

Naltrexone à faible dose

Revue narrative des mécanismes, des données cliniques
et de son usage potentiel dans le COVID long

Dr Marc Jamoulle, MD, PhD

Juillet 2026

Résumé en langage accessible aux patients

Les personnes atteintes de COVID long trouvent encore difficilement des informations claires et des traitements adaptés. Beaucoup cherchent donc elles-mêmes des réponses sur Internet, dans les groupes de patients ou à l'aide d'outils d'intelligence artificielle. Cette démarche est compréhensible, mais les informations disponibles peuvent être incomplètes ou trop affirmatives. Il est donc important d'expliquer les connaissances actuelles dans un langage simple, sans exagérer les bénéfices possibles.

La naltrexone est habituellement utilisée à environ 50 mg par jour dans le traitement de certaines dépendances. À une dose beaucoup plus faible, généralement entre 0,5 et 4,5 mg par jour, on parle de **naltrexone à faible dose**, ou LDN d'après son nom anglais *Low-Dose Naltrexone*.

Dans le COVID long, quelques petites études ont rapporté une amélioration possible de la fatigue, des douleurs, du sommeil, de la concentration et du fonctionnement quotidien. Ces résultats restent toutefois incertains, car les études ont inclus peu de patients et ne comportaient généralement pas de comparaison solide avec un placebo.

La revue systématique publiée en 2026 n'a retenu que quatre études cliniques et a conclu que le niveau de confiance dans les résultats restait faible ou très faible. On ne sait pas encore clairement quels patients peuvent répondre, quelle dose est la plus adaptée, combien de temps le traitement doit être poursuivi ni quand un effet éventuel peut apparaître.

La naltrexone à faible dose ne doit pas être présentée comme un traitement capable de guérir le COVID long ou d'en corriger la cause. Elle peut cependant être envisagée, chez certains patients, comme un essai destiné à réduire certains symptômes.

Ce traitement ne doit pas être associé à des opioïdes, comme le tramadol, le Tradonal, le Zaldiar ou les dérivés de la morphine, car la naltrexone peut en bloquer l'effet et provoquer un sevrage. Le traitement doit être commencé progressivement, avec des objectifs définis à l'avance, par exemple une diminution de la fatigue, une amélioration du sommeil ou une meilleure capacité à accomplir les activités quotidiennes sans aggravation secondaire.

En résumé, la naltrexone à faible dose est une possibilité thérapeutique intéressante mais encore insuffisamment étudiée. Elle peut aider certains patients, rester sans effet chez d'autres et parfois provoquer des effets indésirables. La décision de l'essayer doit donc être prise avec un médecin, après une discussion claire sur les bénéfices espérés, les risques et les limites actuelles des connaissances.

Résumé

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes utilisé à la dose conventionnelle de 50 mg/jour dans le traitement des troubles liés à l'usage d'alcool ou d'opioïdes. L'expression **Naltrexone à faible dose** (*Low-Dose Naltrexone*, LDN) désigne son emploi hors autorisation de mise sur le marché, généralement à des doses comprises entre 0,5 et 4,5 mg/jour, parfois jusqu'à 6 mg/jour. À ces faibles doses, le LDN est proposé comme traitement symptomatique de situations associant douleur chronique, fatigue, troubles du sommeil, hypersensibilisation ou dysrégulation neuro-immunitaire. Les mécanismes avancés comprennent un blocage opioïde transitoire, une modulation de la microglie, de TLR4 et de certaines voies immunométaboliques, mais leur pertinence clinique reste incomplètement démontrée.

Cette revue narrative examine les données pharmacologiques et cliniques disponibles, avec une attention particulière portée au COVID long. Dans la fibromyalgie, les premières petites études avaient suggéré un bénéfice antalgique, mais des essais randomisés plus récents ont fourni des résultats contradictoires. Dans le COVID long, les données reposent principalement sur de petites études observationnelles, pré-post ou rétrospectives, incluant notamment les cohortes d'O'Kelly, Tamariz, Bonilla et l'étude associant LDN et NAD⁺. Elles rapportent des améliorations possibles de la fatigue, de la douleur, du sommeil, de la cognition, du fonctionnement quotidien et parfois du malaise post-effort. La revue systématique publiée en 2026 n'a toutefois retenu que quatre études cliniques éligibles, sans essai randomisé publié, et a jugé la certitude globale des preuves faible ou très faible.

Aucune étude qualitative publiée n'a été identifiée explorant spécifiquement l'expérience vécue des patients traités par LDN dans le COVID long. Des incertitudes importantes persistent concernant la dose optimale, la vitesse de titration, la durée du traitement, le délai d'apparition d'un éventuel effet, la sécurité prolongée et les caractéristiques des sous-groupes susceptibles de répondre.

Le LDN peut donc être envisagé comme un essai thérapeutique symptomatique individualisé, après exclusion d'un usage concomitant d'opioïdes, évaluation des risques hépatiques et médicamenteux, et définition préalable d'objectifs fonctionnels mesurables. Il ne peut cependant être considéré, à ce jour, comme un traitement validé de la cause du COVID long ni comme une intervention démontrée capable d'en modifier l'histoire naturelle.

Mots-clés : naltrexone à faible dose ; LDN ; COVID long ; syndrome post-COVID ; fatigue ; douleur chronique ; malaise post-effort ; neuro-inflammation ; traitement symptomatique ; sécurité médicamenteuse.

Table des matières

1	Méthode de recherche bibliographique	4
2	Définition et statut pharmacologique	4
3	Mécanismes d'action proposés	4
3.1	Blocage opioïde transitoire	4
3.2	Microglie, TLR4 et neuro-inflammation	4
3.3	Modulation neuro-immunitaire et immunométabolique	4
4	Données cliniques hors COVID long	5
4.1	Fibromyalgie	5
4.2	Maladie de Crohn	5
4.3	Sclérose en plaques	5
5	LDN et COVID long	6
5.1	Justification théorique	6
5.2	Étude prospective pré-post de 2022	6
5.3	Cohorte rétrospective comparative de 2024	6
5.4	Cohorte rétrospective de Stanford	6
5.5	Association LDN et NAD ⁺	6
5.6	Revue systématique de 2026	7
5.7	Absence de données qualitatives	7
5.8	Essais randomisés	7
6	Tolérance et sécurité	8
6.1	Effets indésirables	8
6.2	Interaction majeure avec les opioïdes	8
6.3	Fonction hépatique	8
6.4	Grossesse et allaitement	8
7	Témoignages de patients sur les réseaux sociaux	8
8	Proposition pragmatique pour un essai thérapeutique individuel	9
9	Synthèse du niveau de preuve	10
10	Discussion	10
11	Conclusion	10

1 Méthode de recherche bibliographique

Une recherche narrative a été menée dans PubMed/MEDLINE, la Cochrane Library et Clinical-Trials.gov, complétée par l'examen des références des revues systématiques identifiées. Les termes de recherche combinaient « naltrexone », « low-dose naltrexone », « LDN », « long COVID », « post-COVID condition », « post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection », « qualitative », « interview » et « lived experience ». La dernière recherche a été effectuée le 27 juillet 2026. Cette revue étant narrative, elle ne prétend pas à l'exhaustivité d'une revue systématique.

2 Définition et statut pharmacologique

La naltrexone est un antagoniste compétitif des récepteurs opioïdes, principalement du récepteur μ , avec une activité sur les récepteurs κ et δ . À la posologie conventionnelle, elle bloque les effets des opioïdes exogènes et est utilisée dans le traitement des troubles liés à l'usage d'alcool ou d'opioïdes.

Le terme *Low-Dose Naltrexone* (LDN) ne correspond pas à une spécialité pharmaceutique ou à une définition réglementaire harmonisée. Dans la plupart des études, il désigne une dose comprise entre 1 et 4,5 mg/jour, soit environ un dixième ou moins de la dose conventionnelle. Certaines études ont évalué des doses allant jusqu'à 6 mg/jour [1, 2].

L'utilisation du LDN dans la fibromyalgie, les douleurs chroniques, l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique, les maladies inflammatoires et le COVID long reste hors autorisation de mise sur le marché.

3 Mécanismes d'action proposés

3.1 Blocage opioïde transitoire

L'hypothèse historique est qu'un blocage bref des récepteurs opioïdes induirait secondairement une augmentation compensatoire de la signalisation opioïde endogène ou une modification de la sensibilité des récepteurs. Cette proposition est biologiquement plausible mais n'est pas démontrée de manière uniforme chez l'être humain [1, 3].

3.2 Microglie, TLR4 et neuro-inflammation

La naltrexone et certains de ses stéréoisomères ont été étudiés comme modulateurs de l'activation microgliale. Une interaction avec le récepteur Toll-like 4 (TLR4) est souvent avancée. Des travaux cellulaires montrent des modifications de marqueurs inflammatoires, du métabolisme énergétique et de la signalisation mTOR/S6K dans des cellules microgliales exposées à la naltrexone [4].

Ces observations doivent être interprétées avec prudence : les concentrations expérimentales ne reproduisent pas nécessairement l'exposition cérébrale obtenue sous quelques milligrammes de naltrexone par jour. Elles fournissent un mécanisme possible, et non la preuve que l'amélioration clinique résulte d'une inhibition de la microglie ou de TLR4.

3.3 Modulation neuro-immunitaire et immunométabolique

D'autres mécanismes ont été proposés :

- modulation de cytokines pro-inflammatoires ;

- réduction de la sensibilisation centrale ;
- modification de l'activité des macrophages et des cellules gliales ;
- action sur les interactions entre système immunitaire et système nerveux ;
- restauration possible de certaines fonctions des canaux TRPM3.

Une étude expérimentale dans le contexte post-COVID a proposé la fonction de TRPM3 comme mécanisme et biomarqueur potentiel, mais il ne s'agit pas d'une démonstration d'efficacité clinique [5]. Aucun biomarqueur validé ne permet actuellement d'identifier les patients susceptibles de répondre au LDN.

4 Données cliniques hors COVID long

4.1 Fibromyalgie

La fibromyalgie est l'indication hors autorisation de mise sur le marché la plus étudiée.

Dans un premier essai pilote portant sur dix femmes, Younger et collaborateurs rapportaient une réduction de plus de 30 % des symptômes par rapport au placebo [6]. Un second essai croisé, randomisé et en double aveugle, utilisant 4,5 mg/jour, observait une réduction plus importante de la douleur sous LDN et un taux de réponse de 32 % contre 11 % sous placebo [7].

Ces résultats initiaux ont favorisé l'utilisation clinique du LDN, mais ils reposaient sur de petits échantillons. Un essai croisé randomisé publié en 2023 n'a pas mis en évidence d'effet analgésique cliniquement pertinent [8]. Un essai parallèle danois portant sur 99 femmes et évaluant 6 mg/jour pendant douze semaines n'a pas montré de différence significative sur le critère principal de douleur : la différence intergroupe était de $-0,34$ point sur une échelle de 0 à 10 [2].

Les revues systématiques et méta-analyses récentes divergent selon les études incluses et les méthodes employées. Elles suggèrent au mieux un effet analgésique modeste, avec une importante incertitude, de petits effectifs et une hétérogénéité méthodologique [9].

Niveau de preuve : faible à modéré, résultats contradictoires.

4.2 Maladie de Crohn

De petites études ouvertes ont suggéré une diminution de l'activité clinique ou endoscopique de la maladie de Crohn. Une revue Cochrane conclut néanmoins que les données sont insuffisantes pour établir une efficacité, en raison du très faible nombre de participants et de l'imprécision des estimations [10].

Le LDN ne peut pas remplacer les traitements anti-inflammatoires, immunomodulateurs ou biologiques validés.

Niveau de preuve : très faible.

4.3 Sclérose en plaques

Un essai pilote croisé utilisant 4,5 mg le soir a observé une amélioration de certaines dimensions de qualité de vie, sans démontrer un effet sur l'évolution neurologique ou inflammatoire de la maladie [11]. Les données disponibles ne permettent pas de considérer le LDN comme un traitement modificateur de la sclérose en plaques.

Niveau de preuve : faible pour certains symptômes ; absence de preuve d'un effet sur la progression.

5 LDN et COVID long

5.1 Justification théorique

L'utilisation du LDN dans le COVID long repose sur l'hypothèse que certains symptômes pourraient être entretenus par une activation neuro-immunitaire, une neuro-inflammation, une sensibilisation centrale ou une dysrégulation des systèmes opioïdes endogènes.

Cette justification ne signifie pas que le LDN agit sur les mécanismes initiaux ou persistants du COVID long. Aucune donnée clinique ne démontre qu'il élimine une persistance virale, corrige directement une atteinte endothéliale, empêche des microthromboses ou répare une lésion d'organe. Il doit donc être envisagé comme un éventuel modulateur symptomatique.

5.2 Étude prospective pré-post de 2022

O'Kelly et collaborateurs ont conduit une étude prospective non contrôlée chez des patients présentant un syndrome post-COVID. La dose était de 1 mg/jour pendant le premier mois, puis de 2 mg/jour pendant le second. Après environ deux mois, des améliorations étaient rapportées pour l'énergie, la douleur, la concentration, le sommeil, les activités quotidiennes et la perception globale de récupération [12].

La tolérance semblait globalement satisfaisante. Toutefois, l'absence de groupe placebo ne permettait pas de distinguer un effet pharmacologique de l'évolution spontanée, de la régression vers la moyenne, des co-interventions ou des attentes des patients.

5.3 Cohorte rétrospective comparative de 2024

Tamariz et collaborateurs ont analysé 108 patients suivis dans une consultation post-COVID et comparé plusieurs stratégies thérapeutiques. Le risque relatif instantané d'amélioration sous LDN était estimé à 5,04 par rapport à la kinésithérapie seule, mais avec un intervalle de confiance très large, de 1,22 à 20,77. La fatigue et la douleur semblaient particulièrement améliorées [13].

L'absence de randomisation expose cette étude à des biais d'indication, de sélection et de mesure. L'estimation élevée ne doit pas être interprétée comme une multiplication certaine par cinq de l'efficacité réelle.

5.4 Cohorte rétrospective de Stanford

Bonilla et collaborateurs ont analysé rétrospectivement l'évolution de patients atteints de séquelles post-aiguës de la COVID-19 traités par LDN dans une consultation spécialisée [14]. Plusieurs symptômes, notamment la fatigue, le malaise post-effort, le sommeil et certaines plaintes cognitives, se sont améliorés chez une proportion des patients. L'étude ne comportait toutefois ni groupe témoin, ni randomisation, et reposait sur des données cliniques recueillies en pratique courante. Les résultats suggèrent donc un signal thérapeutique, sans permettre d'établir un effet causal.

5.5 Association LDN et NAD⁺

Une étude pilote portant sur 36 patients a évalué pendant douze semaines une association de LDN à 4,5 mg/jour et de NAD⁺ administré par patchs d'iontophorèse. Une amélioration de la

fatigue et de certaines dimensions du SF-36 a été rapportée [15].

Cette étude ne permet pas de séparer l'effet propre du LDN de celui du NAD⁺, de l'effet placebo ou de l'évolution naturelle.

5.6 Revue systématique de 2026

La revue systématique et méta-analyse de Byambasuren et collaborateurs a interrogé les principales bases bibliographiques et registres d'essais jusqu'au 5 mai 2026. Parmi 397 références initialement identifiées, quatre publications seulement satisfaisaient les critères d'inclusion [16].

Les études incluses étaient principalement :

- non randomisées ;
- ouvertes, rétrospectives ou pré-post ;
- de petite taille ;
- fondées sur des critères subjectifs ;
- hétérogènes pour les doses, la durée et les symptômes évalués.

Les analyses regroupées avant-après ont montré des tailles d'effet modérées pour la fatigue, le brouillard cognitif et la qualité du sommeil, et plus importantes pour la douleur et le fonctionnement quotidien. Ces estimations ne reposaient toutefois sur aucun groupe placebo : elles peuvent donc intégrer l'évolution naturelle, la régression vers la moyenne, les co-interventions et les effets d'attente. Elles ne constituent pas une mesure fiable de l'effet pharmacologique propre du LDN.

5.7 Absence de données qualitatives

Aucune étude qualitative publiée n'a été identifiée explorant spécifiquement l'expérience vécue des patients traités par naltrexone à faible dose dans le contexte du COVID long. La littérature disponible repose principalement sur de petites cohortes pré-post, des analyses rétrospectives et des études pilotes utilisant surtout des échelles symptomatiques et des mesures standardisées rapportées par les patients. La revue systématique de 2026 n'a retenu que quatre études cliniques éligibles et a jugé le niveau global de certitude des preuves faible ou très faible. Elle a également souligné les incertitudes persistantes concernant la dose optimale, la durée du traitement, le délai d'apparition d'un éventuel effet et les caractéristiques cliniques des sous-groupes susceptibles de répondre. Des recherches qualitatives longitudinales seraient donc utiles pour mieux comprendre la manière dont les patients perçoivent une amélioration significative, les effets indésirables, l'ajustement progressif de la dose, les changements fonctionnels et la relation entre une éventuelle augmentation de l'énergie et l'aggravation post-effort des symptômes.

5.8 Essais randomisés

Un protocole canadien prévoit une titration entre 1 et 4,5 mg/jour chez des patients souffrant de fatigue post-COVID, avec évaluation de la fatigue, des symptômes associés et de marqueurs inflammatoires [17, 18]. Tant que les résultats définitifs ne sont pas publiés, les données observationnelles doivent rester considérées comme génératrices d'hypothèses.

6 Tolérance et sécurité

6.1 Effets indésirables

Aux faibles doses utilisées, les effets indésirables rapportés sont le plus souvent légers et réversibles :

- rêves intenses ou inhabituels ;
- insomnie ou sommeil fragmenté ;
- céphalées ;
- nausées, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation ;
- vertiges ;
- agitation ou irritabilité ;
- aggravation transitoire de la fatigue.

Les données de sécurité à long terme spécifiquement obtenues chez des patients atteints de COVID long restent limitées.

6.2 Interaction majeure avec les opioïdes

La principale contre-indication pratique est l'utilisation concomitante d'un opioïde. La naltrexone peut :

- annuler l'effet analgésique d'un opioïde ;
- précipiter un syndrome de sevrage chez une personne dépendante ;
- compliquer la prise en charge d'une douleur aiguë ou d'une intervention ;
- inciter à une escalade dangereuse de la dose d'opioïde.

Cette interaction concerne notamment la morphine, l'oxycodone, le fentanyl, le tramadol, la codéine, la buprénorphine et la méthadone. Une période sans opioïdes doit précéder l'introduction de la naltrexone ; sa durée dépend de la molécule, de la dose, de la durée d'exposition et du degré de dépendance [19].

6.3 Fonction hépatique

Une prudence particulière est requise en cas d'hépatite aiguë, d'insuffisance hépatique, de cytolyse préexistante, de consommation importante d'alcool ou d'association avec d'autres médicaments hépatotoxiques [19]. Un dosage initial des transaminases est raisonnable chez les patients à risque.

6.4 Grossesse et allaitement

Les données spécifiques au LDN sont insuffisantes. La décision doit être individualisée après évaluation du rapport bénéfice-risque.

7 Témoignages de patients sur les réseaux sociaux

Les principales communautés en ligne consacrées au LDN rassemblent plusieurs dizaines de milliers de personnes : environ 20,000 membres sur le forum Reddit [20] et plus de 30,000 dans le groupe Facebook du LDN Research Trust [21], certaines anciennes communautés ayant dépassé 80,000 membres.

Elles constituent une importante source de témoignages spontanés. Les expériences rapportées sur Reddit sont très hétérogènes : certains patients décrivent une amélioration partielle de la fatigue, des douleurs, du sommeil ou du brouillard cognitif, tandis que d'autres ne constatent aucun bénéfice ou signalent une aggravation transitoire, notamment lors d'une augmentation trop rapide de la dose. Ces observations suggèrent l'intérêt d'une titration lente et individualisée, sans considérer 4.5 mg comme une dose cible universelle. Elles restent néanmoins anecdotiques et exposées aux biais de sélection, à l'effet placebo et aux fluctuations spontanées de la maladie. En outre, les échanges mettent souvent insuffisamment en évidence l'antagonisme avec les médicaments opioïdes, notamment le tramadol, la codéine et les dérivés morphiniques, qui constitue pourtant une contre-indication majeure et peut compromettre une analgésie urgente ou périopératoire. Ces témoignages soutiennent donc tout au plus l'utilisation du LDN comme essai thérapeutique symptomatique hors AMM, sans permettre d'en établir l'efficacité ni les mécanismes.

8 Proposition pragmatique pour un essai thérapeutique individuel

Les modalités suivantes relèvent d'une proposition pragmatique de pratique clinique et ne constituent ni une recommandation fondée sur des essais comparatifs ni un consensus professionnel. Il n'existe pas de schéma posologique universellement validé. En pratique, un schéma prudent peut consister à :

1. commencer à 0,5 ou 1 mg/jour chez un patient hypersensible ;
2. augmenter de 0,5 à 1 mg toutes les une à deux semaines ;
3. viser une dose habituellement comprise entre 3 et 4,5 mg/jour ;
4. déplacer la prise au matin en cas d'insomnie ou de rêves pénibles ;
5. réévaluer après huit à douze semaines à une dose tolérée.

Ces propositions sont issues de pratiques cliniques et de protocoles de recherche, non d'une comparaison formelle des stratégies de titration.

Chez un patient atteint de COVID long, l'essai devrait être structuré autour de critères prédéfinis :

- fatigue ou épuisement ;
- fréquence, intensité et durée du malaise post-effort ;
- douleur ;
- sommeil ;
- fonctionnement cognitif ;
- tolérance orthostatique ;
- niveau d'activité sans aggravation différée ;
- qualité de vie ou score fonctionnel, par exemple COOP/WONCA.

Une réponse utile devrait être reproductible, fonctionnellement pertinente et ne pas correspondre uniquement à une augmentation temporaire d'activité suivie d'un malaise post-effort plus intense.

9 Synthèse du niveau de preuve

Indication	Signal clinique	Qualité globale des preuves
Fibromyalgie	Effet analgésique possible chez certains patients, non confirmé de manière constante	faible ; résultats contradictoires et estimations instables.
Douleurs chroniques diverses	Résultats hétérogènes selon les populations	Faible
Maladie de Crohn	Signal préliminaire clinique ou endoscopique	Très faible
Sclérose en plaques	Possible amélioration de certaines dimensions de qualité de vie	Faible ; absence de preuve sur la progression
COVID long	Améliorations rapportées de fatigue, douleur, sommeil, cognition et fonctionnement	Faible à très faible
Guérison ou modification de l'histoire naturelle du COVID long	Non démontrée	Absence de preuve

TABLE 1 – Appréciation narrative du niveau de preuve disponible.

10 Discussion

Le LDN présente plusieurs caractéristiques qui expliquent l'intérêt qu'il suscite : faible dose, coût généralement limité, expérience d'utilisation de la naltrexone à dose conventionnelle et signaux cliniques dans plusieurs syndromes associant douleur et fatigue.

Son image de médicament à la fois sûr, simple et efficace dépasse cependant la solidité de la littérature. Dans la fibromyalgie, les essais récents ont tempéré les résultats des premières petites études. Dans le COVID long, les observations disponibles jusqu'en mai 2026 reposent essentiellement sur de petites études non randomisées.

Il est également important de distinguer trois niveaux :

1. la plausibilité pharmacologique ;
2. une amélioration symptomatique rapportée dans des cohortes ;
3. la démonstration d'une efficacité clinique causale dans un essai randomisé.

Le corpus actuel satisfait partiellement les deux premiers niveaux mais pas encore le troisième.

11 Conclusion

Le LDN peut être envisagé comme un **essai thérapeutique symptomatique hors autorisation de mise sur le marché**, soigneusement individualisé, en particulier lorsque la fatigue, la douleur, les troubles du sommeil ou l'hypersensibilisation occupent une place importante dans le tableau clinique. Son utilisation doit toutefois rester prudente, compte tenu du faible niveau de

certitude des preuves disponibles et de l'absence de données robustes sur sa sécurité prolongée chez les patients atteints de COVID long.

Avant sa prescription, il convient :

- de rechercher toute utilisation actuelle ou récente d'opioïdes ;
- de tenir compte du type d'opioïde utilisé, de sa durée d'administration et de l'existence éventuelle d'une dépendance physiologique, sans appliquer un délai uniforme d'arrêt avant l'introduction du LDN ;
- d'anticiper toute chirurgie programmée ou situation susceptible de nécessiter une analgésie opioïde urgente ;
- d'informer le patient que la naltrexone peut réduire ou annuler l'efficacité des antalgiques opioïdes ;
- d'évaluer les risques hépatiques, les interactions médicamenteuses et les principales contre-indications ;
- de vérifier, en cas de préparation magistrale, la dose réelle, la concentration, la qualité de la préparation et la nature des excipients ;
- d'introduire le traitement progressivement, en fonction de la tolérance individuelle ;
- de définir à l'avance des objectifs symptomatiques et fonctionnels mesurables ;
- d'interrompre le traitement en cas d'effets indésirables persistants ou en l'absence de bénéfice cliniquement pertinent.

Le LDN ne doit pas être présenté comme un traitement démontré de la cause du COVID long ni comme une intervention susceptible, à ce jour, d'en modifier l'histoire naturelle. Les recherches futures devront déterminer les phénotypes susceptibles de répondre au traitement, la dose optimale, la vitesse de titration, la durée nécessaire, la persistance de l'effet après l'arrêt, ainsi que l'existence éventuelle de modifications biologiques ou fonctionnelles objectives.

Principales abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
COVID	Coronavirus disease
LDN	<i>Low-Dose Naltrexone</i> — naltrexone à faible dose
mTOR	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i> — cible mécanistique de la rapamycine
NAD⁺	Nicotinamide adénine dinucléotide, forme oxydée
PEM	<i>Post-Exertional Malaise</i> — malaise post-effort
PASC	<i>Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
TLR4	<i>Toll-Like Receptor 4</i>
TRPM3	<i>Transient Receptor Potential Melastatin 3</i>

Déclaration relative à l'utilisation d'un outil d'intelligence artificielle

ChatGPT a été utilisé pour assister la structuration, la reformulation linguistique et la préparation du code L^AT_EX. Les décisions relatives à l'inclusion des références, à leur interprétation et aux conclusions ont été prises et vérifiées par l'auteur..

À propos de l'auteur

Marc Jamouille est médecin de famille belge, docteur en sciences médicales et spécialiste du traitement de l'information en médecine générale. Il a exercé la médecine de première ligne pendant plus de cinquante ans et a développé des travaux consacrés à la classification en soins primaires, à la prévention quaternaire, à la sécurité des soins et à la prise en compte de la parole du patient dans le raisonnement clinique.

Depuis 2021, il suit en médecine générale une importante cohorte de patients atteints de COVID long. Ses travaux portent notamment sur la description clinique longitudinale de la maladie, le retentissement fonctionnel, l'utilisation conjointe de l'ICPC et de la Human Phenotype Ontology, ainsi que sur les difficultés de reconnaissance médicale, sociale et administrative rencontrées par les patients. Cette revue s'inscrit dans cette activité clinique et de recherche indépendante.

Références

- [1] J. YOUNGER, L. PARKITNY et D. McLAIN. « The Use of Low-Dose Naltrexone as a Novel Anti-Inflammatory Treatment for Chronic Pain ». In : *Clinical Rheumatology* 33.4 (2014), p. 451-459. DOI : [10.1007/s10067-014-2517-2](https://doi.org/10.1007/s10067-014-2517-2).
- [2] K. D. BRUUN, K. AMRIS, H. B. VAEGTER et al. « Naltrexone 6 mg Once Daily versus Placebo in Women with Fibromyalgia : A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». In : *The Lancet Rheumatology* 6.1 (2024), e31-e39. DOI : [10.1016/S2665-9913\(23\)00278-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00278-3).
- [3] K. TOLJAN et B. VROOMAN. « Low-Dose Naltrexone (LDN)—Review of Therapeutic Utilization ». In : *Medical Sciences* 6.4 (2018), p. 82. DOI : [10.3390/medsci6040082](https://doi.org/10.3390/medsci6040082).
- [4] N. KUČIĆ, V. RAČKI, R. ŠVERKO et al. « Immunometabolic Modulatory Role of Naltrexone in BV-2 Microglial Cells ». In : *International Journal of Molecular Sciences* 22.16 (2021), p. 8429. DOI : [10.3390/ijms22168429](https://doi.org/10.3390/ijms22168429).
- [5] E. M. SASSO, N. EATON-FITCH, D. R. STAINES et S. M. MARSHALL-GRADISNUK. « Investigation into the restoration of TRPM3 ion channel activity in post-COVID-19 condition : a potential pharmacotherapeutic target ». In : *Frontiers in Immunology* 15 (2024). DOI : [10.3389/fimmu.2024.1264702](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1264702).
- [6] J. YOUNGER et S. MACKEY. « Fibromyalgia Symptoms Are Reduced by Low-Dose Naltrexone : A Pilot Study ». In : *Pain Medicine* 10.4 (2009), p. 663-672. DOI : [10.1111/j.1526-4637.2009.00613.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00613.x).
- [7] J. YOUNGER, N. NOOR, R. MCCUE et S. MACKEY. « Low-Dose Naltrexone for the Treatment of Fibromyalgia : Findings of a Small, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Counterbalanced, Crossover Trial Assessing Daily Pain Levels ». In : *Arthritis and Rheumatism* 65.2 (2013), p. 529-538. DOI : [10.1002/art.37734](https://doi.org/10.1002/art.37734).

- [8] K. BESTED, T. S. JENSEN, K. K. PETERSEN et al. « Low-Dose Naltrexone for Treatment of Pain in Patients with Fibromyalgia : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study ». In : *Pain Reports* 8.4 (2023), e1080. DOI : [10.1097/PR9.0000000000001080](https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001080).
- [9] A. D. VATVANI et al. « Efficacy and Safety of Low-Dose Naltrexone for the Management of Fibromyalgia : A Systematic Review and Meta-Analysis ». In : *Korean Journal of Pain* 37.4 (2024), p. 367-378. DOI : [10.3344/kjp.24202](https://doi.org/10.3344/kjp.24202).
- [10] C. E. PARKER, T. M. NGUYEN, D. SEGAL, J. K. MACDONALD et N. CHANDE. « Low Dose Naltrexone for Induction of Remission in Crohn’s Disease ». In : *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2018), p. CD010410. DOI : [10.1002/14651858.CD010410.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010410.pub3).
- [11] B. A. C. CREE, E. KORNYEYeva et D. S. GOODIN. « Pilot Trial of Low-Dose Naltrexone and Quality of Life in Multiple Sclerosis ». In : *Annals of Neurology* 68.2 (2010), p. 145-150. DOI : [10.1002/ana.22006](https://doi.org/10.1002/ana.22006).
- [12] B. O’KELLY, L. VIDAL, G. AVRAMOVIC et al. « Safety and Efficacy of Low Dose Naltrexone in a Long COVID Cohort : An Interventional Pre-Post Study ». In : *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 24 (2022), p. 100485. DOI : [10.1016/j.bbih.2022.100485](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100485).
- [13] L. TAMARIZ, E. BAST, N. KLIMAS et A. PALACIO. « Low-Dose Naltrexone Improves Post-COVID-19 Condition Symptoms ». In : *Clinical Therapeutics* 46.3 (2024), e101-e106. DOI : [10.1016/j.clinthera.2023.12.009](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.12.009).
- [14] H. BONILLA, L. TIAN, V. C. MARCONI et al. « Low-Dose Naltrexone Use for the Management of Post-Acute Sequelae of COVID-19 ». In : *International Immunopharmacology* 124 (2023), p. 110966. DOI : [10.1016/j.intimp.2023.110966](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110966). URL : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11028858/>.
- [15] A. ISMAN et al. « Low-Dose Naltrexone and NAD+ for the Treatment of Patients with Persistent Fatigue Symptoms after COVID-19 ». In : *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 36 (2024), p. 100733. DOI : [10.1016/j.bbih.2024.100733](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100733).
- [16] O. BYAMBASUREN, T. ATKINS, S. BAPTISTA, P. GLASZIOU et S. CHAKRABORTY. « Effect of Low-Dose Naltrexone for Long COVID : A Systematic Review and Meta-Analysis ». In : *BMJ Open* 16 (2026), e111253. DOI : [10.1136/bmjopen-2025-111253](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-111253).
- [17] H. NAIK et al. « Low-Dose Naltrexone for Post-COVID Fatigue Syndrome : A Study Protocol for a Double-Blind, Randomised Trial in British Columbia ». In : *BMJ Open* 14 (2024), e085272. DOI : [10.1136/bmjopen-2024-085272](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-085272).
- [18] CLINICALTRIALS.GOV. *Low-Dose Naltrexone for Post-COVID Fatigue Syndrome*. Identifiant NCT05430152. 2026. URL : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05430152> (visité le 27/07/2026).
- [19] U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. *Naltrexone Hydrochloride Tablet, Film Coated*. Prescribing information. Updated June 4, 2026. DailyMed. 2026. URL : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0f30f885-d0cd-4fa6-a8e0-142f08a56792> (visité le 27/07/2026).
- [20] REDDIT. *Low Dose Naltrexone : patient discussions and experiences*. Corpus de témoignages spontanés de patients ; contenu non contrôlé et non évalué par les pairs. Reddit, r/LowDoseNaltrexone. 2026. URL : <https://www.reddit.com/r/LowDoseNaltrexone/> (visité le 28/07/2026).
- [21] LDN RESEARCH TRUST. *LDN Research Trust : Low Dose Naltrexone*. Page Facebook de la LDN Research Trust. Facebook. URL : <https://www.facebook.com/ldnrt/> (visité le 28/07/2026).