

DISEASE MONGERING :
ELABORATION D'UNE GRILLE D'ANALYSE PAR REVUE
SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET APPLICATION A LA
THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE

Table des matières

✓ Introduction	1
✓ Matériel et Méthodes	3
✓ Résultats	4
✓ Application de la grille à la thrombose veineuse superficielle	7
✓ Discussion	12
✓ Conclusion	14
✓ Bibliographie	15

Introduction

Le terme de disease mongering, littéralement « façonnage de maladies », a été créé en 1992 pour désigner « le commerce des pathologies qui élargit le cadre des maladies curables afin d'en étendre le marché pour ceux qui vendent et délivrent leurs traitements ».¹ Outre son caractère condamnable du point de vue déontologique, le disease mongering entraîne par définition des traitements inutiles, pourvoyeurs d'effets secondaires et de dépenses, et participe à transformer la perception de la santé et de la maladie dans la société.²

Le principal acteur accusé de disease mongering est l'industrie pharmaceutique. Aux Etats-Unis, elle constitue l'industrie la plus rentable, et ses dépenses en promotion des traitements sont nettement supérieures à celles de la recherche et du développement.³

Le disease mongering peut impliquer d'autres acteurs du fait de leurs intérêts.² **Les chercheurs constituent ainsi une population exposée :** en dehors du fait que les études sont régulièrement financées par l'industrie, les enjeux de publication et de carrière peuvent pousser les auteurs à exagérer, consciemment ou non, l'importance de leur sujet de recherche dans leurs communications.

L'intégrité de certains chercheurs a ainsi été remise en cause ces dernières années. L'un des plus connus est le Dr Scott Reuben, dont les nombreuses publications sur le traitement des douleurs post-opératoires par celecoxib et prégabaline ont modifié les pratiques. Il a vu 21 de ses publications rétractées en 2008 pour fraude.^{4,5} Un autre exemple est celui du Dr Joachim Boldt, dont les recherches portaient sur le remplissage volémique par colloïdes, et dont 89 publications ont été rétractées en 2010 pour cause de non approbation de comité d'éthique ou de falsification de données.^{4,6}

Parallèlement, depuis 10 ans, la thrombose veineuse superficielle (TVS) a fait l'objet de publications qui ont profondément modifié la perception de sa gravité et les modalités de sa prise en charge.^{7,8,9} L'interprétation de ces études reste cependant débattue, notamment sur les critères indiquant le traitement anticoagulant.^{9,10,11,12,13} Ces discussions peuvent amener le chercheur sur la thrombose veineuse superficielle à s'interroger sur sa participation éventuelle à un phénomène de disease mongering.

A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour d'outil permettant d'analyser une dynamique de recherche pour discuter une éventuelle participation au disease mongering.

L'objectif de cette étude était de recenser dans la littérature les arguments constituant des critères de disease mongering, et d'en composer une grille pour analyser le statut de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs.

Matériel et méthodes

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur les bases de données Medline / Pubmed, Web Of Science et Embase.

Les requêtes ont recherché l'expression « disease mongering » dans l'ensemble des champs d'indexation, sans restriction de date. Les équations de recherche utilisées sont présentées dans le tableau 1. Une recherche secondaire a été réalisée à partir des références citées dans les documents recueillis.

Tableau 1. Equations de recherche

Base de données	Equation
Medline	<i>"disease mongering"[All Fields] AND (English[lang] OR French[lang])</i>
Web Of Science	<i>(TS=(disease mongering)) AND Language=(English OR French)</i>
Embase	<i>'disease mongering' AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim</i>

Les critères d'inclusion retenaient les documents de type article original, commentaire, mise au point, éditorial, lettre à l'éditeur ou ouvrage, rédigés en langue anglaise ou française, et traitant du disease mongering au moins en partie.

La sélection des documents a été réalisée par deux chercheurs (AR et PF). Au regard du type de documents inclus, leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée.

Le critère de jugement était constitué par les arguments développés dans les documents pour définir les situations comme relevant du disease mongering. Ces arguments ont été extraits indépendamment par deux chercheurs (AR et PF), puis mis en commun avec recherche de consensus en cas de divergence et regroupement en catégories si nécessaire.

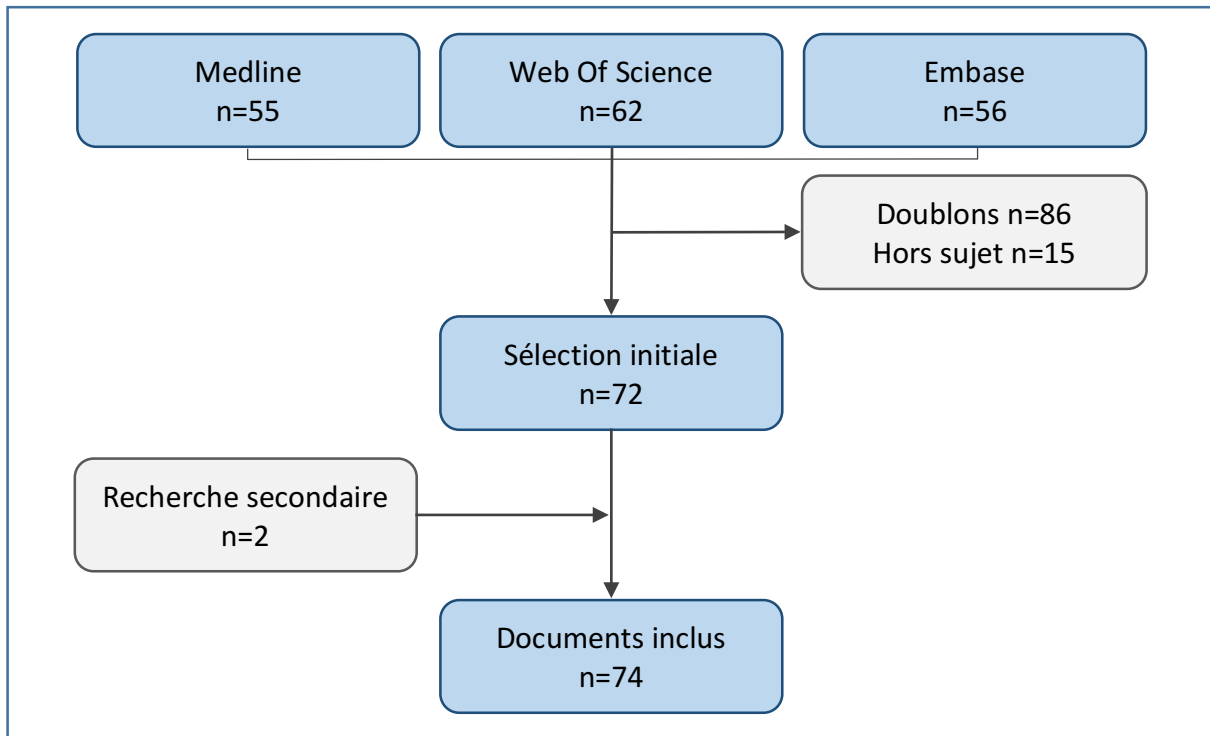
Dans un second temps, une revue narrative de la littérature a été réalisée sur la base Medline pour rechercher dans le cas de la thrombose veineuse superficielle les éléments répondant à chaque argument de disease mongering. La requête a été réalisée sur Medline/Pubmed en utilisant l'équation de recherche suivante : ("superficial vein thrombo*" [All Fields] OR "superficial venous thrombo*" [All Fields]) AND (English[lang] OR French[lang]).

Résultats

Sélection des documents

Les requêtes ont été réalisées dans les bases de données le 19 janvier 2017. Le diagramme de flux de la sélection des documents est présenté en Figure 1.

Figure 1. Flowchart de la sélection des documents



Parmi les 74 documents inclus, 42 étaient des articles originaux ou des mises au point (56,8%), 26 étaient des lettres à l'éditeur (35,1%), 4 des éditoriaux (5,4%) et 2 des ouvrages (2,7%). L'auteur était unique dans 42 documents (56,8%). La date médiane de parution était 2009 (intervalle interquartile : 2006-2012).

Arguments de disease mongering

Dix-sept arguments de disease mongering ont été relevés, qui concernaient 30 situations cliniques. Ces arguments portaient sur la définition, la prise en charge et la promotion d'une situation (Tableau 2).

	Cosmétique et esthétique	Calvitie	Trouble du comportement et autisme	Mammographie et pré-cancer du sein	Obésité et rimonabant	Onychomycose	Maladie de Lyme
Définition							
Situation relevant de la normalité	3,9; 72	6, 10, 44, 55, 57, 71					
Facteur de risque considéré comme une maladie			18		47		
Méconnaissance des mécanismes physiopathologiques			18				
Définition approximative ou controversée de la pathologie				72		21	72
Augmentation de la prévalence de la situation							
Prise en charge							
Elargissement des indications		71					72
Promotion de l'autodiagnostic			18				
Encouragement de la médication du quotidien							
Traitement symptomatique plutôt qu'étiologique							
Promotion							
Exagération de la sévérité	72					21	
Utilisation de la peur comme levier	72			72		21	72
Campagne de sensibilisation à la pathologie	34, 35	28, 57, 72		72		21, 32	
Publicité directement auprès du consommateur	35					21	
Promotion ou sensibilisation par des leaders d'opinion					47		
Situation de conflit d'intérêt	34, 35	55			47		
Exagération de l'efficacité de la prise en charge				72	47		
Minimisation des effets secondaires de la prise en charge	35, 72	72		72	47		72
Définition							
Situation relevant de la normalité	72						
Facteur de risque considéré comme une maladie				72			
Méconnaissance des mécanismes physiopathologiques					72		
Définition approximative ou controversée de la pathologie							57
Augmentation de la prévalence de la situation	72		17, 39		72	12	
Prise en charge							
Elargissement des indications		21					
Promotion de l'autodiagnostic							57
Encouragement de la médication du quotidien							
Traitement symptomatique plutôt qu'étiologique							
Promotion							
Exagération de la sévérité	72	21					
Utilisation de la peur comme levier	72	21	17, 39		72	12	
Campagne de sensibilisation à la pathologie		24					
Publicité directement auprès du consommateur							
Promotion ou sensibilisation par des leaders d'opinion							
Situation de conflit d'intérêt			17, 39				12, 14
Exagération de l'efficacité de la prise en charge							
Minimisation des effets secondaires de la prise en charge			39		72		

Application de la grille à la thrombose veineuse superficielle

Définition :

La transformation en pathologies de situations relevant de la normalité concerne par exemple la ménopause. Selon la littérature, l'industrie pharmaceutique encourage sans motif scientifiquement établi le traitement de cette situation relevant de l'évolution physiologique.^{1,2,14,15,16,17,18} Sur ce point, bien que longtemps considérée comme bénigne, nous n'avons pas retrouvé de littérature proposant de considérer la thrombose veineuse superficielle comme « normale ». Sa symptomatologie aiguë et son caractère douloureux permettent effectivement de la considérer comme une pathologie à part entière.

La transformation en pathologie d'un facteur de risque cite en exemple l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et l'ostéoporose. Dans le cas de l'hypercholestérolémie, mentionnée dans 11 documents, il est reproché que ce facteur de risque cardiovasculaire soit considéré comme une entité pathologique nécessitant un traitement correcteur quel que soit l'individu, indépendamment de son risque cardiovasculaire global, sans évaluation de la balance bénéfique/risque du traitement hypolipémiant.^{1,2,16,18,19,20,21,22,23,24,25} Concernant la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs, certains articles proposent de la considérer comme un facteur de risque thromboembolique veineux, au même titre qu'un antécédent de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP).²⁶ Il n'y a cependant pas de prise en charge spécifique dédiée aux patients ayant un antécédent de TVS, hormis l'argument supplémentaire pour traiter les varices sous-jacentes le cas échéant.¹¹

Le manque de connaissances physiopathologiques est accusé parfois de permettre la proposition de traitement sans fondement scientifique. C'est le cas de la dysfonction sexuelle féminine, dont l'étiologie complexe mêle facteurs médicaux, non médicaux et environnementaux et pour laquelle des traitements médicamenteux sont proposés sans fondement scientifique.^{2,27} Dans le cas de la TVS, la physiopathologie est relativement bien connue, résumée dans la triade de Virchow qui rassemble trouble de la coagulation, ralentissement du flux sanguin et atteinte de la paroi veineuse. Le traitement proposé, par anticoagulants, répond directement à la nature thrombotique de la pathologie.^{28,29}

La notion de définition controversée touche particulièrement les pathologies basées sur des symptômes subjectifs, telles que les pathologies psychiatriques. Le trouble de déficit de l'attention en est un exemple, où les symptômes peuvent être soumis à l'interprétation et liés à l'environnement dans lequel ils sont constatés.^{1,2,22,30,31} De ce point de vue, le diagnostic de thrombose veineuse superficielle est suspecté sur des critères cliniques parfois subjectifs (douleur), mais il ne peut être posé que par échographie doppler. Celle-ci garde son caractère opérateur dépendant, et une fiabilité bien qu'excellente, qui peut parfois être diminuée par la confusion de plages de fibroses et de thromboses.^{32,33}

L'augmentation de la prévalence de la situation est l'argument le plus souvent cité, présent pour 21 situations. En élargissant la définition d'une situation, le nombre de personnes touchées par celle-ci augmente mécaniquement, élargissant le marché qui en découle. L'hypertension artérielle en est un exemple, avec une diminution progressive des valeurs de pression définissant celle-ci, entraînant une augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle dans la population.^{1,19} La TVS présente des formes mineures et majeures. La TVS mesurant moins de 5 cm n'a pas été étudiée, et certains proposent, comme pour les TVP, de s'abstenir de traitement anticoagulant lorsque la TVS est distale.^{10,34}

Prise en charge :

Comme vu précédemment, l'élargissement des indications d'un traitement peut se faire en abaissant les seuils définissant une pathologie, mais également en traitant les formes moins sévères ou moins avancées. Le syndrome des jambes sans repos est par exemple cité pour avoir été popularisé en impliquant ses formes mineures.^{18,20,35} Dans la TVS, le discours est plutôt à la réduction des indications, en les limitant uniquement aux situations incluses dans l'essai CALISTO, voire en excluant les TVS distales, ou en ciblant une population plus à risque, bien que celle-ci n'ait pas encore été décrite (la population de l'essai SURPRISE ayant un taux d'évènements similaires à celle de l'essai CALISTO).¹³

Favoriser l'autodiagnostic, en médiatisant une liste de symptômes notamment subjectifs et en encourageant toute personne qui s'y reconnaît à consulter son médecin, permet d'augmenter le marché lié à cette situation. Moynihan cite en exemple une campagne sur la phobie sociale, qui parlait « d'allergie aux gens » et de symptômes tels que rougeur ou sueurs.² Dans le cas de la TVS, nous n'avons pas connaissance de campagnes de sensibilisation du

public, les recommandations se focalisant plutôt sur les médecins pour les encourager à adresser systématiquement toute suspicion pour doppler, du fait du taux de TVP associées.⁷

La médication du quotidien, ou « lifestyle drug », reprend l'exemple de la dysfonction érectile pour décrire des traitements qui pourraient être considérés comme à la « mode », médicalisant la vie normale pour la course à une performance sexuelle.^{14,20,35,36} La TVS ne rentre pas dans ce cadre, son traitement étant lié à un diagnostic objectif par un tiers. Le traitement anticoagulant ne se base pas sur un éventuel refus de la douleur, mais sur la prévention de complications.⁷

Le traitement symptomatique préféré au traitement étiologique est illustré par le traitement des dysfonctions sexuelles : le sentiment de honte inspiré par les troubles sexuels est utilisé pour proposer une solution simple et mécanique au problème.^{14,25,36,37} Dans la TVS, l'anticoagulation va au contraire dans le sens d'un recentrage du traitement sur le mécanisme étiologique et la protection contre les complications thromboemboliques plutôt que sur le traitement symptomatique, basé classiquement sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques ou per os.^{7,11}

Promotion :

L'exagération de la sévérité d'un symptôme ou d'une pathologie a pour objectif de créer une demande basée sur la peur de la souffrance ou de la mort. Cet élément est cité par exemple pour le cas du syndrome du côlon irritable. Ce trouble bénin, qui ne nécessite qu'un traitement symptomatique associé à une réassurance du patient, a donné lieu à une campagne de l'industrie pharmaceutique ayant pour objectif de le considérer comme une pathologie sévère nécessitant un traitement spécifique justifiant une plus grande considération de la part des médecins.^{2,14,15,18,22,25} La discussion sur la prise en charge de la TVS entre pleinement dans ce cadre : la communication actuelle vise à ne pas négliger cette pathologie, en mettant en avant le taux de TVP et EP associées. Cependant, cette communication vise à limiter les traitements inutiles et potentiellement iatrogènes actuellement prescrits.⁷

La création d'un sentiment d'anxiété dans la communication est illustrée par le cas de l'hypercholestérolémie qui, dans différentes campagnes médiatiques, a été mise en lien direct avec la mort subite des sujets jeunes, encourageant à la considérer comme une pathologie

extrêmement grave synonyme de maladie cardiovasculaire et de décès, et non plus comme un facteur de risque participant au risque cardiovasculaire global.^{1,2,16,19} Sur ce point, il existe des messages de sensibilisation sur le risque de la TVS, mais essentiellement centrés sur le risque initial lors de la suspicion, du fait de son association à une TVP dans 25% des cas. Les complications à distance des TVS isolées ne sont pas particulièrement mises en avant, car relativement peu fréquentes (moins de 3% à 3 mois) et le plus souvent sur des extensions ou des récurrences. Ce sont pourtant ces dernières qui justifient le traitement évalué dans CALISTO.^{7,10,13}

Les campagnes de sensibilisation à une pathologie (disease awareness) permettent une promotion de sa prise en charge sans citer de marque de médicament, comme dans la dysfonction érectile.^{14,18,22} Dans la TVS, le fondaparinux étant le seul traitement validé par un essai, une promotion de la pathologie pourrait revenir à promouvoir ce traitement. Cependant, les recommandations ont étendu la proposition de traitement à l'ensemble des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), bien que ce soit avec un niveau de preuve inférieur.^{11,12,38,39}

La publicité directement auprès du consommateur (direct to consumer advertising), autorisée seulement aux Etats-Unis et en Nouvelle Zélande, permet de promouvoir un médicament en mentionnant le nom commercial directement dans la publicité. Cette modalité est citée par exemple pour la promotion du Strattera®, médicament utilisé dans le trouble du déficit de l'attention chez l'adulte, en utilisant des symptômes subjectifs et très peu spécifiques.^{2,14,16,21} A notre connaissance, les héparines et le fondaparinux ne font pas l'objet de telles publicités.

L'utilisation de leaders d'opinion, dont le statut et les connaissances inspirent confiance, ou de célébrités auxquelles le public peut s'identifier, peut améliorer l'efficacité de la sensibilisation à une pathologie et de la promotion d'un traitement. Un exemple en est l'emploi par Pfizer d'un joueur de baseball célèbre pour favoriser l'utilisation du Viagra® dans les troubles de l'érection.^{2,14} Nous n'avons pas connaissance de promotion de la TVS ou du fondaparinux par célébrités. De nombreux articles sont cependant rédigés par des leaders d'opinion, spécialistes de la thrombose, pour sensibiliser sur cette pathologie.^{7,29,32,40,41,42,43,44}

L'existence de conflits d'intérêt est l'élément le plus souvent cité (22 fois), le principal lien se situant entre l'industrie pharmaceutique et les médecins ou les chercheurs. Sur ce point,

l'étude CALISTO a été financée par GlaxoSmithKline, fabricant du fondaparinux. Les mesures mises en place pour limiter les effets de ce lien ont été la déclaration de ce lien, ainsi que la publication préalable du protocole.³⁸

L'exagération de l'efficacité d'une prise en charge et la minimisation de ses effets secondaires permettent d'en améliorer la balance bénéfice/risque. Elle porte le plus souvent sur les données statistiques : utilisation du risque relatif pour masquer une faible réduction du risque absolu, biais de publication occultant les résultats négatifs, ou encore sélection d'une population d'étude ne correspondant pas à la population habituelle à laquelle seront extrapolés les résultats. La promotion des traitements de la dépression est citée en exemple, l'excès de suicides sous inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine suggérant selon une revue de la littérature une manipulation antérieure des données, par inclusion des suicides pendant la période de wash-out dans le bras placebo afin de valider l'hypothèse nulle.^{2,14,45,46} Le cas de la TVS est particulièrement exposé au biais d'interprétation, la réduction du risque relatif (85%) étant beaucoup plus favorable que la réduction du risque absolu (1%). Les auteurs de CALISTO présentent cependant les résultats sous les deux formes, RR et NNT, y compris dans l'abstract. La population incluse dans CALISTO présente des caractéristiques proches de la population ayant une TVS préalablement décrite. Certains critères d'inclusion restreignent cependant les conclusions de cet essai, qui ne s'appliquent qu'à des patients ayant une TVS de plus 5 cm située à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale.³⁸

Discussion

Principaux résultats

Soixante-quatorze documents sur le disease mongering ont été recensés dans la littérature, qui mentionnaient 30 situations cliniques. Les arguments qui y étaient développés ont permis d'élaborer une grille d'analyse du disease mongering, comportant 17 critères. Le statut de la TVS peut se discuter sur plusieurs de ces critères, mais l'analyse qui en découle ne semble pas permettre de classer cette pathologie comme disease mongering.

Forces et limites de l'étude

Dans un domaine qui prête souvent à l'expression libre d'opinions, cette étude s'est efforcée de suivre les standards méthodologiques résumés dans la checklist PRISMA. La recherche a été étendue à la littérature grise. La base OpenGrey n'a pas été mentionnée, car elle ne proposait aucun résultat. La sélection des documents a été réalisée indépendamment par 2 personnes.

Il n'a pas été réalisé d'analyse du caractère consensuel des éléments recensés dans les documents. Il faut noter que 42 documents n'émanaient que d'un seul auteur, ce qui limite probablement l'extrapolabilité des résultats.

Devant l'absence de niveau de preuve dans la littérature, la grille issue de nos résultats reste interprétative, ne proposant pas de seuil définissant le disease mongering. La littérature disponible n'a pas non plus permis d'utiliser une nomenclature internationale pour désigner les pathologies.

Validité externe

A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'autre travail proposant une synthèse systématique de la littérature sur le disease mongering.

Ce sujet reste cependant d'actualité, comme le témoigne la proposition récente dans le JAMA des premières recommandations sur la modification de définition de pathologies.⁴⁷

Messages pour la pratique

Les arguments recensés montrent que le disease mongering ne se résume pas à la définition des pathologies mais concerne aussi leur prise en charge et leur promotion.

Si les solutions pour lutter contre le disease mongering seraient bien entendu de supprimer les modalités qui le définissent, il apparaît déjà important, en amont, de pouvoir identifier les pathologies susceptibles d'en faire partie.

Le disease mongering ne correspond pas forcément à une démarche consciente et malhonnête. C'est en cela que cette grille d'analyse pourrait aider les chercheurs à analyser leur propre politique de recherche.

Bibliographie texte

1. Payer L. *Disease-Mongers: How Doctors, Drug Companies, and Insurers Are Making You Feel Sick* by Lynn Payer. Wiley; 1737.
2. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: How The World's Biggest Pharmaceutical Companies Are Turning Us All Into Patients*. annotated edition. New York, NY: Nation Books; 2005. 352 p.
3. Brezis M. *Big Pharma and Health Care: Unsolvables Conflict of Interests between Private Enterprise and Public Health*. 2008
4. Maisonneuve H. *Le club des médecins blogueurs*.
5. Ducé K. *La fraude médicale du siècle*. Slate.fr.
6. Wise J. Boldt: the great pretender. *BMJ*. 19 mars 2013;346:f1738-f1738.
7. Décousus H, Bertoletti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *J Thromb Haemost JTH* 2015;13 Suppl 1:S230-237.
8. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
9. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost JTH* 2012;10:1004-11.
10. Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012;141:321-9.
11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-94S.
12. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e105-13.
13. Bauersachs R, Gerlach HE, Heinken A, et al. Rationale, design, and methodology of the observational INSIGHTS-SVT study on the current state of care and outcomes of patients with superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:553-560.e1.
14. Brezis M. *Big Pharma and Health Care: Unsolvables Conflict of Interests between Private Enterprise and Public Health*. 2008.
15. Vitry AI, Mintzes B. Disease mongering and low testosterone in men: the tale of two regulatory failures. *Medical Journal of Australia*. 4 juin 2012;196(10):619-21.
16. Mintzes B. Disease mongering in drug promotion: Do governments have a regulatory role? *Plos Medicine*. avr 2006;3(4):461-5.
17. Blasco-Fontecilla H. Medicalization, wish-fulfilling medicine, and disease mongering:

- Toward a brave new world? *Revista Clinica Espanola*. mars 2014;214(2):104-7.
18. Moynihan R, Henry D. The fight against disease mongering: Generating knowledge for action. *Plos Medicine*. avr 2006;3(4):425-8.
 19. Heath I. Combating disease mongering: Daunting but nonetheless essential. *Plos Medicine*. avr 2006;3(4):448-51.
 20. Dear JW, Webb DJ. Disease mongering - a challenge for everyone involved in healthcare. *British Journal of Clinical Pharmacology*. août 2007;64(2):122-4.
 21. Wolinsky H. Disease mongering and drug marketing - Does the pharmaceutical industry manufacture diseases as well as drugs? *Embo Reports*. juill 2005;6(7):612-4.
 22. Shankar P R, Subish P. Disease mongering. *Singapore Med J* 2007; 48 (4) : 275-80.
 23. González-Moreno M, Saborido C, Teira D. Disease-mongering through clinical trials. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. juin 2015;51:11-8.
 24. Subish P, Azim Hassali M, Shankar PR. Introducing the concept of disease mongering to social pharmacy students in Malaysia. *Journal of Pharmacy Practice and Research* Volume 39, No. 1, 2009.
 25. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *British Medical Journal*. 13 avr 2002;324(7342):886-90.
 26. Cannegieter SC, Horvath-Puho E, Schmidt M, et al. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood* 2015;125:229-35.
 27. Wylie KR. Female sexual dysfunction: reality or disease-mongering? *British Journal of Hospital Medicine*. août 2010;71(8):426-7.
 28. Cesarone MR, Belcaro G, Agus G, et al. Management of Superficial Vein Thrombosis and Thrombophlebitis: Status and Expert Opinion Document. *Angiology* 2007;58:7S-14S.
 29. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost JTH* 2015
 30. Isaacs D. Disease mongering. *Journal of Paediatrics and Child Health*. juill 2013;49(7):509-10.
 31. Dugdale A. Disease mongering: Disease mongering. *Journal of Paediatrics and Child Health*. févr 2015;51(2):170-1.
 32. Bauersachs RM. Diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis. *Hämostaseologie* 2013;33:232-40.
 33. Bressollette L, Nonent M, Oger E, et al. Diagnostic accuracy of compression ultrasonography for the detection of asymptomatic deep venous thrombosis in medical patients--the TADEUS project. *Thromb Haemost* 2001;86:529-33.
 34. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ* 2015;350:h2039.
 35. Moynihan R, Doran E, Henry D. Disease mongering is now part of the global health debate. *Plos Medicine*. mai 2008;5(5):684-6.
 36. Dossey L. Listerine's long shadow: Disease mongering and the selling of sickness. *Explore-*

- the Journal of Science and Healing. oct 2006;2(5):379-85.
37. Jackson C. H1N1 Pandemics and Disease Mongering Applying Holistic Philosophy to Counteract Fear. *Holistic Nursing Practice*. oct 2010;24(5):247-51.
 38. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222–1232.
 39. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004982.
 40. Becker F, Quéré I, Guenneguez H, Mismetti P, Leizorovicz A, Décousus H. La thrombose veineuse superficielle: une pathologie à reconsidérer. *Sang Thromb Vaiss* 2011;23:280-91.
 41. Di Nisio M, Middeldorp S. Treatment of lower extremity superficial thrombophlebitis. *JAMA J Am Med Assoc* 2014;311:729-30.
 42. Kitchens CS. How I treat superficial venous thrombosis. *Blood* 2011;117:39-44.
 43. Leizorovicz A, Becker F, Buchmuller A, et al. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study. *Blood* 2013;122:1724-9.
 44. Wichers IM, Di Nisio M, Buller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *haematologica* 2005;90:672–677.
 45. Ihara H. A cold of the soul: A Japanese case of disease mongering in psychiatry. *International journal of risk & safety in medicine*. 2012;24(2):115–120.
 46. Spielmans GI, Parry PI. From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. *Journal of Bioethical Inquiry*. mars 2010;7(1):13-29.
 47. Doust J, Vandvik PO, Qaseem A, et al. Guidance for Modifying the Definition of Diseases: A Checklist. *JAMA Intern Med* 2017;177:1020-5.

Bibliographie tableau 2

1. Ihara H. A cold of the soul: A Japanese case of disease mongering in psychiatry. *International journal of risk & safety in medicine*. 2012;24(2):115–120.
2. Prescrire International. A look back at pharmaceuticals in 2006: aggressive advertising cannot hide the absence of therapeutic advances. *Rev Prescrire* February 2007; 27 (280): 140-150.
3. Handelsman D. Ageing and male reproductive health. Abstracts of the 26th annual meeting of ESHRE, Rome, Italy, 27 June-30 June, 2010; 25 (suppl 1):i19–i19. MUTTENZ, SWITZERLAND; 2009. p. 15S–15S.
4. Kumar CJ, Deoker A, Kumar A, Kumar A, Hegde BM. Awareness and attitudes about disease mongering among medical and pharmaceutical students. *Plos Medicine*. avr 2006;3(4):558-9.
5. Brezis M. Big Pharma and Health Care: Unsolvable Conflict of Interests between Private Enterprise and Public Health. 2008.
6. Heath I. Combating disease mongering: Daunting but nonetheless essential. *Plos Medicine*. avr 2006;3(4):448-51.
7. Phelps J. Confessions of a disease monger. *Plos Medicine*. juill 2006;3(7):1187-1187.
8. Williams HC, Naldi L, Paul C, Vahlquist A, Schroter S, Jobling R. Conflicts of interest in dermatology. *Acta Dermato-Venereologica*. 2006;86(6):485-97.
9. Isaacs D. Disease mongering. *Journal of Paediatrics and Child Health*. Jull 2013;49(7):509-10.
10. Dear JW, Webb DJ. Disease mongering - a challenge for everyone involved in healthcare. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Aug 2007;64(2):122-4.
11. Wolinsky H. Disease mongering and drug marketing - Does the pharmaceutical industry manufacture diseases as well as drugs? *Embo Reports*. Jull 2005;6(7):612-4.
12. Brown SR. Disease Mongering and Excessive Daytime Sleepiness. *American Family Physician*. 15 oct 2009;80(8):775.
13. Pagel J. Disease mongering and excessive daytime sleepiness reply. *American Family Physician*. 15 oct 2009 ;80(8):775-6
14. Siwek J. Disease mongering and excessive daytime sleepiness reply. *American Family Physician*. 15 oct 2009 ;80(8):776-7
15. Vitry AI, Mintzes B. Disease mongering and low testosterone in men: the tale of two regulatory failures. *Medical Journal of Australia*. 4 juin 2012;196(10):619-21.
16. O'Rourke MF. « Disease mongering » and the evidence. *Internal Medicine Journal*. May 2009;39(5):344-5.
17. Vance MA. Disease mongering and the fear of pandemic influenza. *International Journal of Health Services*. 2011;41(1):95-115.
18. Dugdale A. Disease mongering: Disease mongering. *Journal of Paediatrics and Child Health*. Feb 2015;51(2):170-1.
19. Doran E, Henry D. Disease mongering: expanding the boundaries of treatable disease.

- Internal Medicine Journal. Nov 2008;38(11):858-61.
20. Arney J, Menjivar C. Disease Mongering in Direct-to-Consumer Advertising and the Expansion of the Antidepressant Market. *Sociological Inquiry*. Nov 2014;84(4):519-44.
 21. Mintzes B. Disease mongering in drug promotion: Do governments have a regulatory role? *Plos Medicine*. Avr 2006;3(4):461-5.
 22. Saddichha S. Disease mongering in psychiatry: fact or fiction? *World Medical & Health Policy*: Vol. 2: Iss. 1, Article 15. 2010.
 23. The Pharmaceutical Journal. Disease mongering is a marketing ploy. *The Pharmaceutical Journal* 20 avril 2002.
 24. LaMattina JL. Disease mongering is a myth. *Nature Medicine*. févr 2009;15(2):134-134.
 25. Moynihan R, Doran E, Henry D. Disease mongering is now part of the global health debate. *Plos Medicine*. mai 2008;5(5):684-6.
 26. Perls T, Handelsman DJ. Disease Mongering of Age-Associated Declines in Testosterone and Growth Hormone Levels. *Journal of the American Geriatrics Society*. avr 2015;63(4):809-11.
 27. Gillman K. Disease mongering: One of the hidden consequences. *Plos Medicine*. juill 2006;3(7):1188-1188.
 28. Shankar P R, Subish P. Disease mongering. *Singapore Med J* 2007; 48 (4) : 275-80
 29. Pridmore S, Dale J. Disease mongering: the overlooked legs. *Internal Medicine Journal*. mai 2009;39(5):343-4.
 30. ur Rehman T, Jawaid A. Disease mongering: the role of medical journals. *Singapore Med J*. 2008;49(12):1058.
 31. González-Moreno M, Saborido C, Teira D. Disease-mongering through clinical trials. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. juin 2015; 51:11-8.
 32. The Pharmaceutical Journal. Disease-mongering is big business: It sells sickness and promotes drugs. *The Pharmaceutical Journal* 8 août 2008.
 33. Alonso-Coello P, Lopez Garcia-Franco A, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *British Medical Journal*. 19 janv 2008;336(7636):126-9.
 34. Shankar PR, Giri BR, Palaiyan S. Fairness creams in South Asia - A case of disease mongering? *Plos Medicine*. juill 2006;3(7):1187-8.
 35. Tiefer L. Female Genital Cosmetic Surgery: Freakish or Inevitable? Analysis from Medical Marketing, Bioethics, and Feminist Theory. *Feminism & Psychology*. nov 2008;18(4):466-79.
 36. Tiefer L. Female sexual dysfunction: A case study of disease mongering and activist resistance. *Plos Medicine*. avr 2006;3(4):436-40.
 37. Wylie KR. Female sexual dysfunction: reality or disease-mongering? *British Journal of Hospital Medicine*. août 2010;71(8):426-7.
 38. Spielmans GI, Parry PI. From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. *Journal of Bioethical Inquiry*. mars 2010;7(1):13-29.

39. Jackson C. H1N1 Pandemics and Disease Mongering Applying Holistic Philosophy to Counteract Fear. *Holistic Nursing Practice*. oct 2010;24(5):247-51.
40. Sebelesky C, Voiti J, Karner D, Klein F, Voiti P, Böck A. Internet use of parents before attending a general pediatric outpatient clinic: does it change their information level and assessment of acute diseases? *BMC Pediatrics*. déc 2016.
41. Subish P, Azim Hassali M, Shankar PR. Introducing the concept of disease mongering to social pharmacy students in Malaysia. *Journal of Pharmacy Practice and Research* Volume 39, No. 1, 2009.
42. Dossey L. Listerine's long shadow: Disease mongering and the selling of sickness. *Explore-the Journal of Science and Healing*. oct 2006;2(5):379-85.
43. Shankar PR, Piryani RM. Medical education and medical educators in South Asia-a set of challenges. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(1):52-56.
44. Blasco-Fontecilla H. Medicalization, wish-fulfilling medicine, and disease mongering: Toward a brave new world? *Revista Clinica Espanola*. mars 2014;214(2):104-7.
45. A. Harder, M. Salberg*, D. Bardehle Men's health on the internet and in statutory health insurances in Germany. *ISMH World Congress 2010 Abstract 187. Journal of Men's Health*. oct 2010;7(3):340.
46. Somigliana E, Vercellini P, Vigano' P, Benaglia L, Crosignani PG, Fedele L. Non-invasive diagnosis of endometriosis: the goal or own goal? *Human Reproduction*. Août 2010;25(8):1863-8.
47. McPartland JM. Obesity, the Endocannabinoid System, and Bias Arising from Pharmaceutical Sponsorship. *Plos One*. 31 mars 2009;4(3):e5092.
48. Walsh-Childers K, Braddock J, Rabaza C, Schwitzer G. One Step Forward, One Step Back: Changes in News Coverage of Medical Interventions. *Health Communication*. 16 déc 2016;1-14.
49. Healy D, Le Noury J. Pediatric bipolar disorder: An object of study in the creation of an illness. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2007;19(4):209-221.
50. Hadapad BS. Postmenopausal Osteoporosis is an Age Related Physiological Change and not A Disease. *International Journal of Ayurvedic Medicine*. 2015.
51. Lacasse JR, Leo J. Questionable advertising of psychotropic medications and disease mongering. *Plos Medicine*. juill 2006;3(7):1192-1192.
52. Bonati M, Reale L. ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER Reducing overdiagnosis and disease mongering in ADHD in Lombardy. *Bmj-British Medical Journal*. 16 déc 2013;347:f7474.
53. Blume-Peytavi U, all co-authors from the JEADV supplement. Response to 'The concept of fragile skin: a case of disease mongering in dermatology?'. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. déc 2016.
54. Alan H. Second opposition. Invited Speaker Abstracts Tuesday 1 May 2012.
55. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *British Medical Journal*. 13 avr 2002;324(7342):886-90.
56. Katelaris A. Testosterone up. A case of disease mongering? *Medical Journal of Australia*. 4 juin 2012;196(10):611-611.
57. Elsner P. The concept of 'Fragile Skin': a case of disease mongering in dermatology?

- Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. nov 2016.
58. Edgar A. The dominance of big pharma: power. *Medicine Health Care and Philosophy*. mai 2013;16(2):295-304.
 59. Moynihan R, Henry D. The fight against disease mongering: Generating knowledge for action. *Plos Medicine*. avr 2006;3(4):425-8.
 60. Schwitzer G. The Future of Health Journalism. *Public Health Forum*. 1 janv 2010.
 61. Ghaemi SN. The newest mania: Seeing disease mongering everywhere. *Plos Medicine*. juill 2006;3(7):1190-1.
 62. Edwards L. The pharmaceutical industry and disease mongering. Article was insulting to people with osteoporosis. *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
 63. Sambrook P, Stenmark J. The pharmaceutical industry and disease mongering. Authors were incorrect in their comments about Osteoporosis Australia. *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
 64. Anderson M, Karasz A, Lurie P. The pharmaceutical industry and disease mongering. Déjà vu all over again. *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
 65. Jacobs A. The pharmaceutical industry and disease mongering. Drugs can be good for you too. *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
 66. Karmali J. The pharmaceutical industry and disease mongering. It was ever thus. *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
 67. Moncrieff J, Thomas P. The pharmaceutical industry and disease mongering. Psychiatry should not accept so much commercial sponsorship. *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
 68. Tiner R. The pharmaceutical industry and disease mongering. The industry works to develop drugs, not diseases. *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
 69. McKechnie S. The pharmaceutical industry and disease mongering. Will industry's latest moves promote public health or private profit? *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
 70. Spielmans GI. The promotion of olanzapine in primary care: An examination of internal industry documents. *Social Science & Medicine*. juill 2009;69(1):14-20.
 71. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: How The World's Biggest Pharmaceutical Companies Are Turning Us All Into Patients*. annotated edition. New York, NY: Nation Books; 2005. 352 p.
 72. Payer L. *Disease-Mongers: How Doctors, Drug Companies, and Insurers Are Making You Feel Sick* by Lynn Payer. Wiley; 1737.
 73. Goel D. Is pharmaceutical industry influence distorting psychiatric practice? Poster Sessions, Wednesday, 6 June 2012. P-21-002.
 74. Heath I. Disease-mongering. *Swiss Medical Weekly* [Internet]. EMH Swiss Medical Publishers Ltd Farnsburgerstr 8, CH-4132.