



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

06 avril 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	CAPHOSOL , solution électrolytique pour bain de bouche
Modèles et références :	Boîte de 30 doses de traitement Boîte de 120 doses de traitement
Fabricant :	EUSA PHARMA LIMITED
Demandeur :	EUSA PHARMA SAS
Indications :	CAPHOSOL est indiqué comme adjuvant aux traitements standards d'hygiène buccale pour la prévention et le traitement de la mucite causée par une radiothérapie ou une chimiothérapie à haute dose.
Données disponibles :	Une étude multicentrique, prospective, non comparative a inclus 218 patients recevant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie pouvant provoquer des mucites. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'utilisation de CAPHOSOL dès le début de la chimiothérapie et/ou radiothérapie sur la survenue de mucites orales chez des patients traités pour différents types de cancer. Une étude monocentrique, prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle a inclus 97 patients hospitalisés recevant un conditionnement myéloablatif (chimiothérapie ou radiothérapie) pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (autogreffe ou allogreffe). L'objectif était de comparer la tolérance et l'efficacité de CAPHOSOL associé à un gel au fluor à celles d'une solution de rinçage au fluor seule associée à un gel placebo.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt de CAPHOSOL dans la prévention et le traitement de la mucite induite par une radiothérapie ou une chimiothérapie à haute dose.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Boîte de 30 doses de traitement (soit 60 récipients unidoses de 15 ml*)

Boîte de 120 doses de traitement (soit 240 récipients unidoses de 15 ml*)

*1 dose de traitement = 2 récipients unidoses de 15 ml chacun (CAPHOSOL A et CAPHOSOL B), à mélanger.

■ Conditionnement

Récipient unidose de 15 ml.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« CAPHOSOL est indiqué comme adjuvant aux traitements standards d'hygiène buccale pour la prévention et le traitement de la mucite causée par une radiothérapie ou une chimiothérapie à haute dose. »

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le fabricant.

■ Description

CAPHOSOL est une solution aqueuse électrolytique sursaturée pour bain de bouche, obtenue après mélange extemporané de deux solutions sous conditionnements séparés :

- une solution de phosphate (CAPHOSOL A) en récipient unidose de 15 ml translucide de couleur bleue,
- une solution de calcium (CAPHOSOL B) en récipient unidose de 15 ml translucide incolore.

La composition de CAPHOSOL est détaillée en annexe 1.

■ Fonctions assurées

La solution hydrate, lubrifie et nettoie les muqueuses de la bouche, de la langue et de l'oropharynx. L'effet tampon favoriserait le retour du pH de la cavité buccale à une valeur normale. Les ions calcium et phosphate exerceraient un effet bénéfique par diffusion dans les espaces intercellulaires de l'épithélium et pénétration dans les lésions de la muqueuse en cas de mucite.

■ Acte ou prestation associée

Sans objet.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Les études suivantes ont été fournies dans le dossier :

- Une étude prospective, non comparative, multicentrique sur 218 patients (Registre COMFORT). Les données issues de cette étude ont été soumises sous la forme d'un projet de rapport interne.
- Une étude contrôlée, randomisée, prospective, en double aveugle, monocentrique sur 95 patients (Papapoulos *et al.* 2003)¹
- Deux études rétrospectives comparatives versus contrôle historique sur 42 patients (Etude Miyamoto) et sur 22 patients (Etude Bechtel)
- Deux études observationnelles non comparatives sur six patients (Lyon) et sur huit patients (Grenoble)

Les études rétrospectives comparatives versus contrôle historique et les études observationnelles non comparatives sont de faible valeur méthodologique. Elles ne peuvent être retenues pour la démonstration de l'efficacité du produit. Seule une étude (Papapoulos *et al.*) a un niveau de preuve suffisant dans la démonstration de l'efficacité de CAPHOSOL.

Le registre COMFORT est une étude multicentrique, prospective, non comparative ayant inclus 218 patients adultes recevant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie pouvant provoquer des mucites sur 26 centres aux Etats-Unis entre juillet 2007 et mai 2008.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'utilisation de CAPHOSOL dès le début de la chimiothérapie et/ou radiothérapie sur la survenue de mucites orales chez des patients traités pour différents types de cancer.

218 patients ont été inclus dans le registre. Parmi eux, 206 patients (94 %) ont réalisé une visite de suivi (3 semaines après le début du traitement cytotoxique) et 179 patients (87 %) ont réalisé une visite de fin d'étude (6 à 8 semaines après le début du traitement cytotoxique ou en cas d'arrêt prématuré). Parmi les 12 arrêts de traitement, 6 étaient liés au traitement (2 à un problème de goût, 3 à des nausées/vomissements et 1 à une sécheresse buccale).

Les patients inclus avaient 61 ans en moyenne (20 à 89 ans). Les cancers majoritaires parmi la population incluse étaient : cancer de la tête et du cou (31 %), cancer du sein (31 %) et cancer colo-rectal (16 %). Les traitements reçus sont la chimiothérapie seule (64 %), la radiothérapie et la chimiothérapie combinées (29 %) et la radiothérapie seule (7 %).

Le nombre moyen de bains de bouche était de 4 bains de bouche/jour chez les patients traités par radiothérapie et de 3,6 bains de bouche/jour chez les patients traités par chimiothérapie seule.

La fréquence et la sévérité des mucites orales (échelle NCI « National Cancer Institute ») constituaient des critères secondaires de l'étude :

Pourcentage de patients ayant des mucites	Grade 0 -1	≥ Grade 2
Chimiothérapie (n = 99)	92 %	8 %
Radiothérapie ± chimiothérapie (n = 100)	54 %	46 %

¹ Papapoulos AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin KT, Johansen E et Miller KB. "A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation". Bone Marrow Transplantation 2003;8:705-712.

En l'absence de bras contrôle, le faible pourcentage de patients ayant des mucites dans cette étude ne peut être retenu comme une preuve de l'efficacité de CAPHOSOL. Cette étude a montré une tolérance acceptable de CAPHOSOL.

L'étude publiée par Papas et al est une étude randomisée, prospective, contrôlée en double aveugle. Elle a inclus des patients hospitalisés recevant un conditionnement myéloablatif (chimiothérapie ou radiothérapie) pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (autogreffe ou allogreffe). Une stratification était prévue en fonction du type de greffe. L'étude a été réalisée dans un centre aux Etats-Unis.

L'objectif était de comparer la tolérance et l'efficacité de CAPHOSOL associé à un gel au fluor (groupe CAPHOSOL) à celles d'une solution de rinçage au fluor associée à un gel placebo (groupe contrôle). Les traitements administrés dans chaque groupe sont détaillés ci-après :

- Groupe CAPHOSOL : Gel fluoré à 1 % (4 administrations avant la greffe) + CAPHOSOL (après la greffe)
- Groupe contrôle : Gel placebo (4 administrations avant la greffe) + solution de rinçage fluorée à 0,01 % (après la greffe)

Dès réalisation de la greffe, les solutions de rinçage de 30 ml chacune étaient administrées au moins 4 fois/jour jusqu'à 10 fois/jour en cas de mucite sévère.

97 patients ont été inclus dans l'étude. 51 patients ont été randomisés dans le groupe CAPHOSOL et 46 dans le groupe contrôle. Dans le groupe CAPHOSOL, 27 et 23 patients ont subi un conditionnement par irradiation corporelle totale et par chimiothérapie, respectivement. Dans le groupe contrôle, 23 et 22 patients ont subi un conditionnement par irradiation corporelle totale et par chimiothérapie, respectivement.

Les résultats montrent, entre autres, une réduction statistiquement significative du nombre de jours de mucite dans le groupe CAPHOSOL (3,7 jours) comparé au groupe contrôle (7,2 jours). Une diminution statistiquement significative du grade maximal de la mucite (selon l'échelle NIDCR « National Institute of Dental and Craniofacial Research ») est également observée dans le groupe CAPHOSOL (grade 1,4) comparé au groupe contrôle (grade 2,4). 40 % et 19 % des patients n'ont pas développé de mucite, respectivement, dans le groupe CAPHOSOL et dans le groupe contrôle.

La méthodologie et les résultats de cette étude sont détaillés en annexe 2.

Les principales limites de cette étude sont :

- Les auteurs n'ont pas construit leur étude à partir d'un objectif bien défini utilisant un critère de jugement principal précis et pertinent (par exemple la durée ou la sévérité des mucites).
- Les critères d'inclusion et de non-inclusion ne sont pas clairement définis.
- Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fait a posteriori (sur la base des données à 1 an).
- Les méthodes de randomisation et de stratification n'ont pas été précisées.
- Seuls les patients inclus dans le groupe CAPHOSOL ont reçu une prophylaxie fluorée (sous forme de gel à 1%) avant la greffe. Cette prophylaxie fluorée pourrait avoir un effet bénéfique sur l'état bucco-dentaire, comme souligné par les auteurs. Les patients du bras contrôle ont reçu du fluor après la greffe (sous forme de solution à 0,01%). Les deux bras de traitements ne sont donc pas directement comparables pour permettre l'évaluation de l'effet de CAPHOSOL (biais de confusion).
- La répartition du type de greffe en fonction du traitement attribué et les autres caractéristiques des patients dans les deux groupes ne sont pas clairement détaillées.
- L'analyse des résultats a inclus 10 comparaisons statistiques sur des critères de jugements secondaires, avec un risque d'inflation du risque alpha bien au-delà des 5% communément admis. Les auteurs ont 40% de chance de conclure à tort à une différence significative.
- Les éventuels effets indésirables ne sont pas décrits.

En raison de ses faiblesses méthodologiques, cette étude ne permet pas de démontrer le bénéfice de CAPHOSOL sur la réduction des mucites au cours des allogreffes et des autogreffes.

Cette étude, qui porte sur les patients subissant un conditionnement myéloablatif en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ne permet pas de montrer le bénéfice de CAPHOSOL dans l'indication revendiquée (c'est-à-dire la prévention et le traitement de la mucite due à une radiothérapie ou une chimiothérapie à haute dose). La transposabilité des résultats n'est pas assurée (particulièrement aux patients subissant une radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou).

Le groupe Cochrane² a réalisé en 2007 une revue de la littérature afin d'évaluer l'efficacité d'agents prophylactiques de la mucite orale chez des patients traités pour cancer par chimiothérapie et/ou radiothérapie. L'étude réalisée par Papas *et al* a été incluse dans cette revue. Les statisticiens de la revue Cochrane ont réalisé trois analyses statistiques complémentaires, selon les degrés de sévérité de la mucite. Les résultats de ces analyses ont abouti à un risque relatif en faveur du groupe CAPHOSOL versus le groupe contrôle. Cependant, les auteurs de la revue Cochrane ont souligné le faible niveau de preuve pour montrer l'effet bénéfique de CAPHOSOL dans la prévention des mucites ; cette conclusion étant basée sur une seule étude clinique.

Au total, les études fournies dans le dossier CAPHOSOL ne permettent pas d'établir le rapport bénéfice/risque favorable de CAPHOSOL dans l'indication revendiquée.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

De nombreux traitements ont été évalués, dans la prise en charge des mucites. Ces traitements ont, au mieux, une efficacité modeste, avec des effets indésirables mal évalués. De plus, l'évaluation est souvent peu rigoureuse². Aucun traitement préventif ou curatif ne fait l'unanimité.

KEPIVANCE (palifermin) est le seul médicament possédant une AMM dans la prise en charge de la mucite orale, depuis octobre 2005. Son indication est restreinte au conditionnement pour autogreffe par cellules souches hématopoïétiques à incidence élevée de mucite. Des effets indésirables de type allergique ont été observés (œdème de la langue, du visage, de la bouche) et limitent l'utilisation du produit.

Des recommandations de prise en charge des mucites ont été généralisées :

- la restauration de l'intégrité bucco-dentaire (soins dentaires)
- le maintien de l'hygiène buccale (brossage des dents - fluor)
- des bains de bouche pluriquotidiens (sérum physiologique, solution bicarbonatée)
- des soins palliatifs (antalgiques, antibiothérapie, antifongiques, support nutritionnel, prise en charge des saignements)

Le rapport bénéfice/risque favorable de CAPHOSOL n'ayant pu être démontré dans l'indication revendiquée, la commission ne peut se prononcer sur la place de CAPHOSOL dans la stratégie thérapeutique des mucites.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La mucite orale est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques par chimiothérapie ou radiothérapie. Elle se traduit par des lésions de la muqueuse buccale et pharyngée évolutives (érythème, œdème, ulcère, nécrose).

² Worthington HV *et al*. "Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review)". Cochrane Database Syst Rev. 2009

La mucite se manifeste par des douleurs intenses et une dysphagie. Dans les formes sévères, elle expose à un risque de dénutrition, d'infections (favorisées par la neutropénie) et d'hémorragies. La mucite peut prolonger la durée d'hospitalisation du patient et entraîner des soins supplémentaires (alimentation entérale ou parentérale, morphiniques, anti-infectieux, intubation préventive). La mucite peut retarder ou modifier la mise en œuvre du traitement cytotoxique entraînant une perte de chance pour le patient. Certains auteurs ont corrélé l'apparition de mucites sévères à une mortalité accrue³. Les mucites apparaissent environ 1 à 2 semaines après le début de la chimiothérapie et, sauf complication, cicatrisent en 2 à 4 semaines. En cas de radiothérapie, l'apparition peut être plus tardive avec un pic d'intensité vers la 5^{ème} semaine et une guérison en 2 à 3 mois⁴.

La mucite orale est une complication grave des traitements cytotoxiques par chimiothérapie ou radiothérapie. Elle est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et d'une perte de chance pour le malade, en altérant la mise en œuvre du traitement cytotoxique.

2.2 Epidémiologie de la pathologie⁵

L'incidence des mucites varie selon les patients (âge, sexe, état nutritionnel et buccodentaire, fonction salivaire) et les traitements anticancéreux (médicaments, posologie, mode d'administration).

L'incidence des mucites est proche de 100% chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou. Dans plus de la moitié des cas, les mucites sont de grade 3 ou 4. Environ 80% des patients recevant un conditionnement en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques souffrent de mucites, souvent sévères.

L'incidence des mucites chez les patients recevant des cycles de chimiothérapie peut varier entre 10 et 60% en fonction du protocole de chimiothérapie. Les agents pharmacologiques rapportés comme facteurs de mucite sont nombreux : anthracyclines, taxanes, cisplatine, étoposide, cyclophosphamide, méthotrexate et principalement le fluoro-uracile...

2.3 Impact

CAPHOSOL répond à un besoin déjà couvert. D'autres solutions aqueuses (sérum physiologique, solution bicarbonatée) peuvent être utilisées pour réaliser les bains de bouche pluriquotidiens recommandés dans la prise en charge des mucites.

Au total, compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies sur l'efficacité de CAPHOSOL et de l'existence d'autres solutions pour bain de bouche, le Service Attendu de CAPHOSOL est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

³ Sonis et al. "Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation". J Clin Oncol 2001 Apr 15;19(8):2201-5.

⁴ Bensinger W et al. "NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care". JNCCN 2008;6 (supplement 1)

⁵ Peterson DE et al. "Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations". Ann Oncol 20(supplement 4) : iv174-iv177, 2009

ANNEXE 1 : COMPOSITION DETAILLEE

Composition (% m/m)	
CAPHOSOL A	0,063 hydrogénophosphate de sodium (Ph Eur 0118) 0,017 dihydrogénophosphate de sodium (Ph Eur 0194) 0,569 chlorure de sodium (Ph Eur 0193) 99,351 eau purifiée (Ph Eur 1927)
CAPHOSOL B	0,105 chlorure de calcium (Ph Eur 0015) 0,569 chlorure de sodium (Ph Eur 0193) 99,326 eau purifiée (Ph Eur 1927)
CAPHOSOL (solution reconstituée)	0,032 hydrogénophosphate de sodium 0,009 dihydrogénophosphate de sodium 0,052 chlorure de calcium 0,569 chlorure de sodium eau purifiée qs % m/m

ANNEXE 2 : DONNEES CLINIQUES

Référence	Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, et al. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2003;8:705-712
Type de l'étude	Essai clinique randomisé, prospectif, en double insu, contrôlé, réalisé aux USA chez des patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement myéloablatif (chimiothérapie ou radiothérapie).
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : 1998. Durée de l'étude : 2 ans.
Objectif de l'étude	Comparer la tolérance et l'efficacité de CAPHOSOL plus une solution de rinçage au fluor avec celles d'un protocole de traitement standard constitué d'une solution de rinçage au fluor seule chez des patients recevant un conditionnement myéloablatif pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
METHODE	
Critères de sélection	Patients devant recevoir un conditionnement myéloablatif pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (autogreffe ou allogreffe). Les deux groupes de traitement ont reçu des instructions d'hygiène buccale identiques en matière de brossage, utilisation de fil dentaire et rinçage. Un examen approfondi de la cavité buccale a été réalisé. Une évaluation initiale complète, visant à détecter et à éliminer les sources d'infection existantes et potentielles, telles que les caries et la maladie parodontale, a été réalisée chez tous les patients.
Cadre et lieu de l'étude	1 centre aux Etats-Unis Patients hospitalisés
Produits étudiés	▪ Groupe 1: Gel fluoré à 1% (4 administrations avant la greffe) + CAPHOSOL (après la greffe) ▪ Groupe 2 : Gel placebo (4 administrations avant la greffe) + solution de rinçage fluorée à 0,01% (après la greffe) Dès réalisation de la greffe, les solutions de rinçage de 30 ml chacune étaient administrées au moins 4 fois/jour jusqu'à 10 fois/jour en cas de mucite sévère. Les gels et solutions fluorés sont prescrits en prévention des caries. L'observance a été suivie par le dentiste, les infirmières et le pharmacien de l'étude.
Critère de jugement principal	Absence de critère de jugement principal.
Critères de jugement secondaires	▪ Nbre de jours pour Polynucléaires Neutrophiles > 200/mm³ ▪ Nbre de jours pour Polynucléaires Neutrophiles > 500/mm³ ▪ Nbre de jours avec mucite (échelle NIDCR) ▪ Nbre de jours avec ulcération ▪ Seuil maximal de la mucite ▪ Seuil maximal de la douleur ▪ Nbre de jours avec douleur ▪ Dose totale de morphine pour la mucite ▪ Nbre de jours sous morphine ▪ Nbre de jours d'hospitalisation post greffe (J₀ = jour de la greffe) ▪ Critère additionnel : Durée de la fièvre (considéré comme un critère de substitution pour l'infection) L'échelle NIDCR (National Institute of Dental and Craniofacial Research) a permis d'évaluer l'intensité de la mucite : ▪ Grade 0 : aucun symptôme ▪ Grade 1 : érythème ▪ Grade 2 : ulcération unique < 1cm ▪ Grade 3 : quelques ulcérations de l'ordre d'1 cm ▪ Grade 4 : ulcérations multiples > 1cm ▪ Grade 5 : ulcération généralisée La douleur était auto-évaluée par le patient en utilisant une échelle visuelle analogique (EVA) avec l'aide du personnel soignant. Il a été considéré qu'un taux de polynucléaires neutrophiles > 200/mm³ était représentatif d'une reprise de production de cellules sanguines par le greffon.
Taille de l'échantillon	97 patients randomisés : 51 dans le groupe CAPHOSOL et 46 dans le groupe contrôle. Calcul du nombre de sujets nécessaires : il a été estimé que 50 patients par groupe seraient nécessaires pour atteindre des valeurs de α et β au moins égales à 0,05 pour tous les critères de jugement sauf le nbre de jours pour Polynucléaires Neutrophiles > 500/mm ³ qui nécessiterait 350 patients par groupe. Le calcul de la puissance a été réalisé à partir des données obtenues lors de la première année de l'étude puis répété après la seconde année de l'étude où la valeur était stable par rapport au premier calcul.
Méthode de randomisation	Méthode de randomisation non décrite. Stratification selon le type de greffe (autogreffe ou allogreffe). Double aveugle. Les solutions de rinçage étaient présentées dans un conditionnement identique quel que soit le groupe.

Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter. 9 variables sélectionnées analysées selon les procédures 2x2 factoriel ANOVA ou Mann-Whitney U-tests non paramétrique selon les données de distribution et/ou l'échelle de mesure des variables.					
RESULTATS						
Nombre de sujets analysés	2 patients sont sortis de l'étude pour non-observance et pour incapacité de suivi de traitement (1 dans chaque groupe). 95 patients analysés dont : - N = 50 Groupe CAPHOSOL - N = 45 Groupe contrôle de fluorure de sodium					
Durée du suivi	24 jours de suivi post-greffe en moyenne. Les patients sont suivis jusqu'à la reprise de production de cellules sanguines par le greffon et jusqu'à guérison de la mucite par le dentiste spécialement formé pour cette étude.					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		CAPHOSOL (n=50)		Contrôle (n=45)		
	Age moyen (intervalle)	43 ans (19-69)		42 ans (18-70)		
	Sexe	24 hommes / 26 femmes		25 hommes / 20 femmes		
	Type de conditionnement : Irradiation corporelle totale	27		23		
	Chimiothérapie	23		22		
	Les auteurs rapportent une absence de différence significative entre les groupes en termes de pathologies sous-jacentes, de conditionnement, de démographie, de flore bactérienne buccale et de soins dentaires avant randomisation.					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Absence de critère de jugement principal.					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Deux types de comparaison ont été effectués sur les critères de jugement (comparaison du traitement et comparaison du type de greffe).					
	1. Comparaison du traitement : CAPHOSOL vs fluorure de sodium					
		CAPHOSOL		Contrôle		
	critère	Moyenne ± écart-type	Médiane (intervalle)	Moyenne ± écart-type	Médiane (intervalle)	p
	Nbre de jours pour Polynucléaires Neutrophiles > 200/mm³	11,12 ± 0,41	10 (6-18)	12,56 ± 0,61	12 (7-28)	< 0,00173
	Nbre de jours pour Polynucléaires Neutrophiles > 500/mm³	13,26 ± 0,59	12,0 (8-25)	14,58 ± 0,91	13 (7-38)	< 0,1983
	Nbe de jours avec mucite	3,72 ± 0,58	3,0 (0-15)	7,22 ± 0,86	7 (0-20)	< 0,00096
	Nbre de jours avec ulcération	2,18 ± 0,49	0 (0-13)	5,27 ± 0,86	4,5 (0-20)	< 0,0019
	Seuil maximal de la mucite	1,38 ± 0,21	1,0 (0-5)	2,41 ± 0,26	3 (0-5)	< 0,004
	Seuil maximal de la douleur	19,80 ± 4,28	0 (0-100)	50,33 ± 5,16	60 (0-100)	< 0,0001
	Nbre de jours avec douleur	2,86 ± 0,61	0 (0-15)	7,67 ± 0,82	7 (0-21)	< 0,0001
	Dose totale de morphine (mg)	34,54 ± 11,94	0 (1-400)	122,78 ± 24,57	88 (0-812)	< 0,0001
	Nbre de jours sous morphine	1,26 ± 0,36	0 (0-11)	4,02 ± 0,70	3 (0-22)	< 0,00015
	Nbre de jours d'hospitalisation post greffe	24,48 ± 2,47	17 (10-71)	24,79 ± 2,45	18 (11-79)	< 0.9447
	40 % et 19 % des patients n'ont pas développé de mucite, respectivement, dans le groupe CAPHOSOL et dans le groupe contrôle. Le nombre de jours de fièvre n'était pas significativement différent dans le groupe CAPHOSOL et dans le groupe contrôle : 3,18 ± 0,54 vs 2,73 ± 0,55, respectivement (p = 0,566). Les auteurs concluent sur la supériorité du CAPHOSOL associé au fluorure de sodium vs le fluorure de sodium seul pour réduire la fréquence, l'intensité et la durée des mucites associées à la chimiothérapie à haute dose et à la radiothérapie.					
2. Comparaison du type de greffe : autogreffe vs allogreffe En comparaison avec les patients ayant subi une allogreffe, les patients ayant subi une autogreffe ont présenté une durée d'hospitalisation significativement plus courte et sont sortis d'aplasie plus vite que les patients ayant subi une autogreffe (Nbre de jours pour Polynucléaires Neutrophiles > 200/mm³ et Nbre de jours pour Polynucléaires Neutrophiles > 500/mm³ significativement inférieur). Aucune différence significative n'a été observée sur les autres critères.						