

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2024

N° :

THÈSE POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2024

Par Raphaëlle DEMONCHY

Née le 08/10/1998 à Rouen

**Revue systématique de la fréquence de la dysgueusie
après transplantation de cellules souches
hématopoïétiques**

*Systematic review of dysgeusia occurrence following
hematopoietic stem cell transplantation*

JURY

Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2024

N° :

THÈSE POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2024

Par Raphaëlle DEMONCHY

Née le 08/10/1998 à Rouen

**Revue systématique de la fréquence de la dysgueusie
après transplantation de cellules souches
hématopoïétiques**

*Systematic review of dysgeusia occurrence following
hematopoietic stem cell transplantation*

JURY

Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL



Président de l'Université :	Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université :	A.V. CHIRIS FABRE
Doyen UFR3S :	Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S :	
Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S :	Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services :	L. KORAÏCHI
Responsable de la Scolarité :	G. DUPONT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BOITELLE	Responsable du département de Prothèse
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
C. DELFOSSE	Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S Odontologie Pédiatrique Responsable du département d'Orthopédie dento-faciale
E. DEVEAUX	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUDEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
C. DENIS	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Prothèses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES

M. BEDEZ	Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie
R. WAKAM KOUAM	Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury

A la Présidente du jury,

Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Habilitation à Diriger des Recherches (Université Clermont Auvergne)

Diplôme d'Études Approfondies Génie Biologie & Médical – option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »

Diplôme d'Université « Gestion du stress et de l'anxiété »

Diplôme d'Université « Compétences cliniques en sédation pour les soins dentaires »

Diplôme Inter Universitaire « Pédagogie en science de la santé »

Formation Certifiante en Éducation Thérapeutiques du Patient

Doyen du Département « faculté d'odontologie » de l'UFR3S – Lille

Responsable du Département d'Orthopédie dento-faciale

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous en suis très reconnaissante. Votre pédagogie à travers la prise en charge des jeunes patients a été très enrichissante. Je vous remercie également de la passion que vous avez ajoutée à nos connaissances.
En espérant que ce travail soit à la hauteur de vos attentes.*

**A mon directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ**

Maître de Conférence des Universités associé – Praticien Hospitalier
Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire
Spécialiste qualifié en Médecine Bucco-Dentaire
Praticien Hospitalier

Master II Biologie et Santé – parcours « Immunité, Inflammation, Infection » Université de Lille
Certificat d'Études Supérieures Universitaires de Prothèse Fixée – Université d'Aix-Marseille

Je vous suis reconnaissante de m'avoir accompagnée dans cette thèse. Mais aussi pour le partage de votre expérience et de vos connaissances. Votre investissement a rendu le développement de ce travail agréable. Cet article représente l'aboutissement d'un projet personnel important dont vous avez plus que participé. Merci.

A mes assesseurs,

Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT

Maître de Conférence des Universités associé – Praticien Hospitalier

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en éthique médicale de l'Université Paris Descartes (Paris V)

Chargée de mission Pédagogie

Master II : Sciences, technologies, santé à finalité recherche. Mention Éthique,
Spécialité éthique médicale et bioéthique – Université Paris Descartes (Paris V)

Master II : Sciences, technologies, santé à finalité recherche. Mention Santé publique,
Spécialité épidémiologique clinique – Université Paul Sabatier (Toulouse III)

Maîtrise : Science de la vie et de la santé à finalité recherche. Mention méthodes
d'analyses et gestion en santé publique, Spécialité épidémiologique clinique –
Université Paul Sabatier (Toulouse III)

Diplôme Inter-Universitaire en pédagogie des sciences de la santé – Université de
Rouen Normandie

Diplôme Universitaire de Recherche Clinique en Odontologie – Université Paul Sabatier
(Toulouse III)

La découverte de la littérature scientifique m'est apparue pour la première fois à travers vos cours et cela a stimulé mon envie de m'y intéresser. Cela me semblait important de vous convier à cette soutenance et je vous remercie de l'enthousiasme avec lequel vous avez accepté.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département de l'Université de Lille (Biologie Orale)

Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire, Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio ingénierie du squelette » (Paris Descartes)

Je vous remercie de faire partie de ce jury de thèse. Votre pédagogie et votre bienveillance envers les étudiants lors des vacances de chirurgie m'ont fait apprécier particulièrement cette discipline que j'espère approfondir dans les prochaines années.

Table des matières

<i>Préambule</i>	15
<i>Table des abréviations</i>	16
<i>I. Introduction</i>	17
<i>II. Materials & Methods</i>	19
A. Search strategy and selection criteria	19
B. Data extraction	20
C. Assessment of risk of bias	20
<i>III. Results</i>	21
<i>IV. Discussion</i>	26
<i>Conclusion</i>	33
<i>Declarations</i>	34
<i>References</i>	35
<i>Table des figures</i>	40
<i>Table des tableaux</i>	41
<i>Annexes</i>	42

Préambule

La structuration linguistique du manuscrit de cette thèse est dictée par des exigences précises liées au contexte universitaire et à la publication académique. L'introduction, la discussion et la conclusion sont rédigées en français, répondant ainsi aux critères de l'université qui requiert que ces sections soient présentées dans la langue officielle. Cela permet d'assurer la conformité avec les normes de l'institution et de faciliter la communication avec le public académique francophone.

D'autre part, les sections comprenant la revue de la littérature, la méthodologie et les résultats sont rédigées en anglais. Cette décision a été prise pour la soumission du travail à une revue scientifique internationale. L'article ayant été accepté pour publication. L'utilisation de l'anglais dans ces sections vise à assurer une large diffusion du travail de recherche au sein de la communauté scientifique internationale, permettant une interaction et une reconnaissance plus étendues.

Table des abréviations

	FRANÇAIS	ANGLAIS
HSCT	Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Hematopoietic stem cell transplant
AT	Greffe autologue, autogreffe	Autologous transplant
AL	Greffe allogénique, allogreffe	Allogeneic transplantation
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte	Graft Versus Host Disease

I. Introduction

Les cellules souches hématopoïétiques sont à l'origine de différentes cellules sanguines : les plaquettes, les hématies et les leucocytes. Les sources de cellules souches comprennent le sang du cordon ombilical, la moelle osseuse et les cellules souches du sang périphérique (1). La greffe de cellules souches hématopoïétiques (*hematopoietic stem cell transplantation* en anglais, ou HSCT) est utilisée comme traitement préventif des rechutes ou comme traitement curatif des hémopathies (2). Le cas le plus courant est la greffe de cellules souches hématopoïétiques après une procédure de conditionnement, telle que la chimiothérapie ou la radiothérapie, dans le cas de la leucémie par exemple (3). La procédure de conditionnement a pour but d'éradiquer les cellules malignes qui se sont multipliées et de favoriser la prise de greffe tout en réduisant les cellules immunitaires de l'hôte. Cela permettra de supprimer la réponse immunitaire et d'assurer la réussite de la greffe. Il existe ensuite deux types d'HSCT : la greffe allogénique (allogreffe ou AL) ou la greffe autologue (autogreffe ou AT). Dans le cadre de l'AL, les cellules proviennent d'un donneur autre que le patient, alors que dans le cas de l'AT, ce sont les cellules du patient qui sont utilisées (1,3,4). Les AL comportent un risque de maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease ou GvHD en anglais), tandis que les AT présentent un risque plus faible de cette complication, mais pourraient ne pas être efficaces contre tous types de maladies en raison de la résistance de cellules malignes potentielles. Le nombre de personnes ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques a augmenté, de même que le nombre de survivants (3,5). L'activité mondiale par an a augmenté régulièrement, passant de 10 000 HSCT par an en 1991 à 82 718 premières HSCT en 2016, soit 8 fois plus. On estime qu'il y aura cinq fois plus de survivants à une HSCT en 2030 (500 000) qu'en 2009 aux États-Unis (6).

La dysgueusie est une distorsion du goût, décrite comme une modification du goût et des cinq saveurs fondamentales : sucré, amer, salé, acide et umami – affectant les papilles gustatives à la surface de la langue (7). Elle diffère de l'agueusie (perte de goût) ou de l'hypogueusie (réduction de la sensibilité gustative), car elle implique non seulement des altérations de l'intensité des sensations gustatives, mais aussi une expérience potentiellement désagréable. La dysgueusie est fréquemment associée à l'HSCT, parfois encore présente 3 à

6 mois après la greffe chez l'adulte, la guérison définitive intervenant en moyenne un an après l'HSCT (7,9). La dysgueusie diminue la qualité de vie, entraînant une diminution de l'appétit et donc une perte de poids, responsable d'une dégradation de l'état de santé du malade. Ces effets secondaires réduisent l'efficacité du traitement et la motivation du patient (10).

La dysgueusie est souvent transitoire, mais peut persister dans le temps. De nombreux facteurs influencent la persistance ou le type de distorsion gustative après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (comme les traitements, les lésions buccales, la malnutrition...). Dans le cas de l'HSCT, la dysgueusie apparaît pour les goûts salés et acides par exemple (8,11). Une étude qualitative et exploratoire basée sur des entretiens semi-structurés réalisés lors d'une hospitalisation pour HSCT a montré une altération des goûts salés, sucrés et métalliques (en particulier avec la viande, le chocolat, les jus de fruits ou le thé) (12).

L'amélioration de la qualité de vie et de l'efficacité du traitement souligne l'importance de cette recherche (13). Il a été démontré que la dysgueusie augmente le risque de morbidité des patients et réduit leur chance de guérison (14). En outre, le nombre croissant de greffes de cellules souches hématopoïétiques souligne encore la pertinence de ces études (10). Plusieurs articles ont tenté d'examiner la relation entre l'HSCT et la dysgueusie. Cette revue vise à consolider les informations relatives à ce sujet, en synthétisant les données.

II. Materials & Methods

We conducted an extensive literature review on dysgeusia in HSCT cases up to November 2023. This systematic review explores a topic new to the author's research portfolio. Our aim was to systematically review the frequency of dysgeusia in HSCT cases. The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement was followed. The method was registered on Prospero the 11/11/2023, prior to the analysis, to enhance transparency and reduce bias: CRD42023472377.

A. Search strategy and selection criteria

The selection of articles was based on their relevance, focusing on key themes such as dysgeusia, hematopoietic stem cell transplantation, cancer treatment, and side effects, and considering the publication year range from 1992 to 2023, to capture the evolution of dysgeusia understanding in HSCT patients. For this purpose, we used databases such as PubMed, PMC-PubMed, and Web of Science. Different types of studies were included; the aim was to gather as much information as possible by employing broad selection criteria, including both qualitative and quantitative studies. The search strategies are available in Table 1. The initial selection of studies was conducted by the two authors, with any discrepancies being resolved through discussion.

Table 1 : Search strategies on PubMed, PMC-PubMed and Web of Science

Database	Search strategy
PubMed	(dysgeusia OR taste-preference OR taste-dysfunction OR taste-changes OR taste-disturbances) AND (hematopoietic stem cell transplantation OR HSCT)
PMC-PubMed	(dysgeusia[MeSH Terms] OR taste[MeSH Terms]) AND (hematopoietic stem cell transplantation OR HSCT)
Web of Science	(dysgeusia OR taste) AND (hematopoietic stem cell transplantation OR HSCT)

B. Data extraction

The compiled studies were organized using Zotero software for reference management and organization. Essential data were gathered using a predefined table, which encompassed details about the study topic, key findings (frequency of dysgeusia), characteristics of the study population, data collection methods, author information, and the year of publication.

C. Assessment of risk of bias

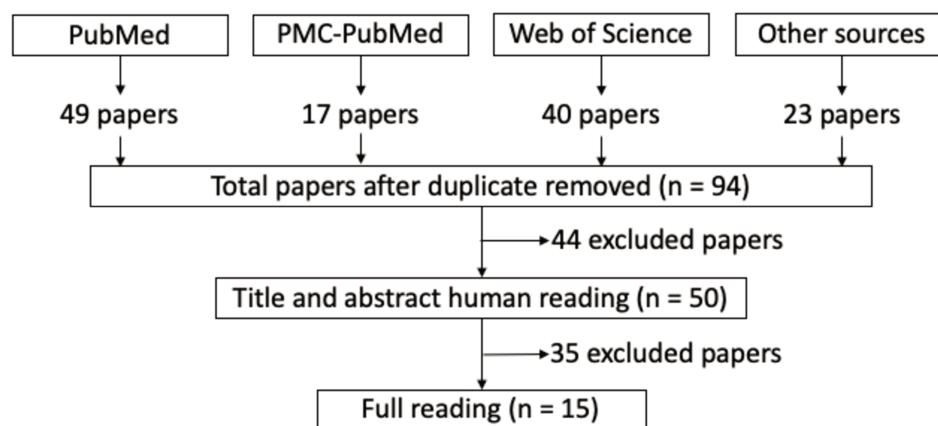
The evaluation of bias included data collection method, data collection timeframe, short-term/long-term results and graft type definition. For each article, we will pay close attention to the accuracy of the data provided. Detected in the articles are highlighted in Table 2 below.

For each article, we will pay close attention to the accuracy of the data provided. Similarly, the number of patients included in each study must be taken into account. The degree of uncertainty also depends on the sample size. Sampling error decreases with increasing sample size.

III. Results

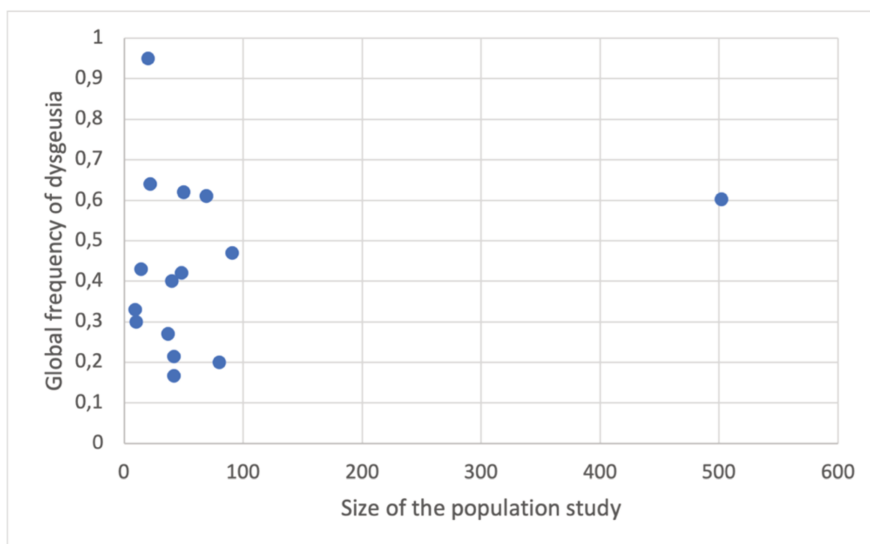
In addressing the central question of our study, "How prevalent is dysgeusia among patients undergoing hematologic stem cell transplantation?", we screened 94 articles, leading us to identify 14 articles through adherence to inclusion criteria. The Ferreira paper contributes two studies as it presents two distinct data sets, leading to a total of 15 studies (8,11–13,13,15–23). These selected studies are reported in a flowchart (Figure 1) for clarity.

Figure 1: Flowchart of the selection process



Of the studies, 8 are longitudinal studies and 7 are cross-sectional studies. However, the latter represent a larger population on average (110 people compared with 55.25). The mean sample size is 80.8 (from 9 to 502) in both children and adults, for a total of 1212 patients. The dysgeusia occurrence varies significantly, from as low as 6% to as high as 95%, with the research periods differing across studies, from the time of grafting to several years post-transplantation. All frequencies and samples sizes are summarized in Figure 2.

Figure 2: Frequency of dysgeusia in each study according to the size of population studied



The data collection methods included gustative tests (n = 3), interviews (n = 5) and self-administered questionnaires (n = 7). While the sample size precludes a robust statistical comparison, preliminary analysis of the data suggests that the methodology of data collection does not significantly impact the reported frequency of dysgeusia. The findings present intervals of [0.21;0.30] with a weighted mean of 0.25 for gustative tests, [0.33;0.95] with a weighted mean of 0.51 for interviews, and [0.20;0.64] with a weighted mean of 0.53 for self-administered questionnaires. It is important to note, however, that gustative tests, which appear to report a lower frequency of dysgeusia, are represented in a smaller subset of the data (comprising only three studies). This limited representation necessitates a cautious interpretation of the apparent lower frequency observed with gustative test methodologies. In studies reporting various frequencies of dysgeusia, the value proximal to a two-week interval was preferentially selected for inclusion in subsequent averaging processes. This selection criterion is underpinned by the rationale this period post-operatively strikes an optimal balance for evaluation. It is sufficiently distanced from the immediate post-surgical phase to mitigate direct post-operative influences, yet not so delayed as to encroach upon the timeframe conducive to the natural resolution of dysgeusia symptoms. Additionally, this methodological approach is aimed at enhancing the homogeneity of the dataset, thereby facilitating a more rigorous and standardized comparison across studies. Included studies are described in **Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Table 2: Characteristics and main results of the 15 included studies. AG: Autologous; A: Allogeneic; CS: Cross-sectional; GT: Gustative Test; I: Interview; L: Longitudinal; SAQ: Self-administred questionnaire. HSCT delay is given in days. In studies that report various frequencies of dysgeusia, the values highlighted in bold indicate the data selected for calculating the averages

Study	Study type	Collection method Details	Sample size	Mean age [min;max]	HSCT type	HSCT delays	Dysgeusia frequency	Commentary
Cabanas-Alite, 2021	L	I VGS-GP	14	- [-;48]	AG & AL	D7 / D14	0.571 / 0.643	Systematic review of the occurrence of dysgeusia after hematopoietic stem cell transplantation
Cohen, 2012	L	GS 3 concentrations	10	- [8;15]	AG & AL	D30	0.3	Children patients treated by HSCT – measurement of hypogeusia
Epstein, 2002	CS	SAQ QOL-C30	50	40 [-;-]	AG	D90	0.62	3 level (mild, moderate, severe) – frequency of dysgeusia corresponds to the sum of them
Ferreira, 2020	L	GS No umami 2 concentrations	42	- [18;75]	AG & AL	*	0.214	Data are collected during neutropenia following HSCT. The study underlines an association between with weight loss. Hypogeusia inclusion would bring frequency above 0.65.
Ferreira, 2020	L	SAQ QOL-C30	42	- [18;75]	AG & AL	T1	0.167	Data are collected during neutropenia following HSCT. The study underlines an
Iestra, 2002	L	SAQ Original	69	44 [-;-]	AG & AL	D50 / D75 / D125 / D200 / D350	0.61 / 0.47 / 0.22 / 0.19 / 0.07	
Loves, 2019	CS	I SSPedi	40 / 10	- [4;7] / - [8;18]	-	-	0.40 / 0.20	Of 8-18 patients (chosed for the average of dysgeusia) and 4-8 patients treated by HSCT Data included HSCT D150 to 9 months following chemotherapy completion.
Loves, 2021	CS	SAQ SSPedi	502	- [8;18]	-	-	0.546 / 0.603 / 0.406 / 0.13	Total / inpatients / maintenance / survivorship
Mattsson, 1992	L	SAQ Not specified	22 / 17 / 10	- [23;40]	-	D20 - D100-200 - D365	0.64 - 0.52 - 0.30	Maximum altered test sensitivity 3 weeks after the graft
Meirelles, 2018	CS	I Original	20	36 [19;58]	AG	D65	0.95	Exceptional result in relation to the given definition of dysgeusia (distortion, absence, decrease or increase in the perception of taste)
Okada, 2016	CS	I Original	48	56 [18;70]	AL	-	0.42	The study suggests dysgeusia patients have lower energy intake The study suggests the efficacy of cryotherapy for dysgeusia management, but does not share data for each subgroup
Osiak, 2018	CS	I Not specified	9	52 [-;-]	-	D500	0.33	
Sato, 2017	CS	SAQ Chemotherapy-induced Taste Alterations Scale	91	50 [18;67]	AG	D90	0.47	3 month or more after HSCT
Scordo, 2022	L	G No umami 5 concentrations	37	- [18;-]	AL	D7 / D14 / D30 / D100	0.27 / 0.27 / 0.20 / 0.32	7 days after HSCT when the dysgeusia is at its peak Calculation of dysgeusia by selecting the "worst" frequency of dysgeusia excluding umami
Wysocka-slowik, 2021	L	SAQ Original	80	47 [19;69]	-	D7 / D14	0.20 / 0.20	3 days to 1' days after HSCT in patients with acute myeloid leukemia

We considered other aspects, such the lack of findings for the short- or long-term. In the same way, the kind of transplantation that was examined (auto-HSCT or allo-HSCT) lowers the possibility of bias in this study. We observe that a large number of them withhold results for more than a year or a given term of data collecting (only 3 papers share long-term results). Likewise, the number of patients included in each study must be taken into consideration. The degree of uncertainty will also depend on sample size. Sampling error is decreased as sample size is increased. Our analysis highlighted a small predominance of research focusing on AL (3 AL versus 2 AT). However, 30% of studies did not report the type of graft, as well as those representing the two types (AL + AT). The data indicate a notably higher frequency of dysgeusia at the start of treatment, decreasing as time progresses. Of the 15 articles examined, only 8 specify an exact period for data collection. This variability in the data collection timeframe may affect the precision of the findings, particularly in determining the specific timing and duration of dysgeusia symptoms following HSCT. Furthermore, dietary issues are most prevalent after HSCT, where dysgeusia is a leading symptom. It's essential to consider, however, that a considerable number of the reviewed articles cover a wide range of data collection periods. To conclude, we can approach the infant population. Only three out of fifteen studies evaluate dysgeusia in children population. The range of systemic frequencies is smaller, with values ranging from around 30 to 60%. Despite this lower number of data, the largest study in terms of population is a pediatric study with 502 participations. Each study corresponds to one of the 3 data collection methods we encountered in the systematic review and 2 of 3 are cross-sectional studies. The evaluation of bias, including data collection method, data collection timeframe, short-term/long-term results and graft type definition, detected in the articles are highlighted in Table 3 below.

Table 3: Risk of bias summary. Red was chosen to illustrate the absence of the information sought, the orange color draws attention to missing or partial information and finally the green expresses complete data for writing the systematic review. AL: Allogeneic stem cell transplantation; AT: Autologous transplantation.

Paper	Data collection method	Data collection timeframe	Short-term results	Long-term results (>1 year)	Graft type
<i>Cabana-Alite (2021)</i>	± Interview	+ Day-scale precision	+	± By length of hospital stay	+ AL and AT
<i>Epstein (2002)</i>	± Self administered questionnaire	+ Day-scale precision	+	- No info	+ AL
<i>Cohen (2012)</i>	+ Gustative test	+ Day-scale precision	+	- No info	+ AL and AT
<i>Ferreira (2020)</i>	+ Gustative test	- Neutropenia period, exact period not specified	+	- No info	+ AL and AT
<i>Ferreira (2020)</i>	± Self administered questionnaire	- Period during the patient is immunocompromised	+	- No info	+ AL and AT
<i>Iestra (2022)</i>	± Self administered questionnaire	+ Day-scale precision	+	± Day 350	+ AL and AT
<i>Loves (2019)</i>	± Interview	± Month scale precision	+	- No info	- No info
<i>Loves (2021)</i>	± Self administered questionnaire	± Month-scale precision	+	- No info	- No info
<i>Mattsson (1992)</i>	± Self administered questionnaire	+ Day/month-scale precision	+	+	- No info
<i>Meirelles (2018)</i>	± Interview	+ Day-scale precision	+	- No info	+ AL
<i>Okada (2016)</i>	± Interview	- During hospitalization but exact period not specified	+	- No info	+ AL
<i>Osiak (2018)</i>	± Interview	± Year and month-scale precision	-	+	- No info
<i>Sato (2017)</i>	± Self administered questionnaire	± Month-scale precision	+	- No info	+ AL
<i>Scordo (2022)</i>	+ Gustative test	+ Day-scale precision	+	+	+ AT
<i>Wysockastowik (2021)</i>	± Self administered questionnaire	+ Day-scale precision	+	- No info	- No info

IV. Discussion

La dysgueusie est donc une pathologie fréquente et variable (entre 6% et 95% dans cette étude). La fréquence la plus faible s'explique ici par l'analyse d'une dysgueusie sévère associée à un long délai après les greffes de cellules souches hématopoïétiques (90 à 100 jours dans ce cas) (16). Contrairement au taux le plus élevé qui correspond cette fois à une définition large du sujet donnée dans l'article (12). Concernant l'objectivité de la méthode de recueil des données, le test gustatif permet d'éviter les erreurs d'oubli ou de mélange, ce qui explique une légère diminution de la fréquence des dysgueusies dans le Table 2. De même, nous avons constaté qu'il y avait plus de questionnaires et d'interviews que de tests gustatifs, ces derniers étant plus compliqués à mettre en œuvre.

La majorité de la littérature suggère que la dysgueusie lors d'un traitement par cellules souches hématopoïétiques est le résultat d'un processus multifactoriel, en particulier dans le contexte de la **chimiothérapie**. Principalement attribuée aux effets cytotoxiques des chimiothérapies, la dysgueusie est également reconnue comme un effet secondaire sporadique de ce traitement (7,12,13,24). Cette affection serait causée par des altérations des papilles gustatives, affectant leur processus de renouvellement (2,25). Selon une étude de Wong *et al.*, on estime que 50 à 75 % des cas de dysgueusie chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent être attribués à la chimiothérapie (26). Des observations similaires ont été faites avec les traitements de **radiothérapie**. Le principal mécanisme à l'origine des troubles gustatifs consécutifs à une exposition aux radiations ionisantes serait la mort des cellules précurseurs des récepteurs gustatifs (7). Cette observation explique également le nombre plus élevé de publications faisant état d'une fréquence à court terme de dysgueusie (14 articles), par opposition aux études à long terme, moins nombreuses (3 articles). On pense que l'effet prononcé du traitement au cours des phases initiales contribue au pic de dysgueusie au moment du conditionnement et de la greffe. En outre, il est important de prendre en compte le biais potentiel des études à long terme, qui peuvent perdre plus de vue les patients et donner des résultats moins significatifs. Par conséquent, certains auteurs recommandent d'utiliser la dose de chimiothérapie ou de radiothérapie de conditionnement la plus efficace pour réduire les effets secondaires associés à la greffe, y compris la dysgueusie (27).

Les **traitements immunosuppresseurs**, fréquemment utilisés dans le contexte de la greffe, peuvent contribuer au développement de la dysgueusie et des infections buccales (21). Par ailleurs, d'autres classes de médicaments telles que les anticholinergiques ou les antihistaminiques peuvent jouer un rôle en réduisant la sécrétion salivaire, ce qui augmente le risque de dysgueusie, ou en provoquant directement une dysgueusie comme effet secondaire (28). En outre, certains articles soulignent les effets néfastes de divers antibiotiques ou de médicaments anti-rejet sur la perception du goût (29).

Un autre facteur contribuant à la dysgueusie est la présence de **tumeurs et de mécanismes inflammatoires** qui leur sont associés (3,12,30). La recherche a démontré que les personnes atteintes d'un cancer ou d'une maladie inflammatoire présentent souvent des altérations du sens du goût. Une théorie dominante suggère que la concentration accrue de TNF (Tumor Necrosis Factor), résultant des processus inflammatoires et des maladies cancéreuses, pourrait entraîner une diminution des seuils de détection de certains goûts et odeurs. Cette modification de la perception sensorielle est un aspect important de l'impact des tumeurs et de l'inflammation sur le goût. L'inflammation systémique et les altérations des voies de l'interféron (IFN) ainsi que des récepteurs Toll-like qui en résultent, affectent négativement le renouvellement des cellules, contribuant ainsi au développement de la dysgueusie. L'un des effets de l'inflammation, notamment induite par les LPS (lipopolysaccharides), est la réduction de la prolifération des cellules progénitrices du goût et l'allongement de la durée de vie des cellules souches des bourgeons gustatifs (25). En outre, des niveaux élevés d'interleukines, comme l'interleukine 6, pendant le développement d'une tumeur semblent également influencer la perception du goût. Par exemple, une étude portant sur les symptômes des patients atteints de myélome a révélé que 46 % d'entre eux souffraient de dysgueusie. Cette découverte a conduit à des approches thérapeutiques de la dysgueusie qui impliquent le blocage des voies de l'interleukines-6, soulignant le lien entre les processus inflammatoires et les altérations du goût (27).

La mucite et les diverses lésions buccales contribuent de manière significative à l'apparition de la dysgueusie (3,31,32). Elles affectent 40 à 80 % des patients recevant une thérapie anticancéreuse, avec une sévérité plus élevée souvent observée chez les patients recevant une HSCT (33). Un lien a été mis en évidence entre le type de chimiothérapie, le développement de la mucite et la fréquence de la dysgueusie (13). Dans le cadre de l'HSCT, les

mucites ainsi que les diverses lésions buccales s'expliquent par la cytotoxicité des traitements de conditionnement. En cas d'hygiène dentaire stricte, il apparaît que la fréquence des dysgueusies pourrait être réduite de 70 %, même pendant la période de cicatrisation (4). Le traitement de la mucite est donc un élément important dans la prévention et dans le traitement de la dysgueusie. Cependant, certains traitements de la mucite comme par exemple la palifermine (commercialisée sous le nom de Kepivance®), ont été retiré du marché car ils provoquaient une dysgueusie.

En outre, l'**hyposalivation**, caractérisée par une réduction du flux salivaire, entraîne des altérations de la flore buccale qui à son tour, affecte les différents goûts détectables par l'homme (3,32). Les mécanismes précis à l'origine de ce phénomène sont encore à l'étude (1). La qualité et la quantité de salive jouent un rôle important dans la dysgueusie, en particulier, on observe un effet des traitements sur les papilles gustatives. L'hyposalivation est considérée comme l'une des causes de la dysgueusie, comme l'indiquent plusieurs études (2,7,24,30,34). De nombreux facteurs ont un impact sur le fonctionnement des glandes salivaires lorsqu'ils sont altérés. Il s'agit notamment des niveaux d'hydratation, du poids corporel, de l'heure de la journée, de la saison, du sexe ou encore de la taille des glandes salivaires. Ces facteurs peuvent influencer la quantité, la qualité, la viscosité et la composition des protéines ou des ions salivaires (23). Comme le rapportent Boer *et al.*, environ 16 % des patients seraient susceptibles d'avoir un flux salivaire réduit dans le cadre de la greffe (30). Par conséquent, une stratégie de traitement visant à résoudre ce problème pourrait impliquer l'utilisation de sialogogues, qui stimulent la production de salive, et la garantie d'une hydratation adéquate tout au long du processus de traitement (3).

La **malnutrition** est identifiée comme une autre source potentielle de dysgueusie. Plusieurs études ont établi un lien entre la dysgueusie et la perte de poids (18). Celle-ci peut être due à une anorexie ou à une diminution de la quantité nutritionnelle des aliments consommés (17,18,24). La perte de poids et la réduction de l'apport calorique ont été associées à la dysgueusie, pouvant entraîner une dégradation de la qualité de vie (28,35,36). À l'inverse, la dysgueusie peut être à l'origine d'une malnutrition sévère, car elle peut entraîner une aversion pour la nourriture, provoquer des nausées, voire des vomissements (1,2,5,8,27). Les articles analysés suggèrent que la perte de poids est à la fois une conséquence de la dysgueusie, de la mucite et un facteur perpétuel.

Cependant, comme la durée de la mucite est généralement plus courte que celle de la perte de poids, la mucite peut être considérée comme un facteur moins impactant (28). Une corrélation négative entre la malnutrition et la survie a été établie, liant la malnutrition à des résultats cliniques défavorables (37). En réponse, des suppléments nutritionnels peuvent être prescrits pour prévenir la malnutrition en traitant la dysgueusie indirectement (38). Ainsi, des recommandations diététiques sont souvent prodiguées pendant l'HSCT (12,27,39). Elles visent à fournir une alimentation équilibrée et aider à gérer les symptômes associés à la dysgueusie. En général, les personnes atteintes de dysgueusie réagissent de trois manières : elles peuvent augmenter leur consommation de nourriture pour compenser la perte de saveur, diminuer leur consommation en raison d'une perte de plaisir ou maintenir leur régime alimentaire habituel en adhérant à leurs habitudes alimentaires usuelles (17). Cette variation des réponses souligne l'interaction complexe des aspects physiques, sociaux et émotionnels dans l'expérience de la dysgueusie. Au cours de leur traitement par HSCT, les patients souffrant de dysgueusie ont tendance à avoir un apport nutritionnel plus faible que ceux qui ne souffrent pas de dysgueusie. Cette altération du goût influence considérablement leurs choix alimentaires (5). Dans certains cas, la prescription de facteurs de croissance des polynucléaires (G-CSF ou *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), permettant de réduire la durée d'aplasie post-chimiothérapie, souvent associée à la dysgueusie, a été considérée comme une option thérapeutique potentielle pour gérer la dysgueusie au cours d'une HSCT (7). Cette approche suggère une intervention médicale visant à atténuer les effets négatifs de la dysgueusie sur la nutrition et le bien-être général des patients pendant leur traitement.

Dans le contexte de la greffe, les personnes souffrant de malnutrition sont exposées à un risque accru de **rejet du greffe** (30). Ce risque est particulièrement important chez les patients atteints de dysgueusie, qui ont souvent besoin d'un soutien nutritionnel prolongé (13). Cela est dû à un double effet : la dépendance à l'égard de l'assistance nutritionnelle résultant de la perte de poids et la perte d'appétit causée par la dysgueusie. Le risque accru de rejet dans le contexte de l'AL est davantage reflété dans notre recherche. Parmi les études que nous avons examinées, trois publications mentionnent spécifiquement ce risque dans le cas d'une AL, contre deux qui l'évoquent en relation avec les AT. Cette légère différence met en évidence les défis plus importants que pose la gestion nutritionnelle et les risques de rejet dans le

scénario de l'AL. Dans le cas d'une AT, les effets secondaires, y compris la dysgueusie, semblent moins prononcés (29). Cependant, dans le cas de l'AL, il faut tenir compte d'un potentiel biais de sélection en raison de la probabilité accrue d'effets secondaires. Ce biais pourrait potentiellement renforcer le lien perçu entre la dysgueusie et l'HSCT.

L'exploration du rôle de l'**altération du microbiome** dans la dysgueusie est également intéressante. La présence d'une flore buccale moins diversifiée, associée à des résidus de médicaments dans la salive, peut avoir un impact sur la capacité de la langue à percevoir le goût avec précision (1,7,12). Cet effet est médié par les papilles linguales, qui sont responsables de la sensation gustative (27). L'équilibre du microbiome buccal est crucial car il peut stimuler ou inhiber la réception du goût, ce qui indique un lien significatif entre la santé bucco-dentaire, l'utilisation de médicaments et la perception du goût dans la dysgueusie (29). Des altérations du goût sont observées lors d'épisodes d'**aplasie** (40). Les changements dans la composition du sang peuvent également affecter la santé bucco-dentaire et, par conséquent, la perception du goût (3). Par exemple, dans une étude 21,4 % des patients ont souffert de dysgueusie après l'apparition d'une neutropénie (18). Cela met en évidence l'influence des changements hématologiques sur l'environnement buccal et la sensation gustative.

D'autres facteurs contribuent à la dysgueusie, notamment la **maladie du greffon contre l'hôte** (*Graft versus Host Disease* en anglais ou GvHD) (3,4,9,32). Cette dernière est une réponse immunitaire des cellules du donneur contre les cellules de l'hôte. Les symptômes associés à la GvHD, comme la dysgueusie, la xérostomie, les infections et les douleurs buccales, compliquent la situation médicale (40,41).

Dans le contexte **pédiatrique**, une étude suggère que les enfants sous traitements anticancéreux qui souffrent de vomissements et de nausées sont plus enclins à la dysgueusie que les autres. De même, les enfants dont l'anglais n'est pas la langue maternelle présentent également une plus grande susceptibilité à la dysgueusie, l'étude précisant qu'il s'agirait soit d'une coïncidence, soit d'une cause ethnique ou culturelle. En revanche, les enfants d'âge scolaire et ceux qui suivent un traitement pour une leucémie aigüe lymphoblastique semblent avoir un risque moindre de développer une dysgueusie, contrairement aux enfants hospitalisés qui suivent un traitement pour une leucémie myéloïde (42). Ces résultats impliquent que l'environnement social joue un rôle dans le développement de la dysgueusie. Les études

pédiatriques, comme montré dans notre étude, sont souvent réalisées sur le court terme avec des taux de dysgueusie légèrement inférieurs à ceux des adultes. La rareté des études à long terme dans la population pédiatrique suggère non seulement un taux de guérison plus rapide, mais aussi des difficultés potentielles à mener des recherches approfondies dans ce groupe démographique. Ce manque de données à long terme pourrait affecter notre compréhension de l'impact de la dysgueusie sur les enfants. Celle-ci semble s'aggraver avec l'âge, selon nos analyses. L'apparition de la dysgueusie chez les enfants est influencée par divers facteurs, tels que le temps écoulé depuis la greffe, la présence d'une mucite buccale, le sexe, l'état nutritionnel, le type de pathologie et la présence d'infections. Ce symptôme est reconnu comme l'un des plus courants et des plus pénibles dans le contexte du traitement du cancer. En outre, il semble que la dysgueusie tende à se manifester au moment de la thérapie de conditionnement. L'hypothèse la plus répandue suggère que la régénération cellulaire plus rapide chez les enfants, en particulier dans le développement des récepteurs gustatifs, joue un rôle important (30). Il semble donc que les enfants se rétablissent plus rapidement de cette dysgueusie. Le nombre limité d'études pédiatriques, seulement 3 sur 15, pose le problème de l'analyse approfondie des résultats au sein de ce groupe de population spécifique. Il est important de noter que le taux le plus bas de dysgueusie est présenté ici par le test gustatif (0,3 contre 0,6 pour le questionnaire et 0,4 pour l'entretien).

Il a été observé que la dysgueusie augmente le **risque de morbidité** chez les patients et affecterait leur chance de guérison, notamment en prolongeant la durée des soins hématologiques (14). Cela souligne l'importance de la recherche et de la mise en œuvre de stratégies préventives ou thérapeutiques efficaces pour lutter contre cet effet secondaire, qui a des répercussions importantes sur le bien-être et la guérison des patients. Il est essentiel de traiter la dysgueusie rapidement et efficacement en raison de son impact sur les résultats pour le patient et sur le processus de traitement dans son ensemble.

L'efficacité des **traitements de la dysgueusie** dépend largement de leur rapidité d'action (10). L'une des options fréquemment évoquées est la cryothérapie orale, qui s'est révélée capable de prévenir l'apparition de la dysgueusie dans certains cas (3,13,26,27,43). Son efficacité est attribuée à la vasoconstriction et à la diminution du flux sanguin qui en résulte, ce qui réduit la concentration de médicaments dans la muqueuse buccale notamment (13). Ce principe est basé sur l'effet analgésique du froid. En outre, il est essentiel de

maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (3,7). Cela inclut un examen approfondi de l'état bucco-dentaire avant le début de l'HSCT, 87 % des centres interrogés exigent une consultation dentaire préalable pour éviction des foyers infectieux, selon une enquête récente sur les sites de transplantation dans le région de la méditerranée orientale (14). Une autre approche vise directement les papilles gustatives : la supplémentation en sulfate de zinc contribuant à leur développement (2,6,37). Enfin, il est bénéfique de rehausser les saveurs à l'aide d'épices, d'acidité ou d'encourager les petites collations pour augmenter l'appétit. La rotation régulière des aliments au cours des repas peut empêcher les cellules gustatives de s'adapter et favoriser une mastication lente, qui améliore la perception des saveurs (26). Ces diverses stratégies mettent en évidence l'approche multidimensionnelle nécessaire pour gérer efficacement la dysgueusie chez les patients en cours de traitement.

Conclusion

La prévalence de la dysgueusie varie considérablement d'une étude à l'autre, avec un pic notable observé à 7 jours après l'HSCT. Les résultats présentent des intervalles de [0,21 ; 0,30] et une moyenne pondérée de 0,25 pour les tests gustatifs, [0,33 ; 0,95] et une moyenne pondérée de 0,51 pour les entretiens enfin [0,20 ; 0,64] et une moyenne pondérée de 0,53 pour les questionnaires auto-administrés. La représentativité des résultats reste toutefois limitée et nécessite une interprétation prudente de la fréquence apparemment plus faible observée pour le test gustatif. Les AL, en particulier dans la population adulte, ont tendance à présenter des taux plus élevés de dysgueusie. Le grand nombre de facteurs d'influence tels que le temps écoulé depuis l'HSCT, la survenue d'une mucite, le sexe, l'état nutritionnel, le type d'hémopathie maligne et les infections soulignent la nature multifactorielle de la dysgueusie. Des stratégies de traitement telles que la cryothérapie orale, la supplémentation en sulfate de zinc, l'hygiène dentaire accrue et l'amélioration de la saveur des aliments ont été explorées. Leur efficacité dépend souvent de la rapidité de mise en œuvre. La dysgueusie a un impact significatif sur l'état nutritionnel, entraînant une perte de poids et une diminution potentielle de la qualité de vie. Un lien direct est observé entre la malnutrition et la diminution du taux de survie. En outre, les facteurs sociaux et émotionnels jouent un rôle dans l'apparition de la dysgueusie. En fin de compte, la dysgueusie augmenterait non seulement le risque de morbidité mais prolongerait également la durée des soins hématologiques. Il est donc urgent de poursuivre la recherche de mesures préventives et thérapeutiques efficaces pour lutter contre cette pathologie secondaire difficile à traiter.

Declarations

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest: None of the authors have a conflict of interest to declare.

Availability of Data and Material: All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

References

1. Abasaeed R, Coldwell SE, Lloid ME, Soliman SH, Macris PC, Schubert MM. Chemosensory changes and quality of life in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2018;26(10):3553-61.
2. Majorana A, Amadori F, Bardellini E, Campus G, Conti G, Strohmenger L, et al. Taste dysfunction in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical evaluation in children. *Pediatr Transplant*. 2015;19(5):571-5.
3. Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Wilkins A, Chavarria MG, Myint H. Advances in hematologic stem cell transplant: an update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(3):301-12.
4. Eisen D, Essell J, Broun ER. Oral cavity complications of bone marrow transplantation. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16(4):265-72.
5. Farhadfar N, Kelly DL, Mead L, Nair S, Colee J, Irizarry Gatell V, et al. Dietary Intake and Diet Quality of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Survivors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1154-9.
6. Majhail NS, Tao L, Bredeson C, Davies S, Dehn J, Gajewski JL, et al. Prevalence of Hematopoietic Cell Transplant Survivors in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013;19(10):1498-501.
7. Scordo M, Shah GL, Peled JU, Preston EV, Buchan ML, Epstein JB, et al. Unlocking the Complex Flavors of Dysgeusia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):425-32.
8. Mattsson T, Arvidson K, Heimdahl A, Ljungman P, Dahllof G, Ringden O. Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. *J Oral Pathol Med*. 1992;21(1):33-7.
9. Souchet L, Ahmad I, Hamzy F, Ceballos P, Desbrosses Y, Ravinet A, et al. Complications stomatologiques dans le contexte de l'allogreffe de cellules hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de

- moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. 2020;107(12, Supplement):S122-9.
10. Bomben D, Bin A, Venturini M, Bulfone T, Ghirotto L, Bressan V. The experience of dysgeusia in allogeneic haematopoietic cell transplantation survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2019;27(12):4607-13.
 11. Loves R, Plenert E, Tomlinson V, Palmert S, Green G, Schechter T, et al. Changes in taste among pediatric patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2019;28(11):2941-9.
 12. Meirelles C de S, Diez-Garcia RW. Taste changes as a metaphor for biographical disruption: A qualitative study in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;27:127-33.
 13. Okada N, Hanafusa T, Abe S, Sato C, Nakamura T, Teraoka K, et al. Evaluation of the risk factors associated with high-dose chemotherapy-induced dysgeusia in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: possible usefulness of cryotherapy in dysgeusia prevention. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2016;24(9):3979-85.
 14. Mawardi H, Treister N, Felemban O, Alamoudi W, Algohary G, Alsultan A, et al. Current Practice of Oral Care for Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: A Survey of the Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2023;16(1):42-51.
 15. Cabanas-Alite L, Soriano del Castillo JM, Francisco Merino-Torres J, Isabel Catala-Gregori A, Sanz Caballer L, Luis Pinana L. Changes in nutritional status, body composition and associated symptomatology in hospitalized patients undergoing bone marrow transplantation: prospective longitudinal study. *Rev Espanola Nutr Humana Diet*. 2021;25(2):154-64.
 16. Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(11):785-92.
 17. Cohen J, Laing D, Wilkes F. Taste and smell function in pediatric blood and marrow transplant patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2012;20(11):3019-23.

18. Ferreira MH, Mello Bezinelli L, de Paula Eduardo F, Lopes RM, Pereira AZ, Hamerschlack N, et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020;28(3):1277-87.
19. Iestra J, Fibbe W, Zwinderman A, van Staveren W, Kromhout D. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(5):417-24.
20. Loves R, Green G, Joseph-Frederick Z, Palmert S, Plenert E, Schechter T, et al. Describing taste changes and their potential impacts on paediatric patients receiving cancer treatments. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;(27):2247-54.
21. Osiak M, Szubińska-Lelonkiewicz D, Wychowański P, Karakulska-Prystupiak E, Jędrzejczak W, Wojtowicz A, et al. Frequency of Pathologic Changes in the Oral Cavity in Patients Subjected to Long-term Pharmacologic Immunosuppressive Therapy After Kidney, Liver, and Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50(7):2176-8.
22. Scordo M, Shah GL, Adintori PA, Knezevic A, Devlin SM, Buchan ML, et al. A prospective study of dysgeusia and related symptoms in patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2022;128(21):3850-9.
23. Wysocka-Słowik A, Gil L, Ślebioda Z, Dorocka-Bobkowska B. Oral complaints in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2021;26(5):e642-50.
24. van Oort S, Kramer E, de Groot JW, Visser O. Taste alterations and cancer treatment. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(2):162-7.
25. Schalk P, Kohl M, Herrmann HJ, Schwappacher R, Rimmele ME, Buettner A, et al. Influence of cancer and acute inflammatory disease on taste perception: a clinical pilot study. *Support Care Cancer*. 2018;26(3):843-51.
26. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:581795.
27. Banerjee R. Myeloma, melphalan, and the taste of transplantation. *Cancer*. 2022;128(21):3784-6.
28. Okada N, Hanafusa T, Abe S, Sato C, Nakamura T, Teraoka K, et al. Evaluation of the risk factors associated with high-dose chemotherapy-induced

dysgeusia in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: possible usefulness of cryotherapy in dysgeusia prevention. *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3979-85.

29. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WMH, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral Complications in Hematopoietic Stem Cell Recipients: The Role of Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014.

30. Boer CC, Correa MEP, Miranda ECM, de Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(4):705-11.

31. Okada N, Hanafusa T, Abe S, Sato C, Nakamura T, Teraoka K, et al. Evaluation of the risk factors associated with high-dose chemotherapy-induced dysgeusia in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: possible usefulness of cryotherapy in dysgeusia prevention. *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3979-85.

32. Scordo M, Shah GL, Peled JU, Preston EV, Buchan ML, Epstein JB, et al. Unlocking the Complex Flavors of Dysgeusia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):425-32.

33. Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017;11(4):341-6.

34. Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. *Br Dent J*. 2009;207(9):428-9.

35. Eglseer D, Seymann C, Lohrmann C, Hoedl M. Nutritional problems and their non-pharmacological treatment in adults undergoing haematopoietic stem cell transplantation-A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(6):e13298.

36. Kiss N, Seymour JF, Prince HM, Dutu G. Challenges and outcomes of a randomized study of early nutrition support during autologous stem-cell transplantation. *Curr Oncol Tor Ont*. 2014;21(2):e334-339.

37. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, Bargetzi M, Medinger M, Bounoure L, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(4):506-13.

38. Williams-Hooker R, Adams M, Havrilla DA, Leung W, Roach RR, Mosby TT. Caregiver and health care provider preferences of nutritional support in a hematopoietic stem cell transplant unit. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1473-6.
39. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2017;36(1):11-48.
40. Bollero P, Passarelli PC, D'Addona A, Pasquantonio G, Mancini M, Condò R, et al. Oral management of adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(4):876-87.
41. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53):lgz007.
42. Loves R, Tomlinson D, Baggott C, Dix D, Gibson P, Hyslop S, et al. Taste changes in children with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*. 2019;27(6):2247-54.
43. Bomben D, Bin A, Venturini M, Bulfone T, Ghirotto L, Bressan V. The experience of dysgeusia in allogeneic haematopoietic cell transplantation survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2019;27(12):4607-13.

Table des figures

Figure 1: Flowchart of the selection process.....21


Figure 2: Frequency of dysgeusia in each study according to the size of population studied22

Table des tableaux

Table 1 : Search strategies on PubMed, PMC-PubMed and Web of Science	19
Table 2: Included studies	23
Table 3: Risk of bias summary. Red was chosen to illustrate the absence of the information sought, the orange color draws attention to missing or partial information and finally the green expresses complete data for writing the systematic review. AL: Allogeneic stem cell transplantation; AT: autologous transplantation.	25

Annexes

ScholarOne Manuscripts

 mc.manuscriptcentral.com/ect

Experimental and Clinical Transplantation

Decision Letter (ECT-IR-04-24-0095.R1)

Subject: Experimental and Clinical Transplantation - Decision on Manuscript ID ECT-IR-04-24-0095.R1

Body:

10-May-2024

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Systematic review of the frequency of dysgeusia after hematopoietic stem cell transplantation" in its current form for publication in the Experimental and Clinical Transplantation. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Experimental and Clinical Transplantation, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Professor Mehmet Haberal
Editor-in-Chief, Experimental and Clinical Transplantation
rectorate@baskent.edu.tr

Reviewer(s)' Comments to Author:

Reviewer: 1

Comments to the Author

ECT-IR-04-24-0095.R1

I think that this study, which draws attention to oral problems, including dysgeusia, that develop during the hematopoietic stem cell transplantation process, will attract the attention of the readers.

Revue systématique de la fréquence de la dysgueusie après transplantation de cellules souches hématopoïétiques / **Raphaëlle DEMONCHY**. - p. 42 : ill. :2 ; réf. 43

Domaines : Pathologie bucco-dentaire

Mots clés Libres : Dysgueusie – Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Résumé de la thèse en français

Objectifs : cette revue systématique visait à mettre en lumière la fréquence de dysgueusie chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT). En outre, il s'agissait de déterminer les facteurs susceptibles de favoriser ce symptôme buccal.

Matériel et Méthodes : Notre objectif était de réaliser une revue systématique de la littérature sur la dysgueusie chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques en effectuant une analyse systématique de sa fréquence. Pour ce faire, nous avons utilisé des bases de données telles que PubMed, PMC-PubMed et Web of Science. La déclaration PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses) a été suivie.

Résultats : 15 études ont été incluses, respectivement, et la fréquence de la dysgueusie a été enregistrée pour chacune d'entre elles. La fréquence globale de dysgueusie est très variable, allant de 16,7 % à 95 %. La transplantation de cellules souches allogéniques, incluant des cellules provenant d'autres individus, a montré plus d'effets secondaires que la transplantation autologue. Le taux de dysgueusie était élevé au début du traitement. Il peut également y avoir des différences selon les populations. En effet, sous l'impact de plusieurs facteurs, la dysgueusie augmenterait avec l'âge. Il semblerait également que les patients pédiatriques se rétablissent plus rapidement, peut être en raison de leur division cellulaire plus rapide et du développement des récepteurs gustatifs.

Conclusion : La dysgueusie a un impact important sur la qualité de vie pendant le traitement de greffe. La fréquence varie en fonction d'un certain nombre de facteurs, qui sont autant de cibles différentes dans le traitement. La gestion des symptômes pendant la transplantation semble contribuer à l'amélioration globale du traitement.

JURY :

Président : **Madame la Professeure DELFOSSE**

Asseseurs : **Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ**

Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Adresse de l'auteur :