 6 patients sortis<br>d'hospitalisation, 2 décès<br>dans les 3 jours | Pas de modification<br>radiologique à j3<br>Amélioration SAFI à j3 et j7<br>Amélioration des<br>biomarqueurs à 1 semaine<br>2 décès | Pas de différence à j15 pour<br>le critère principal<br>Pas de différence en survie<br>à j28 |

PCR : polymérase chain reaction ; SpO<sub>2</sub> : saturation sanguine en oxygène ; FR : fréquence respiratoire ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; LDRT : *low-dose radiotherapy* ; USI : unité de soins intensifs ; CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine ; SAFI : SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> index.

## 6. Études en cours sur la prise en charge de la covid-19 par la radiothérapie de faible dose

Quatorze études cliniques sont en cours aux États-Unis, en Espagne, en Suisse, en Italie, en Angleterre, en Inde et au Mexique, évaluant l'efficacité et la tolérance de différentes doses de radiothérapie sur les poumons, dans les pneumonies à SARS-CoV-2 (Tableau 2).

La majorité des études en cours inclue des patients hospitalisés ne nécessitant pas encore de ventilation mécanique et ne répondant pas aux traitements standard. Elles évaluent la réponse clinique à la radiothérapie de faible dose [44–51]. L'étude Lowrad Cov19 s'intéresse quant à elle à la réponse radiologique après radiothérapie de faible dose [52]. Deux études, l'une espagnole, non randomisée, et l'autre conduite en Angleterre, veulent montrer l'impact d'une fraction de 0,5 Gy sur les poumons, avec la possibilité d'administrer une deuxième dose de 0,5 Gy 48 h après, sur la modification de la pression partielle d'oxygène/fraction inspirée en oxygène 48 h après le traitement [53,54]. L'étude intitulée « Vented » se penche pour sa part sur l'irradiation bipulmonaire à la dose de 0,8 Gy chez des patients sous ventilation mécanique avec comme objectif principal le taux de mortalité à 28 jours [55]. Enfin, Rescue 1–19 est la seule étude de phase III randomisée en cours, faisant suite à l'étude pilote présentée plus haut. Elle évalue une

irradiation pulmonaire de 1,5 Gy chez des patients de plus de 18 ans souffrant d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) requérant une supplémentation en oxygène [56].

## 7. Discussion

La radiothérapie de faible dose a pendant longtemps été utilisée pour ses propriétés immunomodulatrices pour les pneumonies avec une efficacité notable. Si cette technique a été délaissée par la suite avec l'apparition de la pénicilline et la crainte d'effets secondaires tardifs (notamment carcinogènes), celle-ci réapparaît en cette période de pandémie, devant le peu de traitements disponibles face à la sévérité de la pneumonie à SARS-CoV-2.

Trois études de phase I/II réalisées sur un faible nombre de patients (moins de dix) en phase sévère de la maladie ont montré la faisabilité, l'amélioration clinique et biologique, et l'absence de toxicité aiguë après administration d'une dose de 0,5 à 1,5 Gy dans les poumons. La quatrième étude, de l'équipe suisse, publiée récemment, n'a pas retrouvé de bénéfice en termes de diminution du temps de ventilation mécanique ou de survie. Il faut cependant noter que cette étude concernait d'une part un très faible nombre de patients, sous ventilation mécanique en phase très avancée de la pneumopathie à SARS-CoV-2. De nombreuses données

**Tableau 2**  
Essais cliniques ouverts, en cours d'inclusion ou en attente de résultats.

| Études<br>Pays de recrutement  | Numéro NCT  | Design de l'essai   | Nombre de patients prévus | Objectif principal  | Schéma de radiothérapie   | Date de début  |
|--|-------------|---|---------------------------|---|---|----------------|
| <i>RESCUE 1-19 trial</i><br>État-Unis  | NCT04433949 | Phase III<br>Randomisée<br>Bras contrôle<br>Essai clinique ouvert | 52 patients               | Réduction de l'oxygénorequérance  | 1,5 Gy bi-pulmonaire non-fractionné                                 | Avril 2020     |
| <i>ULTRA-COVID</i><br>Espagne  | NCT04394182 | NA<br>Bras unique<br>Essai clinique ouvert                        | 15 patients               | Oxygénothérapie et saturation à j2  | 0,8 Gy bi-pulmonaire non-fractionné                                 | Avril 2020     |
| <i>Low dose anti-inflammatory radiotherapy for the treatment of pneumonia by Covid-19</i><br>Espagne | NCT04380818 | NA<br>Non randomisée<br>Bras contrôle<br>Essai clinique ouvert    | 106 patients              | Évolution PAFI O <sub>2</sub> à 48 h  | 0,5 Gy bi-pulmonaire non-fractionné ± 0,5 Gy supplémentaires à 48 h | Mai 2020       |
| <i>LDRT to treat COVID19 pneumonia</i><br>Angleterre   | NCT04572412 | NA<br>Bras unique<br>Essai clinique ouvert                        | 13 patients               | Tolérance   | 0,5 Gy bi-pulmonaire non-fractionné + 0,5 Gy à 48 h                 | Octobre 2020   |
| <i>COLOR-19</i><br>Italie  | NCT04377477 | NA<br>Bras unique<br>Essai clinique ouvert                        | 30 patients               | Durée d'hospitalisation/nombre d'admissions en USI  | 0,7 Gy bi-pulmonaire monofractionné                                 | Mai 2020       |
| <i>LDRT for covid19 pneumonia</i><br>Inde  | NCT04394793 | NA<br>Bras unique<br>Essai clinique ouvert                        | 10 patients               | Amélioration clinique selon score NEWS<br>Durée d'hospitalisation<br>Taux de mortalité        | 0,7 Gy bi-pulmonaire non-fractionné                                 | Juin 2020      |
| Lung irradiation for Covid19 pneumonia<br>État-Unis  | NCT04393948 | NA<br>Randomisée<br>3 Bras<br>Essai clinique ouvert               | 48 patients               | Amélioration clinique à J4 selon une échelle à 7 points                                       | 1 Gy monofractionné sur le poumon droit ou bi-pulmonaire            | Mai 2020       |
| <i>Anti inflammatory effect of LDRT for Covid 19 pneumonia</i><br>Mexique                            | NCT04534790 | NA<br>Randomisée<br>Bras contrôle<br>Étude en double aveugle      | 30 patients               | Amélioration clinique et de la saturation en O <sub>2</sub>                                   | 1 Gy bi-pulmonaire non-fractionné                                   | Septembre 2020 |
| <i>PREVENT</i><br>État-Unis  | NCT04466683 | Phase II<br>Randomisée<br>3 Bras<br>Essai clinique ouvert         | 100 patients              | Taux de ventilation mécanique<br>Durée d'hospitalisation<br>Mortalité à 30 jours              | 0,35 Gy vs 1 Gy bi-pulmonaire non-fractionné                        | Juin 2020      |
| <i>COVRTE-19</i><br>Espagne  | NCT04414293 | NA<br>Bras unique<br>Essai clinique ouvert                        | 41 patients               | Saturation en oxygène du sang à 48 h<br>Amélioration radiologique à 48 h<br>Taux de mortalité | LDRT thoracique   | Octobre 2020   |
| <i>LDWLRT for older patients with covid19 pneumonitis</i><br>Suisse                                  | NCT04493294 | Phase I/II<br>Bras unique<br>Essai clinique ouvert                | 500 patients              | Taux de mortalité   | LDRT thoracique   | Décembre 2020  |
| <i>VENTED</i><br>État-Unis   | NCT04427566 | Phase II<br>Bras unique<br>Essai clinique ouvert                  | 24 patients               | Taux de mortalité à j28   | 0,8 Gy bi-pulmonaire non-fractionné                                 | Juin 2020      |
| <i>LOWRAD-Cov19</i><br>Espagne   | NCT04420390 | NA<br>Bras unique<br>Essai clinique ouvert                        | 41 patients               | Réponse radiologique à j3 et j7   | 1 Gy bi-pulmonaire non-fractionné                                   | Juin 2020      |

NA : non applicable ; LDRT : *low-dose radiotherapy* ; USI : unité de soins intensifs ; PAFI : SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> index.

in vitro et in vivo ont montré l'action anti-inflammatoire de la radiothérapie de faible dose et celle-ci semble bien réduire l'état hyper inflammatoire causé par l'orage cytokinique dans l'infection sévère à SARS-CoV-2 mais il faudra attendre les résultats d'essais randomisés en cours dans plusieurs pays, sur des cohortes de patients plus importantes, pour évaluer l'efficacité et la viabilité de ce traitement. Les données historiques précédemment publiées sur l'utilisation de la radiothérapie de faible dose dans un contexte de pneumopathie laissent présager des résultats positifs des essais en cours [17,18].

En termes de tolérance, il n'a pas été constaté d'effets secondaires à la phase aiguë du traitement. Le risque de toxicité tardive pour des doses de 1 Gy reste très marginal, surtout chez des patients à l'espérance de vie limitée, âgés ou atteints de comorbidité menaçant leur espérance de vie à plus ou moins long terme. Les patients inclus dans les trois essais publiés avaient tous plus de 64 ans et il paraît à ce jour raisonnable de réserver ce type de traitement à des sujets âgés.

Le défi principal réside dans la détermination de la meilleure séquence thérapeutique. Les données précédemment publiées sur les pneumopathies virales et bactériennes traitées irradiation de faible dose plaident pour une irradiation précoce pour anticiper les dommages tissulaires liés à l'orage cytokinique [22]. À l'inverse, une irradiation trop précoce risquerait d'entraver la réponse immunitaire bénéfique dans la lutte contre l'infection. Les études ancillaires menées en parallèle des études cliniques en cours permettront d'apporter les données nécessaires à la plus fine compréhension des paramètres biologiques impliqués.

Enfin, sur un plan pratique, la radiothérapie thoracique est un traitement facile et rapide à mettre en œuvre, accessible dans tous les pays, pouvant être aisément proposée aux patients non intubés. La plupart des essais ont été d'ailleurs été construits avec des patients sans ventilation mécanique, ce qui rend le traitement bien plus facile à mettre en œuvre.

Au regard de ces données, et dans l'attente des données à venir des essais en cours, la radiothérapie de faible dose doit rester un

traitement à proposer chez des patients bien sélectionnés, en échec des thérapeutiques disponibles ou dans le cadre d'essais cliniques.

### Contribution des auteurs

CM : collecte et interprétation des données, rédaction du manuscrit initial et corrections ; JBG, BA, BF : relecture et correction du manuscrit ; EB, SC, MB, MEZ : relecture du manuscrit.

### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
- Casella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment of coronavirus. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020*.
- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021;384:497–511, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
- Misra S, Nath M, Hadda V, Vibha D. Efficacy of various treatment modalities for nCoV-2019: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13383, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13383>.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
- The RECOVERY, Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403–16, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- Kirkby C, Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiother Oncol* 2020;147:221, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.004>.
- Cosset J-M, Deutsch É, Bazire L, Mazeron J-J, Chargari C. Irradiation pulmonaire à faible dose pour l'orage de cytokines du COVID-19 : pour quoi pas ? *Cancer Radiother* 2020;24:179–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2020.04.003>.
- Lara PC, Burgos J, Macias D. Low dose lung radiotherapy for COVID-19 pneumonia. The rationale for a cost-effective anti-inflammatory treatment. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;23:27–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2020.04.006>.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Dhawan G, Kapoor R, Dhawan R, Singh R, Monga B, Giordano J, et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother Oncol* 2020;147:212–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.002>.
- Torres Royo L, Antelo Redondo G, Arquez Pianetta M, Arenas Prat M. Low-dose radiation therapy for benign pathologies. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020;25:250–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2020.02.004>.
- Seegenschmiedt MH, Mücke O, Muecke R. Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. *Br J Radiol* 2015;88:20150080, <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20150080>.
- Van Houtte P, Remouchamps V, Lievens Y. Une enquête de l'utilisation en Belgique de la radiothérapie pour des affections bénignes, non-tumorales. *Cancer Radiother* 2020;24:11–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2019.09.004>.
- Baylin GJ, Dubin IN, Gobbel WC. The effect of Roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on feline virus pneumonia. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1946;55:473–7.
- Powell EV. Radiation therapy of lobar pneumonia. *Texas State J Med* 1936;32:237–40.
- Oppenheimer A. Roentgen therapy of interstitial pneumonia. *J Pediatr* 1943;23:534–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(43\)80256-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(43)80256-0).
- Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J Biol Med* 2013;86:555–70.
- Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R. The use of X rays in the Treatment of bronchial asthma: a historical assessment. *Radiat Res* 2015;184:180–92, <http://dx.doi.org/10.1667/RR14080.1>.
- Rödel F, Keilholz L, Herrmann M, Sauer R, Hildebrandt G. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 2007;83:357–66, <http://dx.doi.org/10.1080/09553000701317358>.
- Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M, Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 2000;54:273–82, [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00141-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00141-9).
- Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Willis D, Trott K-R. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 2002;78:315–25, <http://dx.doi.org/10.1080/09553000110106027>.
- Meziani L, Robert C, Classe M, Costa BD, Mondini M, Clemenson C, et al. Low doses of radiation increase the immunosuppressive profile of lung macrophages during viral infection and pneumonia. *BioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.11.077651> [2020.05.11.077651].
- Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R, Kozumbo WJ. Radiotherapy treatment of human inflammatory diseases and conditions: optimal dose. *Hum Exp Toxicol* 2019;38:888–98, <http://dx.doi.org/10.1177/0960327119846925>.
- Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Ohshima Y, Tago F, Masada A, Kojima S. Suppressing effect of low-dose gamma-ray irradiation on collagen-induced arthritis. *J Radiat Res (Tokyo)* 2008;49:381–9, <http://dx.doi.org/10.1269/jrr.08002>.
- Kirsch DG, Diehn M, Cucinotta FA, Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother Oncol* 2020;147:217–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.060>.
- Salomaa S, Bouffler SD, Atkinson MJ, Cardis E, Hamada N. Is there any supportive evidence for low dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia? *Int J Radiat Biol* 2020;96:1228–35, <http://dx.doi.org/10.1080/09553002.2020.1786609>.
- Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.027>.
- Mooi WJ. Radiation pathology. *J Clin Pathol* 2002;55:480.
- McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1187–203, [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00429-0](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(94)00429-0).
- Fowler JF, Travis EL. The radiation pneumonitis syndrome in half-body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:1111–3, [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(78\)90029-9](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(78)90029-9).
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:656–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.064>.
- Socie G, Devergie A, Cosset JM, Pierga JY, Esperou H, Girinski T, et al. Low-dose (one gray) total-lymphoid irradiation for extensive, drug-resistant chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 1990;49:657–8, <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199003000-00038>.
- Hess CB, Buchwald ZS, Stokes W, Nasti TH, Switchenko JM, Weinberg BD, et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia: Planned day 7 interim analysis of a registered clinical trial. *Cancer* 2020;126:5109–13, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33130>.
- Ameri A, Rahnama N, Bozorgmehr R, Mokhtari M, Farahbakhsh M, Nabavi M, et al. Low-dose whole-lung irradiation for covid-19 pneumonia: short course results. *Int J Radiat Oncol* 2020;108:1134–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.026>.
- Sanmamed N, Alcantara P, Cerezo E, Gaztañaga M, Cabello N, Gómez S, et al. Low dose radiotherapy in the management of covid19 pneumonia (LOWRAD-Cov19). Preliminary report. *Int J Radiat Oncol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.049> [S0360301620345715].
- Papachristoflous A, Finazzi T, Blum A, Zehnder T, Zellweger N, Lustenberger J, et al. Low dose radiation therapy for severe COVID-19 pneumonia: a randomized double-blind study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;0, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.02.054>.
- Del Castillo R, Martínez D, Sarria GJ, Pinillos L, García B, Castillo L, et al. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review. *Strahlenther Onkol* 2020;196:1086–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-020-01675-z>.
- Fundacion GenesisCare. Low doses of lung radiation therapy in cases of COVID-19 pneumonia: prospective multicentric study in radiation oncology centers. *clinicaltrials.gov*; 2020 [NCT04394182; description d'essai clinique] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394182> [accès le 7 décembre 2020].
- Magrini SM. Pilot study on the feasibility of low dose radiotherapy for sars-cov-2 pneumonitis (COVID-19 Low Dose Radiotherapy - COLOR 19). *clinicaltrials.gov*; 2020 [NCT04377477; description d'essai clinique] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377477>.
- Kozono DE. Pilot Study of low-dose single or bilateral whole lung irradiation for SARS-CoV-2 pneumonia. *clinicaltrials.gov*; 2020 [NCT04393948; description d'essai clinique] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04393948>.

- [47] Guzmán AO. Randomized trial, Anti-inflammatory effect of low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia. *clinicaltrials.gov*; 2021 [NCT04534790; description d'essai clinique] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04534790>.
- [48] Albiach CF. Phase II Study of low dose pulmonary irradiation in patients with COVID-19 infection of bad prognosis. *clinicaltrials.gov*</BT>; 2021. <IR><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414293>; 2021 [NCT04414293; description d'essai clinique] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414293>.
- [49] Sharma DN. Low dose radiation therapy for covid-19 pneumonia: a pilot study. *clinicaltrials.gov*; 2020 [NCT04394793] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394793>.
- [50] Baumert BG. Low dose whole lung radiotherapy for older patients with COVID-19 pneumonia. *clinicaltrials.gov*; 2020 [NCT04493294; description d'essai clinique] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04493294> [accès le 7 décembre 2020].
- [51] Chakravarti A. Phase II protocol of low-dose whole thorax megavoltage radiotherapy for patients with SARS-COV-2 pneumonia. *clinicaltrials.gov*; 2021 [NCT04466683] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04466683> [accès le 7 décembre 2020].
- [52] Gonzalo Vazquez Masedo M. Low dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia (LOWRAD-Cov19). *ClinicalTrials.gov*; 2020 [NCT04420390] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04420390>.
- [53] Algara M, Arenas M, Marin J, Vallverdu I, Fernandez-Letón P, Villar J, et al. Low dose anti-inflammatory radiotherapy for the treatment of pneumonia by covid-19: A proposal for a multi-centric prospective trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2020;24:29–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2020.06.005>.
- [54] Lancashire Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. Low dose lung radiotherapy to treat COVID-19 pneumonia (a phase I feasibility trial). *clinicaltrials.gov*; 2021 [NCT04572412] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04572412> [accès le 7 décembre 2020].
- [55] Chakravarti A. Vented COVID: a phase II study of the use of ultra low-dose bilateral whole lung radiation therapy in the treatment of critically ill patients with COVID-19 respiratory compromise. *clinicaltrials.gov*</BT>; 2020. <IR><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427566>; 2020 [NCT04427566] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427566>.
- [56] Hess C. The RESCUE 1-19 Trial: radiation eliminates storming cytokines and unchecked edema as a 1-day treatment for COVID-19. *clinicaltrials.gov*; 2020 [NCT04366791] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366791>.