

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évolution et facteurs associés au présentéisme dans l'asthme sévère après
traitement par biothérapie : la cohorte PRESATHMA**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2024 à 18h00
au Pôle Formation
par **Justine SUBOCZ**

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Nicolas JUST

Madame la Docteure Stéphanie FRY

Directrice de thèse :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Co-Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thomas STOUP

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Avertissement.....	1
Remerciements	2
Table des matières	8
Introduction générale	10
Revue générale en cours de révision pour la Revue Française d'Allergologie	13
Résumé	15
Abstract	15
1- Introduction.....	17
2- Asthme et productivité au travail	18
3- Coûts indirects liés à l'asthme	19
4- Facteurs associés à la perte de productivité au travail	21
5- Effets des traitements de l'asthme	22
6- Conclusion.....	24
Références	25
Figure 1	32
Tableau 1	33
Annexe	34
Article original.....	35
Affiliations	36
List of abbreviations.....	38
Abstract	39
Introduction.....	41
Method.....	43
Population and study design	43

Ethics	43
Data collection	43
Outcomes.....	44
Statistical analysis.....	45
Results.....	47
Discussion	49
Methodological issues.....	53
Conclusion	54
References	55
Tables	61
Supplemental material.....	61
Figures legend	61
Conclusion générale	77

Introduction générale

L'asthme est une maladie respiratoire chronique qui touche environ 400 millions de personnes dans le monde et 4 millions de personnes en France. Elle est caractérisée par une inflammation bronchique parfois associée à une modification structurale des bronches appelée remodelage bronchique. L'asthme est défini par la survenue de symptômes respiratoires variables dans le temps et en intensité, tels que la dyspnée, la toux, les sifflements et l'oppression thoracique, associés à une limitation des débits aériens, variable dans le temps, qui peut être mise en évidence par une obstruction réversible des voies aériennes et/ou une hyperréactivité bronchique. L'objectif de la prise en charge est d'obtenir le contrôle de l'asthme, défini par l'absence de symptômes, de risque d'exacerbations sévères et de limitation persistante des débits aériens. Le traitement de l'asthme repose sur une corticothérapie inhalée au long cours le plus souvent initiée à faible dose. L'incrémentation des traitements pour obtenir le contrôle de l'asthme se fait par paliers, avec dans un premier temps l'ajout d'un traitement bronchodilatateur (beta-2-mimétiques et/ou anticholinergiques), puis dans un second temps la majoration de la dose de corticothérapie inhalée.

L'asthme est une maladie hétérogène de par sa présentation clinique variable et les mécanismes immunologiques mis en jeu. Les différentes expressions cliniques de la maladie sont appelées « phénotypes » qui sont sous-tendues par différents profils inflammatoires appelés « endotypes ». Le plus fréquent est l'endotype T2, caractérisé par la production de cytokines Th2 (interleukines 4, 5 et 13), qui sont caractéristiques des phénotypes allergique et éosinophilique. La caractérisation de ces mécanismes immunologiques a permis le développement de traitements ciblant les médiateurs inflammatoires avec actuellement disponibles sur le marché l'omalizumab (anti-IgE),

le mepolizumab (anti-IL5), le benralizumab (anti-IL5R), le dupilumab (anti-IL4/13R), et le tezepelumab (anti-TSLP).

Environ 5% des patients asthmatiques ont un asthme dit sévère, nécessitant l'utilisation d'un double traitement de fond incluant des doses élevées de corticostéroïdes inhalés et/ou une corticothérapie orale plus de 50% de l'année. L'asthme sévère a un impact majeur sur l'état de santé, la morbi-mortalité et la qualité de vie. Les biothérapies sont indiquées dans la prise en charge de l'asthme sévère de phénotype T2, associé à une élévation des biomarqueurs T2 (sensibilisation allergénique, éosinophilie sanguine et/ou bronchique, augmentation de la fraction exhalée du NO). Les biothérapies ont pour objectif de réduire le risque d'exacerbations sévères d'asthme, d'améliorer le contrôle de l'asthme et de diminuer voire de sevrer la corticothérapie orale.

L'asthme touche dans la grande majorité des cas une population jeune en âge de travailler (âge moyen à 48 ans en France), et peut donc être responsable d'une perte de productivité au travail. Ce concept, dérivé du terme anglophone « work productivity », englobe à la fois l'impact de la santé sur le travail et les pertes économiques engendrées. Il existe différentes manières de mesurer la perte de productivité au travail, essentiellement par des questionnaires. L'asthme a un impact économique majeur, que ce soit à travers les coûts directs liés à la maladie (consultations, hospitalisations, traitements...) ou les coûts indirects liés au retentissement de la maladie (mortalité précoce, arrêt de travail). L'absentéisme au travail lié à la santé a été étudié dans l'asthme et dans l'asthme sévère contrairement au présentéisme, défini par le fait d'être présent sur son lieu de travail malgré la survenue de symptômes liés à la maladie impactant sa capacité à travailler. L'effet des biothérapies sur l'évolution du présentéisme est peu connu.

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'évolution et les facteurs associés au présentéisme chez des patients asthmatiques sévères traités par biothérapie.

Cette thèse se présente sous la forme d'un premier article en français qui est une revue de la littérature sur l'impact de l'asthme au travail en cours de révision pour la Revue Française d'Allergologie puis de l'article original en anglais sur l'étude PRESATHMA qui a évalué l'évolution et les facteurs associés au présentéisme au travail dans l'asthme sévère après traitement par biothérapie.

Revue générale en cours de révision pour la Revue Française d'Allergologie

Format d'article

Revue générale

Titre

Impact de l'asthme sur le travail : une revue de la littérature

Title

Impact of asthma on work: a review of literature

Auteurs

J Subocz¹, T Stoup¹, N Just², C Chenivesse³

Affiliations

¹ Univ. Lille, CHU Lille, F-59000 Lille, France.

² CH Roubaix, F-59100 Roubaix, France

³ Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, U1019 - UMR 9017- CIIL - Center for Infection and Immunity of Lille, F-59000 Lille, France; CRISALIS, F-CRIN Inserm network, F-31000 Toulouse, France

Auteur correspondant

Cécile Chenivesse

CHU Lille

Institut Cœur-Poumon

Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie Hôpital de jour – 1er Nord

Boulevard du Professeur Jules Leclercq 59037 Lille cedex

Email address: cecile.chenivesse@chu-lille.fr

Tel: +33 3 20 44 59 48

Liens d'intérêt

Justine Subocz declares no conflict of interest.

Thomas Stoup declares no conflict of interest.

Nicolas Just declares personal fees from Chiesi, AstraZeneca and Novartis.

Cécile Chenivesse declares research grants, personal fees and congress support from ALK- Abello AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK, Sanofi, Santelys, Novartis.

Résumé

L'asthme est une maladie très fréquente qui touche des personnes jeunes en âge de travailler et représente ainsi l'une des premières maladies altérant l'activité professionnelle. L'état de santé des employés souffrant d'asthme est responsable d'une diminution de la productivité au travail, par absentéisme et présentéisme, ce qui se traduit entre autres par des coûts indirects importants. Bien que seulement 10% des asthmatiques rapportent avoir manqué des jours de travail au cours de leur vie à cause de l'asthme, la majorité évoque un présentéisme (présence au travail alors qu'une absence serait justifiée par l'état de santé). La sévérité et surtout le contrôle de l'asthme sont les déterminants majeurs de l'impact de l'asthme sur le travail. L'amélioration du contrôle de l'asthme par un traitement bien conduit améliore la productivité au travail et diminue les coûts de santé liés à l'asthme. Dans l'asthme sévère, les biothérapies semblent réduire l'absentéisme mais peu de données existent sur le présentéisme.

Abstract

Asthma is a very common disease affecting young people in the age of working and therefore represents one of the leading diseases impacting occupational activity. Health condition of employees suffering from asthma is responsible for work productivity loss, through absenteeism and presenteeism, resulting among other things in significant indirect costs. Although only 10% of workers with asthma report asthma-related missing days of work throughout their live, mostly evoke a presenteeism (work attendance whereas work absence would be justified by health status). Severity and even more asthma control are the major determinants of asthma impact on work productivity. Improving asthma control through proper treatment leads

to improved work productivity and reduced asthma-related costs. In severe asthma, biologics seem to reduce absenteeism but there is limited data about their effect on presenteeism.

Mots-clés

Absentéisme

Contrôle

Fardeau de l'asthme

Présentéisme

Sévérité

Keywords

Absenteeism

Asthma burden

Control

Presenteeism

Severity

1- Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures qui touche 400 millions de personnes dans le monde et 4 millions en France. Il se manifeste par la survenue de symptômes respiratoires paroxystiques (sifflements, dyspnée, oppression thoracique, toux) associés à une limitation des débits expiratoires, dont la fréquence et l'intensité varient au cours du temps. L'évolution est émaillée d'exacerbations qui correspondent à une intensification et une persistance de l'inflammation et donc des symptômes. L'asthme est une maladie hétérogène dont les différentes formes cliniques sont appelées phénotypes, les plus fréquents étant l'asthme allergique et l'asthme éosinophilique. Le diagnostic repose sur la combinaison d'une forte probabilité clinique et d'une limitation des débits aériens variable. Le traitement médicamenteux repose sur les corticoïdes inhalés qui permettent de contrôler l'inflammation des voies aériennes dans la majorité des cas. L'objectif de la prise en charge est d'obtenir le contrôle de l'asthme, c'est-à-dire des symptômes peu fréquents et peu intenses et de réduire le risque d'exacerbations et de trouble ventilatoire obstructif persistant (1). Lorsque les corticoïdes inhalés ne permettent pas de contrôler l'asthme, un traitement bronchodilatateur par bêta-2-mimétiques et/ou anti-cholinergique est ajouté en traitement additionnel. Environ 5% des asthmatiques présentent un asthme dit sévère qui nécessite l'utilisation d'un double traitement de fond incluant de fortes doses de corticoïdes inhalés et/ou une corticothérapie orale plus de 50% de l'année précédente. En France, l'asthme sévère concerne 3,3% des asthmatiques (2), soit 0,18% de la population (3). Dans cette situation, une biothérapie qui cible les médiateurs inflammatoires (anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-5R, anti-IL-4R, anti-TSLP), peut être envisagée.

2- Asthme et productivité au travail

L'état de santé peut être responsable d'une réduction de productivité au travail par absentéisme (absence au travail à cause de la maladie) et/ou présentéisme (présence sur le lieu de travail malgré la présence de symptômes alors qu'une absence ou qu'un aménagement de poste semblerait nécessaire). Le terme de « productivité au travail » est dérivé du terme anglophone « work productivity ». Il concerne à la fois l'impact de la santé sur l'activité professionnelle et les pertes économiques engendrées. Plusieurs questionnaires permettent d'évaluer le retentissement d'une pathologie au travail, comme le Health and Labor Questionnaire (HLQ), le Work Limitations Questionnaire (WLQ), le World Health Organization's Health and Work Performance Questionnaire (HPQ), ou le Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) (4). Ce dernier mesure les heures de travail manquées, la diminution de performance au travail liée à la santé et l'impact de la maladie sur les actes de la vie quotidienne (5). Le présentéisme y est évalué par la propre perception du patient. Ce questionnaire a l'avantage d'être court, facile à remplir en consultation et d'avoir une courte période de rappel (7 jours), ce qui est associé à une meilleure rentabilité. Le questionnaire WPAI est validé pour l'asthme et dans sa version française. L'absentéisme est exprimé en durée (heures, jours) ou en pourcentage (temps d'absence rapporté au temps de travail prévu au contrat). Le présentéisme est exprimé en pourcentage de réduction de performance au travail (auto-déclaration) ou en durée (réduction de performance x temps de travail prévu au contrat). Par exemple, un patient ayant un contrat de 40h hebdomadaires percevant une réduction de performance de 25% en raison de son asthme a un présentéisme qui peut être exprimé à 25% ou 10h heures hebdomadaires. La perte de productivité au travail est la somme

de l'absentéisme et du présentéisme et s'exprime donc également en durée ou en pourcentage.

L'asthme touche une population jeune (âge moyen à 48 ans en France (2,6)) en pleine activité professionnelle et représente donc une des premières maladies responsables de perte de productivité au travail. Une étude internationale réalisée dans les années 2000 dans 6 pays (Brésil, Canada, Allemagne, Japon, Espagne et Royaume-Uni) rapporte une perte de productivité au travail liée à l'asthme de 36% du temps de travail (de 21% au Royaume-Uni à 59% au Brésil). L'absentéisme moyen lié à l'asthme correspondait à 9,3% du temps de travail avec une variabilité inter-pays importante (de 3,5% en Espagne à 17,5% au Brésil) et le présentéisme moyen à 74% de réduction de performance au travail, avec un présentéisme jugé important (WPAI-Q5 $\geq$ 4/10) par 42% des participants (7). Deux études américaines ont également montré que l'impact de l'asthme sur le travail était majoritairement lié au présentéisme (22,6% des patients inclus) plutôt qu'à l'absentéisme (6,3%) (8,9). En moyenne, un adulte asthmatique perd 7,6 heures de travail par semaine en raison de problème de santé, soit environ 20% du temps de travail, dont 5,5 heures à cause du présentéisme (10).

3- Coûts indirects liés à l'asthme

Les coûts de santé liés à une maladie se répartissent en coûts directs liés à la prise en charge (consultations, hospitalisations, traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, examens complémentaires, mesures préventives, aides au domicile, transports médicaux), coûts indirects liés aux pertes économiques engendrées par la maladie (arrêts de travail, mortalité précoce) et coûts intangibles qui représentent les pertes non quantifiables comme la diminution de la qualité de vie, la douleur/souffrance ressentie, les limitations des activités physiques. Ces derniers sont souvent peu documentés dans les études. Plusieurs évaluations économiques

ont été réalisées dans l'asthme à travers le monde et ont rapporté des coûts très variables en raison de la disparité des prises en charge et des définitions utilisées. Globalement, on estime que le coût total par patient et par an est de 1900\$ en Europe et 3100\$ aux Etats-Unis (11) (figure 1). En France, il est évalué à 757€ annuel par patient (6). Le coût total lié à l'asthme augmente avec la sévérité, le mauvais contrôle, les comorbidités et avec le temps (12-14).

L'absentéisme et le présentéisme contribuent aux coûts indirects d'une maladie et semblent représenter une part importante du coût total des maladies. Une revue de la littérature de 2017 rapporte que les coûts liés au présentéisme représentent en moyenne 52% du coût total lié à la maladie avec un écart de 19 à 85% selon la pathologie étudiée (15). Dans certaines maladies comme les maladies allergiques le coût du présentéisme est supérieur aux coûts directs liés aux soins (16). Du point de vue de l'employeur, le coût global de la perte de productivité au travail liée à la santé est important et peut excéder le coût du salaire des employés (17). Le présentéisme est coûteux pour les entreprises et est associé à une augmentation du risque de futurs arrêts maladies de plus de 30 jours et donc du risque d'absentéisme (18,19). Les coûts indirects liés à l'asthme sont estimés à 1731\$ par patient aux États-Unis dont 61% attribués à une perte définitive du travail (1062\$) et 28% à des jours d'arrêt de travail (486\$) (20). L'impact de l'asthme sur le travail participe à la discrimination des patients par les employeurs. L'étude de McClellan et Garrett réalisée avant les années 90 rapporte que les hospitalisations répétées et les arrêts de travail fréquents liés à l'asthme sont associés à un taux de licenciement plus important et à l'absence d'évolution de carrière dans une population issue d'une communauté urbaine socialement défavorisée. Parmi ces patients, plus des $\frac{3}{4}$ n'ont pas informé leur employeur de leur diagnostic d'asthme et 32% rapportent que devoir s'absenter du

travail pour consulter à l'hôpital est problématique. Parmi les asthmatiques sans emploi, 8,3% déclarent avoir perdu leur travail à cause de leur asthme (21).

4- Facteurs associés à la perte de productivité au travail

Les principaux déterminants de la perte de productivité au travail sont la sévérité et le non contrôle de l'asthme (tableau 1). La sévérité de l'asthme (nécessité d'un traitement de fond élevé) est associée à un absentéisme plus important (22,23) avec un absentéisme moyen de 9,1 jours annuels par patient souffrant d'asthme sévère atteignant une moyenne de 63 jours au sein de la population ayant pris un congé maladie (44% de l'échantillon) (24). Si l'absentéisme est assez bien étudié dans l'asthme sévère, il existe peu de données sur le présentéisme. Une étude conduite au sein du registre australien a montré un présentéisme plus fréquent chez les asthmatiques sévères (2/3 des patients) que chez les non sévères (25).

La répercussion en termes de coûts indirects est majeure puisqu'ils passent de 582\$ annuels dans l'asthme léger à 5846\$ dans l'asthme sévère aux États-Unis (20) et sont de façon similaire multipliés par 10 en France (23). L'absentéisme représente à lui seul un coût moyen annuel de 1081€ par patient dans l'asthme sévère (24).

La perte de contrôle de l'asthme (survenue de symptômes) est également un déterminant majeur de l'absentéisme et du présentéisme dans l'asthme (10,25). Des études américaines rapportent que les asthmatiques non contrôlés (recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action sur les 3 derniers mois ou exacerbations d'asthme sur l'année ou consultations aux urgences pour asthme) ont un risque plus élevé de chômage et d'absentéisme (x1,7 à 2,9) et un salaire plus bas (4500 versus 8200\$) que des employés non malades (26). Une étude danoise rapporte des résultats similaires avec une augmentation du risque d'absentéisme (x1,42), de chômage (x1,4) et de handicap (x1,26) lorsque l'asthme n'est pas contrôlé (27). Dans l'asthme sévère,

il a été mis en évidence un lien entre mauvais contrôle de l'asthme, en particulier la survenue d'exacerbations, et le présentéisme, chaque exacerbation étant responsable d'une augmentation du présentéisme d'environ 25% (28,29). Les symptômes responsables dans la perte de productivité au travail sont avant tout les symptômes respiratoires puis la fatigue, la charge mentale, les difficultés physiques, la perception négative par les collègues, le sentiment d'infériorité ou de désavantage vis-à-vis des autres collègues et la frustration (7). Chez les asthmatiques sévères, le retentissement des symptômes sur le travail est parfois majeur avec l'impossibilité de réaliser certaines tâches, l'inéligibilité à certaines professions, et parfois la nécessité d'un reclassement pour un poste plus approprié ou adapté (30). Ceci se traduit par une augmentation des coûts indirects lorsque l'asthme n'est pas contrôlé. En France, les coûts liés aux arrêts maladies sont minimes chez les patients ayant un asthme contrôlé (4,9% du coût total) mais majeurs chez les asthmatiques partiellement et non contrôlés (respectivement 62,8% et 58,1% du coût total). Les coûts indirects totaux considérant les heures de travail perdues à cause du présentéisme et de l'absentéisme sont 2,2 fois plus élevés chez des patients asthmatiques non contrôlés que chez des asthmatiques bien contrôlés (31). Dans l'asthme sévère, les coûts indirects liés à l'asthme sont beaucoup plus élevés chez les patients non contrôlés (1446€ vs 195€) montrant que le non contrôle de l'asthme est bien plus déterminant que sa sévérité en termes d'impact sur le travail (24).

5- Effets des traitements de l'asthme

Les traitements inhalés utilisés dans l'asthme ont prouvé leur efficacité ainsi que leur sécurité d'utilisation dans la réduction du nombre d'exacerbations et d'hospitalisation, la réduction du recours à une corticothérapie systémique, la réduction de la mortalité liée à l'asthme, et l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la fonction

respiratoire (32-34). Une revue de 2015 rapporte ainsi une diminution du coût de la maladie asthmatique dans plusieurs pays, chez des patients traités par bithérapie CSI/LABA comparée à une corticothérapie inhalée seule, quel que soit le niveau de sévérité de l'asthme (35). Cependant, ces études prennent en considération dans la majorité des cas uniquement les coûts directs. Dans l'asthme sévère, les biothérapies permettent de diminuer la fréquence des exacerbations sévères, d'améliorer le contrôle de l'asthme et de diminuer voire même sevrer la corticothérapie systémique. Même si leur utilisation entraîne une augmentation des coûts totaux liés à la maladie en raison de leur prix qui reste élevé, les biothérapies permettent d'améliorer les coûts directs liés au recours aux services de soins, aux traitements de secours et à la corticothérapie systémique, et semblent également avoir un impact sur les coûts indirects (36-38). L'omalizumab, indiqué dans l'asthme sévère allergique, est la plus ancienne des biothérapies et son effet sur la réduction de l'impact de la maladie sur le lieu de travail est donc le plus étudié. Plusieurs études ont montré une réduction du nombre de jours d'absence au travail après introduction de cette biothérapie (39-41). Le ratio coût-efficacité incrémental utilisé pour mesurer l'intérêt de l'omalizumab dans la prise en charge globale du patient est d'un peu plus de 1000€ pour chaque exacerbation évitée, et d'un peu plus de 3000€ pour chaque amélioration du score ACT de 3 points (42,43). L'effet de l'omalizumab sur le présentéisme n'a jamais été évalué dans l'asthme. Il existe également quelques données sur le mepolizumab (anti-IL-5) issues d'analyses post-hoc des études MENSA et MUSCA qui ne montrent pas de modification de l'absentéisme mais une réduction significative du présentéisme par rapport au groupe placebo évalué par le questionnaire WPAI:GH (44). Dans une étude de cohorte allemande, les biothérapies ciblant l'IL-5 (reslizumab, mepolizumab et benralizumab) étaient associées à une diminution de l'absentéisme de 18% à 8% du

temps de travail et du présentéisme de 32% à 21% de baisse de performance après 1 an de traitement (45). Il n'existe pas de données actuellement sur le dupilumab dans l'asthme sévère mais dans la dermatite atopique, ce traitement améliore la productivité au travail avec un effet moins marqué sur le présentéisme dans le sous-groupe de patient auto-déclarant un asthme (46). Le registre RAPID qui inclut des patients asthmatiques initiant un traitement par dupilumab pourra apporter plus de précisions sur l'effet de l'anti-IL-4/IL-13R sur la productivité au travail dans l'asthme (47). L'effet des biothérapies sur le ressenti des patients est décrit dans certaines études, avec comme caractéristique principale le fait de se sentir de nouveau capable d'être productif sur son lieu de travail, sans avoir à se soucier de leur asthme (48).

6- Conclusion

L'asthme a un retentissement majeur sur la productivité au travail, en particulier lorsqu'il est sévère et/ou non contrôlé. Les coûts indirects qui en résultent sont insuffisamment étudiés avec des données majoritairement anciennes alors qu'ils dépassent probablement les coûts directs associés aux soins. Si l'effet des biothérapies sur l'amélioration de l'absentéisme est assez bien documenté, les données sur le présentéisme sont quasi-inexistantes alors qu'il est un déterminant majeur de l'impact de l'asthme sur l'activité professionnel et semble plus sensible à l'effet d'une intervention dans l'asthme. L'étude française PRESATHMA (NCT : 04463589) devrait apporter des données actualisées sur le présentéisme dans l'asthme sévère et son évolution sous traitement.

Références

1. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue [Update of the 2021 recommendations for the management and follow-up of adult asthmatic patients under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. Long version]. *Rev Mal Respir*. 2021 Dec;38(10):1048-1083. French.
2. Raheison-Semjen C, Izadifar A, Russier M, Rolland C, Aubert JP, Touboul C, et al. Self-reported asthma prevalence and management in adults in France in 2018: ASTHMAPOP survey. *Respir Med Res*. 2021 Nov;80:100864.
3. Bourdin A, Fabry-Vendrand C, Ostinelli J, Ait-Yahia M, Darnal E, Bouee S, et al. The Burden of Severe Asthma in France: A Case-Control Study Using a Medical Claims Database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May-Jun;7(5):1477-1487.
4. Mattke S, Balakrishnan A, Bergamo G, Newberry SJ. A review of methods to measure health-related productivity loss. *Am J Manag Care*. 2007 Apr;13(4):211-7.
5. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993 Nov;4(5):353-65.
6. Roche N, Nadif R, Fabry-Vendrand C, Pillot L, Thabut G, Teissier C, et al. Asthma burden according to treatment steps in the French population-based cohort CONSTANCES. *Respir Med*. 2023 Jan;206:107057.

7. Gruffydd-Jones K, Thomas M, Roman-Rodríguez M, Infantino A, FitzGerald JM, Pavord I, et al. Asthma impacts on workplace productivity in employed patients who are symptomatic despite background therapy: a multinational survey. *J Asthma Allergy*. 2019 Jul 11;12:183-194.
8. Lee LK, Obi E, Paknis B, Kavati A, Chipps B. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. *J Asthma*. 2018 Feb;55(2):208-219.
9. Lee LK, Ramakrishnan K, Safioti G, Ariely R, Schatz M. Asthma control is associated with economic outcomes, work productivity and health-related quality of life in patients with asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Mar;7(1):e000534.
10. Sadatsafavi M, Rousseau R, Chen W, Zhang W, Lynd L, FitzGerald JM. The preventable burden of productivity loss due to suboptimal asthma control: a population-based study. *Chest*. 2014 Apr;145(4):787-793.
11. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017 Jan 6;3:1.
12. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009 May 19;9:24.
13. Czira A, Turner M, Martin A, Hinds D, Birch H, Gardiner F, et al. A systematic literature review of burden of illness in adults with uncontrolled moderate/severe asthma. *Respir Med*. 2022 Jan;191:106670.
14. Ojeda P, Sanz de Burgoa V; Coste Asma Study. Costs associated with workdays lost and utilization of health care resources because of asthma in daily clinical practice in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):234-41.

15. Kigozi J, Jowett S, Lewis M, Barton P, Coast J. The Estimation and Inclusion of Presenteeism Costs in Applied Economic Evaluation: A Systematic Review. *Value Health*. 2017 Mar;20(3):496-506.
16. Schultz AB, Chen CY, Edington DW. The cost and impact of health conditions on presenteeism to employers: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(5):365-78.
17. Strömberg C, Aboagye E, Hagberg J, Bergström G, Lohela-Karlsson M. Estimating the Effect and Economic Impact of Absenteeism, Presenteeism, and Work Environment-Related Problems on Reductions in Productivity from a Managerial Perspective. *Value Health*. 2017 Sep;20(8):1058-1064.
18. Vänni K, Neupane S, Nygård CH. An effort to assess the relation between productivity loss costs and presenteeism at work. *Int J Occup Saf Ergon*. 2017 Mar;23(1):33-43.
19. Bergström G, Bodin L, Hagberg J, Aronsson G, Josephson M. Sickness presenteeism today, sickness absenteeism tomorrow? A prospective study on sickness presenteeism and future sickness absenteeism. *J Occup Environ Med*. 2009 Jun;51(6):629-38.
20. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, Katz PP, Earnest G, Eisner MD, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun;111(6):1212-8.
21. McClellan VE, Garrett JE. Asthma and the employment experience. *N Z Med J*. 1990 Aug 22;103(896):399-401.
22. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998 Dec;12(6):1322-6.

23. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J*. 2002 Jan;19(1):61-7.
24. Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma*. 2019 Aug;56(8):861-871.
25. Wertz DA, Pollack M, Rodgers K, Bohn RL, Sacco P, Sullivan SD. Impact of asthma control on sleep, attendance at work, normal activities, and disease burden. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Aug;105(2):118-23.
26. Sullivan PW, Slejko JF, Ghushchyan VH, Sucher B, Globe DR, Lin SL, et al. The relationship between asthma, asthma control and economic outcomes in the United States. *J Asthma*. 2014 Sep;51(7):769-78.
27. Håkansson KEJ, Backer V, Ulrik CS. Disease Control, Not Severity, Drives Job Absenteeism in Young Adults with Asthma - A Nationwide Cohort Study. *J Asthma Allergy*. 2022 Jun 20;15:827-837.
28. Hiles SA, Harvey ES, McDonald VM, Peters M, Bardin P, Reynolds PN, et al. Working while unwell: Workplace impairment in people with severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018 Jun;48(6):650-662.
29. Ding B, Chen S, Srivastava D, Quinton A, Cook W, Papi A, et al; NOVELTY Scientific Community; NOVELTY study investigators. Symptom Burden, Health Status, and Productivity in Patients with Uncontrolled and Controlled Severe Asthma in NOVELTY. *J Asthma Allergy*. 2023 Jun 11;16:611-624.
30. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017 Sep 20;50(3):1700765.

31. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 2013 Mar 22;13:15.
32. Chipps B, Taylor B, Bayer V, Shaikh A, Mosnaim G, Trevor J, et al. Relative efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with asthma: Systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Aug;125(2):163-170.e3.
33. Covar RA. Pivotal efficacy trials of inhaled corticosteroids in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Dec;117(6):582-588.
34. Oba Y, Anwer S, Patel T, Maduke T, Dias S. Addition of long-acting beta2 agonists or long-acting muscarinic antagonists versus doubling the dose of inhaled corticosteroids (ICS) in adolescents and adults with uncontrolled asthma with medium dose ICS: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Aug 21;8(8):CD013797.
35. Domínguez-Ortega J, Phillips-Anglés E, Barranco P, Quirce S. Cost-effectiveness of asthma therapy: a comprehensive review. *J Asthma*. 2015;52(6):529-37.
36. Padilla-Galo A, García-Ruiz AJ, Levy Abitbol RC, Oliveira C, Rivas-Ruiz F, García-Agua Soler N, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. *Respir Res*. 2021 May 27;22(1):163.
37. Levy AN, García A Ruiz AJ, García-Agua Soler N, Sanjuan MV. Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: a real-life perspective. *J Asthma*. 2015 Mar;52(2):205-10.
38. Domínguez-Ortega J, Laorden D, Vilchez-Sánchez F, Bañas-Conejero D, Quirce S. Cost-effectiveness and resource use analysis of patients with asthma before and

- after treatment with mepolizumab in a real-life setting. *J Asthma*. 2024 Jan;61(1):39-47.
39. Braunstahl GJ, Canvin J, Peachey G, Chen CW, Georgiou P. Healthcare Resource Utilization in Patients Receiving Omalizumab for Allergic Asthma in a Real-World Setting. *Biol Ther*. 2014 Dec;4(1-2):57-67.
 40. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, Rosén KE, Schatz M. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Jul-Aug;36(4):283-92.
 41. Entrenas Costa LM, Casas-Maldonado F, Soto Campos JG, Padilla-Galo A, Levy A, Álvarez Gutiérrez FJ, et al. Economic Impact and Clinical Outcomes of Omalizumab Add-On Therapy for Patients with Severe Persistent Asthma: A Real-World Study. *Pharmacoecon Open*. 2019 Sep;3(3):333-342.
 42. Vennera Mdel C, Valero A, Uría E, Forné C, Picado C. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Asthma in Real Clinical Practice in Spain. *Clin Drug Investig*. 2016 Jul;36(7):567-78.
 43. Adachi M, Kozawa M, Yoshisue H, Lee Milligan K, Nagasaki M, Sasajima T, et al. Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A long-term post-marketing study in Japan. *Respir Med*. 2018 Aug;141:56-63.
 44. Albers FC, Bratton DJ, Gunsoy NB, Cockle SM, Alfonso-Cristancho R, Braunstahl GJ. Mepolizumab improves work productivity, activity limitation, symptoms, and rescue medication use in severe eosinophilic asthma. *Clin Respir J*. 2022 Mar;16(3):252-258.
 45. Van der Valk JPM, Hekking PP, Rauh SP, Patberg KW, van Veen IA, Van Huisstede A, et al; RAPSODI Team. Anti-IL-5/5Ra biologics improve work productivity and

activity in severe asthma: a RAPSODI registry-based cohort study. *J Asthma*. 2023 Oct;60(10):1869-1876.

46. Ariëns LFM, Bakker DS, Spekhorst LS, Van der Schaft J, Thijs JL, Haeck I, et al. Rapid and Sustained Effect of Dupilumab on Work Productivity in Patients with Difficult-to-treat Atopic Dermatitis: Results from the Dutch BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2021 Oct 19;101(10):adv00573.

47. Gall R, Jain N, Soong W, Settipane RA, Xia C, Zhang Y, et al. Dupilumab-Treated Patients with Asthma in the Real World: The RAPID Global Registry. *Adv Ther*. 2023 Mar;40(3):1292-1298.

48. Lanario JW, Cartwright L, Jones RC, Sayers R, Hyland ME, Masoli M. "Life-changing": the experience of super-responders to biologics in severe asthma. *BMC Pulm Med*. 2022 Nov 28;22(1):445.

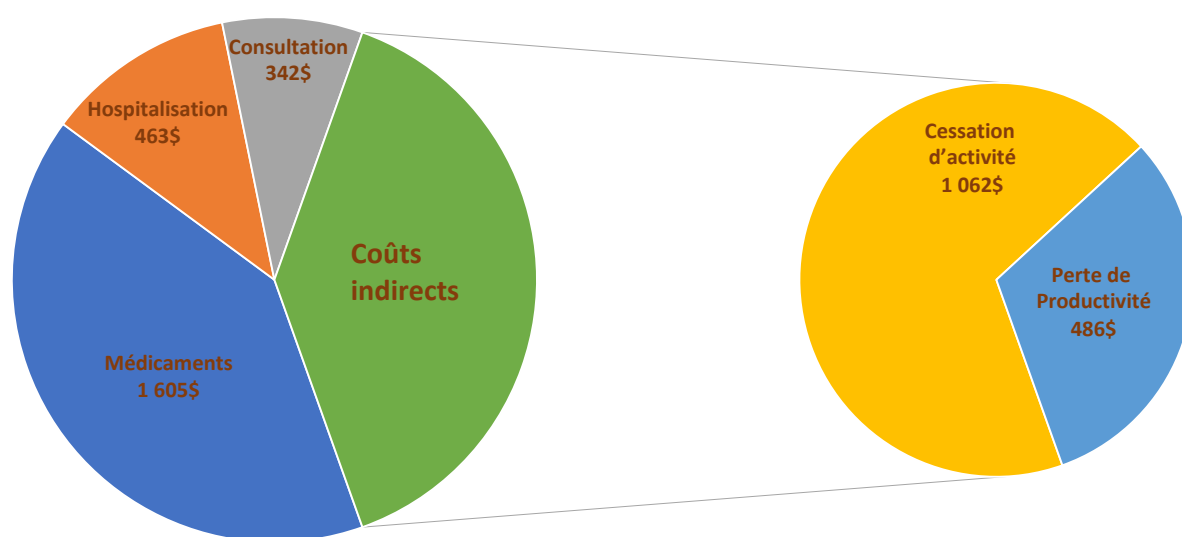


Figure 1

Titre : Coûts directs et indirects liés à l'asthme aux Etats-Unis

Légende : Représentation des coûts directs (médicaments, hospitalisations, consultations) et indirects (cessation d'activité, perte de productivité au travail) liés à l'asthme par an et par personne aux Etats-Unis selon l'étude de Cisternas et al (11).

Tableau 1 : Facteurs associés à la perte de productivité au travail

Absentéisme	Sévérité de l'asthme
	Non contrôle de l'asthme
Présentéisme	Sévérité de l'asthme
	Non contrôle de l'asthme
	Survenue d'exacerbation

Annexe : soumission de l'article à la Revue Française d'Allergologie

Revue Française d'Allergologie Impact de l'asthme sur le travail: une revue de la littérature --Projet de manuscrit--

Numéro du manuscrit:	REVAL-D-24-00076R1
Type d'article:	Mise au point
Section/Catégorie:	Article pour un numéro normal / Article for a regular issue
Mots-clés:	Absentéisme; Contrôle; Fardeau de l'asthme; Présentéisme; Sévérité
Auteur correspondant:	cecile chenivesse Centre Hospitalier Universitaire de Lille Lille, FRANCE
Premier auteur:	Justine Subocz
Ordre des auteurs:	Justine Subocz Thomas Stoup Nicolas Just Cécile Chenivesse
Résumé:	L'asthme est une maladie très fréquente qui touche des personnes jeunes en âge de travailler et représente ainsi l'une des premières maladies altérant l'activité professionnelle. L'état de santé des employés souffrant d'asthme est responsable d'une diminution de la productivité au travail, par absentéisme et présentéisme, ce qui se traduit entre autres par des coûts indirects importants. Bien que seulement 10% des asthmatiques rapportent avoir manqué des jours de travail au cours de leur vie à cause de l'asthme, la majorité évoque un présentéisme (présence au travail alors qu'une absence serait justifiée par l'état de santé). La sévérité et surtout le contrôle de l'asthme sont les déterminants majeurs de l'impact de l'asthme sur le travail. L'amélioration du contrôle de l'asthme par un traitement bien conduit améliore la productivité au travail et diminue les coûts de santé liés à l'asthme. Dans l'asthme sévère, les biothérapies semblent réduire l'absentéisme mais peu de données existent sur le présentéisme.
Titre complet:	Impact de l'asthme sur le travail: une revue de la littérature
Second titre complet:	Impact of asthma on work: a review of literature
Résumé secondaire:	Asthma is a very common disease affecting young people in the age of working and therefore represents one of the leading diseases impacting occupational activity. Health condition of employees suffering from asthma is responsible for work productivity loss, through absenteeism and presenteeism, resulting among other things in significant indirect costs. Although only 10% of workers with asthma report asthma-related missing days of work throughout their live, mostly evoke a presenteeism (work attendance whereas work absence would be justified by health status). Severity and even more asthma control are the major determinants of asthma impact on work productivity. Improving asthma control through proper treatment leads to improved work productivity and reduced asthma-related costs. In severe asthma, biologics seem to reduce absenteeism but there is limited data about their effect on presenteeism.
Mots-clés secondaires:	Absenteeism; Asthma burden; Control; Presenteeism; Severity

Article original

Title

Evolution and factors associated with presenteeism in severe asthma after treatment with biologics: the PRESATHMA cohort

Authors

Justine Subocz¹

Thomas Stoup¹

Jonathan Giovannelli²

Arnaud Bourdin³

Laurent Guilleminault⁴

Gilles Devouassoux⁵

Philippe Bonniaud⁶

Alice Gicquello⁷

Camille Taillé⁸

Naji Khayath⁹

Amel Boudjemaa¹⁰

Jeanne-Marie Perotin-Collard¹¹

Florence Hennegrave¹²

Juliette Chabrol¹³

Pascale Martin¹⁴

Camille Rolland-Debord¹⁵

Juliette Verhille¹⁶

Nicolas Just¹⁷

Cécile Chenivresse¹⁸

Affiliations

¹ Univ. Lille, CHU Lille, F-59000 Lille, France

² GIOVANNELLI Epidemiology and Clinical Research Counselling, Lille, France

³ Department of Respiratory Diseases, University of Montpellier, Montpellier, France; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

⁴ Department of Respiratory and Allergic Diseases, Toulouse University Hospital Center, Toulouse, France; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

⁵ Department of Pulmonology, Hospices Civils de Lyon (HCL), Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

⁶ Department of Respiratory Diseases and Intensive Care, Dijon-Bourgogne University Hospital, Dijon, France; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

⁷ Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Service de Pneumologie, Lille, France

⁸ Department of Respiratory Diseases, Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Bichat Hospital, AP-HP, Paris, France; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

⁹ Chest diseases department, Strasbourg University Hospital and University of Strasbourg, France; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

¹⁰ Service de pneumologie, Centre Hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

¹¹ Department of Respiratory Diseases, University Hospital of Reims, Reims, France; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

¹² Centre Hospitalier Dunkerque, Service de Pneumologie, Dunkerque, France

¹³ Service de pneumologie, centre hospitalier de Beuvry, 62408 Béthune cedex, France

¹⁴ Service de pneumologie, Hôpitaux privés de Metz, Metz, France

¹⁵ Service de Pneumologie, Hôpital Gabriel Montpied, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France ; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

¹⁶ Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Saint Denis, La Réunion, France

¹⁷ Respiratory Diseases Department, Victor Provo Hospital, Roubaix, France

¹⁸ Univ. Lille, CHU Lille, Inserm, CNRS, Institut Pasteur de Lille, U1019, UMR 9017, Center for Infection and Immunity of Lille (CIIL), F-59000 Lille, France ; CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, F-31000, France

Corresponding author

Cécile Chenivesse

CHU Lille, Institut Cœur-Poumon,

Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, Hôpital de jour 1^{er} Nord

Boulevard du Pr Jules Leclercq

59037 Lille cedex

Tel: +33 3 20 44 59 48

email: cecile.chenivesse@chu-lille.fr

List of abbreviations

ACQ-6: Asthma Control Questionnaire-6

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire

ENT: Ear, Nose, Throat

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second

FVC: Forced Vital Capacity

GINA: Global Initiative for Asthma

ICS: Inhaled CorticoSteroids

LABA: Long-Acting Beta2-Agonists

MARS: Medication Adherence Report Scale

mMRC: modified Medical Research Council

OCS: Oral CorticoSteroids

Q: question

RV: Residual Volume

SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test-22

STAI-Y2: State Trait Anxiety Inventory-Y2

WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Abstract

Background: Asthma is a very common disease affecting young people of working age and likely to impair professional activity, particularly in severe asthma. Only few data are available on the effect of biologics on work productivity.

Objective: To investigate the evolution and associated factors with presenteeism in severe asthma after treatment by biologics.

Method: We conducted a national, multicentric, uncontrolled cohort study. Patients with severe asthma eligible for a biologic and having a professional activity were included. Patients were assessed at baseline and after six months of biologic therapy. Outcomes were measured using the Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire. The primary outcome was the percentage of presenteeism. Secondary outcomes were the percentage of absenteeism and work productivity loss.

Results: A total of 122 patients were included (59.8% women, mean $\pm$ SD age 45.7 $\pm$ 11.7 years). At baseline, presenteeism (median [IQR]) was 30 [40]%. After treatment by biologic, we observed a significant decrease in mean presenteeism (-14.9 (27.4)%, $p < 0.001$) and work productivity loss (-15.4 (28.8)%, $p < 0.001$) but no difference in absenteeism (-1.83 (21.69)%, $p = 0.406$). We also observed an improvement in asthma control, dyspnea, lung function and a reduction in the number of severe exacerbations and the cumulative dose of oral corticosteroids. In multivariate logistic regression analysis, we found at baseline an association between high presenteeism (WPAI-Q5 ≥ 4), uncontrolled asthma (ACQ-6 ≥ 1.5) (OR [95%IC] = 18.9 [2.7 ; 403]) and hyperventilation symptoms (Nijmegen > 17) (OR = 4.6 [1.3 ; 19.8]). In the multivariate linear regression model, we found an association between the evolution of presenteeism and presenteeism at inclusion (Beta = -0.89 [-1.21 ; -0.57], per 1%-

increase), ACQ-6 score at inclusion (Beta = 15.9 [8.6 ; 23.2], per 1-point increase) and change in ACQ-6 score (Beta = 17.1 [9.9 ; 24.2], per 1-point increase).

Conclusion: Our results, although limited by the absence of a control group, suggest that biologics may reduce presenteeism and work impairment in severe asthma through improvement in the control of asthma symptom.

Keywords

Absenteeism

Asthma burden

Asthma control

Asthma-related costs

Work impairment

WPAI questionnaire

Introduction

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways affecting 400 million people worldwide. About 5% of people with asthma have severe asthma, which is defined by the use of high-dose inhaled corticosteroids combined with another controller and/or oral corticosteroids (OCS) more than 50% of the previous year (1,2). Severe asthma has a major impact on health status, morbi-mortality and health-related quality of life (3).

Asthma affects mostly young people in the age of working and is responsible for work productivity loss (4-7). Productivity loss at work can be investigated by absenteeism and/or presenteeism (5,8), defined as the absence from work due to illness and work attendance whereas work absence or workplace adaptation would be justified, respectively.

Asthma severity appears to be a major determinant of the impact of asthma on work productivity leading to tenfold increased indirect costs related to absenteeism in severe compared to mild asthmatics (9,10). Several studies evaluated the proportion of absenteeism and presenteeism and their determinants among patients with severe asthma (9-13). The largest and most recent study, the international prospective NOVELTY cohort study included 1652 patients with severe asthma and found a higher level of absenteeism and presenteeism in patients with uncontrolled compared to controlled asthma, respectively 10.6% versus 4% and 29.3% versus 10.5% (13).

In severe asthma, biologics decrease the rate of severe exacerbations, improve asthma control and reduce the use of corticosteroids (14,15). Only few studies evaluated the effect of biologics on work productivity (7,16-19). Results from real-world studies suggested that omalizumab and biologics targeting interleukin (IL)-5 (reslizumab, mepolizumab, and benralizumab) may reduce absenteeism (16,17,19).

The MENSA study post-hoc analysis showed positive impact of mepolizumab compared with placebo on presenteeism (18). A recent study reported in a small population of working patients with severe asthma a decrease in presenteeism under biologic (mepolizumab, benralizumab or dupilumab) (7).

This study was designed to investigate the evolution of presenteeism and associated factors in a population of patients with severe asthma after treatment by biologics.

Method

Population and study design

We conducted a national, multicenter cohort study involving 16 centers (10 university hospitals and 6 general hospitals). We included from December 2020 to December 2023 all patients with severe asthma, older than 18 years old, having a professional activity for at least eight days and eligible for a biologic. The start of the biologic was considered as an initiation in patients free from any biologic during the previous six months and as a switch otherwise. Exclusion criteria were a history of another chronic lung or heart disease, psychiatric disease, pregnancy and patients under guardianship. The study included two visits: inclusion (V1) and follow-up (V2) performed after six months ($\pm$ two months). Patients were excluded from the analysis when the first administration of the biologic was not performed during the two weeks following V1 or when they received less than three months of treatment (with a maximum delay between the last injection and V2 of one month).

Ethics

This study was approved by the Institutional Review Board Sud Est III (2020-A00085-34) and was declared to the French commission of data protection (CNIL). It complied with the French legislation on biomedical research. As we conducted a noninterventional study, non-opposition was obtained for each patient included in the study for the use of their deidentified medical records data.

Data collection

We collected through a case report form: socio-demographic data, clinical data (history, clinical characteristics, number of severe exacerbations or hospitalizations over a six-month period, treatment), functional data (forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC)) and several questionnaires (Work Productivity and

Activity Impairment (WPAI):Asthma, modified Medical Research Council (mMRC), Medication Adherence Report Scale (MARS), Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6), State Trait Anxiety Inventory-Y2 (STAI-Y2), Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), Nijmegen, and Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)).

Outcomes

The Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) is a validated self-administered questionnaire assessing both absenteeism and presenteeism over the last seven days (20,21). The asthma-specific version WPAI:Asthma measures asthma-related missing days of work and impact of asthma symptoms on workplace. The WPAI consists of 6 questions (Q) with unique response for each item: current employment status (Q1), number of hours missed due to specific health problem (Q2), number of hours missed due to other reasons (Q3), number of hours actually worked (Q4), degree to which health problem affected productivity while working (Q5), and degree to which health problem affected regular (non-working) activity (Q6). The WPAI allows the calculation of four scores expressed in percentages: 1) percent work time missed due to health problem: $Q2/(Q2+Q4) \times 100$; 2) percent impairment while working due to health problem: $Q5/10 \times 100$; 3) percent overall work impairment due to health problem: $100 \times Q2/(Q2+Q4) + [(1-(Q2/(Q2+Q4))) \times (Q5/10)]$; and 4) percent activity impairment due to health problem: $Q6/10 \times 100$.

In our study, the primary outcome was the asthma-related presenteeism assessed by the percent impairment while working due to asthma. Secondary outcomes were asthma-related absenteeism and overall work impairment, respectively defined by the percent work time missed due to asthma and the percent overall work impairment due to asthma.

Statistical analysis

Characteristics of the population were described using mean (SD) or median [interquartile range (IQR)] in case of non-normality for quantitative variables and number (percentage) for qualitative variables. Patients' characteristics were compared between inclusion and follow-up using paired *t*-tests or paired Wilcoxon signed rank tests in case of non-normality for quantitative variables and McNemar's chi-squared tests for qualitative variables.

The presenteeism at inclusion following a non-normal distribution, the variable was dichotomized from the median into low (WPAI-Q5 < 4) and high (WPAI-Q5 ≥ 4) presenteeism. Characteristics of patients at inclusion with low and high presenteeism were compared using *t*-tests or Wilcoxon rank sum tests in case of non-normality, for quantitative variables and Fisher exact tests for qualitative variables.

To study the associations between low/high presenteeism at inclusion as the dependent variable and the various explanatory variables we performed in a first step univariate logistic regressions. Results are expressed as odd ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). To better identify relevant explanatory variables, logistic regressions were adjusted with the main potential confounding factors defined a priori: age, gender, educational level, time from diagnosis of severe asthma to inclusion, introduction or switch of biologic at inclusion. Finally, we conducted a multivariate logistic regression model including uncontrolled asthma (ACQ-6 score ≥ 1.5), associated disorders – hyperventilation (Nijmegen score > 17), severe ENT symptoms (SNOT-22 score > 50), and STAI-Y2 score – and the potential confounding factors described above.

To study the associations between the evolution of presenteeism between inclusion and follow-up (as a quantitative variable) as the dependent variable and the various

explanatory variables, we first performed univariate linear regressions. Coefficients [95% CI] were expressed in percentage of evolution of presenteeism. We also calculated Pearson correlation coefficients [95% CI] between the different quantitative variables of interest. Secondly, linear regressions were adjusted with age, gender, educational level, time from diagnosis of severe asthma to inclusion, introduction or switch of biologic at inclusion, biologics, presenteeism at inclusion and time between inclusion and follow-up. Finally, we conducted a multivariate regression model including uncontrolled asthma at inclusion and the evolution of asthma control, associated disorders at inclusion and the evolution of associated disorders, and the adjustment variables described above. The multiple R-squared was computed and regression diagnostics were performed.

In addition, we conducted a sensitivity analysis including only the introduction of biologics (excluding the switch of biologics) in order to evaluate the evolution of patient characteristics between inclusion and follow-up, including presenteeism.

All statistical analyses were performed using R software, version 4.2.2 (22). The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$.

Results

A total of 157 patients was included. Among them, 11 did not meet the criterion of biologic therapy (9 received no biologic within the two-week period after V1 and 2 did not receive a biologic during a sufficient time), 11 did not perform V2 in the time window, 2 got pregnant during the study and 11 were lost of follow-up. Finally, 122 patients were analyzed.

Characteristics of patients at inclusion and follow-up are presented in **Table 1**. The study population included a majority of women (59.8%) with a mean (SD) age of 45.7 (11.7). Under biologic therapy (83 initiations, 39 switches), we observed a reduction in the number of severe exacerbations occurring in 6 months (-1.7 (2.1), $p < 0.001$), the cumulative dose of OCS (-0.45 (0.81), $p < 0.001$) and the proportion of patients with uncontrolled asthma (79.8% vs 56.5%, $p < 0.001$), and an increase in the mean AQLQ score (0.94 (1.15), $p < 0.001$) and FEV1 (5.7 (14.4) %, $p < 0.001$). We also found a reduction in the proportion of patients with severe ENT symptoms (40.6% vs 19.2%, $p < 0.001$) and a decreased STAI-Y2 score (-2.44 (8.35), $p = 0.004$). Regarding the WPAI:Asthma outcomes, we observed under biologic a decrease in mean presenteeism (-14.9 (27.4) %, $p < 0.001$) (**Figure 1**), overall work impairment (-15.4 (28.8) %, $p < 0.001$) and activity impairment (-17.79 (28.59) %, $p < 0.001$). The sensitivity analysis including the 83 patients initiating a biologic (exclusion of switches) also found a reduction in mean presenteeism (-18 (26.1) %, $p < 0.001$) and overall work impairment (-18.6 (26.8) %, $p < 0.001$) (**Supplemental Table 1**).

Factors associated with presenteeism at baseline were investigated among the 106 patients with an available measurement of presenteeism at baseline. Characteristics of patients with low presenteeism (WPAI-Q5 < 4) (n=58) and high presenteeism (WPAI-Q5 $\geq$ 4) (n=48) are presented in **Table 2** and factors associated with low or high

presenteeism in **Table 3**. In univariate analyses, we observed an association between the level of presenteeism, educational level (compared with tertiary education, OR [95%CI] = 3.4 [1.3 ; 9.8] for patients with no diploma), FVC (OR = 0.97 [0.95 ; 1], per 1% increase), uncontrolled asthma (ACQ-6 score $\geq$ 1.5) (OR = 30.4 [5.9 ; 557.8]), hyperventilation symptoms (Nijmegen score > 17) (OR = 2.92 [1.26 ; 7]) and severe ENT symptoms (SNOT-score > 50) (OR = 2.66 [1.14 ; 6.37]). The association between the level of presenteeism, uncontrolled asthma (OR = 18.9 [2.7 ; 403]) and hyperventilation symptoms (OR = 4.6 [1.3 ; 19.8]) persisted in the multivariate logistic regression model.

Evolution of presenteeism after biologics was measured in 93 patients. The highest correlations were between the evolution of presenteeism, the presenteeism at baseline (rho [95%CI] = -0.53 [-0.67 ; -0.37]), the change in ACQ-6 score (rho = 0.64 [0.5 ; 0.75]), and the change in AQLQ score (rho = -0.54 [-0.69 ; -0.36]) (**Figure 2**) (**Supplemental Table 2**). Factors associated with the evolution of presenteeism are presented in **Table 4**. In the multivariate linear regression model, we observed an association between the evolution of presenteeism, presenteeism at inclusion (Beta [95%CI] = -0.89 [-1.21 ; -0.57], per 1% increase), ACQ-6 score at inclusion (Beta = 15.9 [8.6 ; 23.2], per 1-point increase) and change in ACQ-6 score (Beta = 17.1 [9.9 ; 24.2], per 1-point increase). The multiple R-squared of the model was 0.81.

Discussion

The main results of our study are a reduction in presenteeism under biologic therapy in severe asthma and a strong association between presenteeism and asthma control. The presenteeism was previously shown to decrease under anti-IL-5 in a post-hoc analysis of the MENSA study, where work activity impairment related to general health decreased in a greater proportion in patients treated with mepolizumab compared to the placebo group (18). Real-life studies also reported a reduction under biologics in the presenteeism related to general health, decreasing from 32,8% to 21,2% in patients from the RAPSODI registry-based cohort study treated with anti-IL5/IL5R α (19) and 20% in a monocentric prospective study including patients with severe asthma treated by benralizumab, mepolizumab or dupilumab (7).

In our study, we used the WPAI:Asthma which specifically measures the impact of asthma symptoms on work productivity and consistently found a reduction in the presenteeism of 14,9% under biologics. To our knowledge, there is no minimal clinically difference defined for the WPAI questionnaire in its asthma-specific version, but the presenteeism was divided by 2 in our study, and it was consistent with the results found in the previous mentioned studies. The absenteeism was previously studied in patients with severe asthma receiving biologics. Two real-world studies found a reduction in the mean number of days of absence from work per patient, decreasing from 20 days in the pre-treatment period to 2 days after 1 year of treatment with omalizumab (17,23). In contrast in the MENSA post-hoc analysis, the reduction in work time missed measured with the WPAI:general health observed under mepolizumab was not significantly different compared to reduction observed in the placebo group (18). In our study, we chose to assess absenteeism due to asthma both by self-report one the six-month preceding period and WPAI:Asthma questionnaire which recall period is of

seven days. We found a significant decrease in self-reported absenteeism in our study (41.5% of patients at inclusion vs 25.2% after of biologics) whereas the absenteeism measured by the WPAI:Asthma questionnaire did not decrease significantly. This could be explained by a low statistical power due to a low number of patients missing days of work in the preceding week of the inclusion. It is admitted that questionnaire having a short recall period are more reliable, with recall period range from 1 week to 3 months (20,24), thus the decrease in self-reported absenteeism must be interpreted with caution. The WPAI questionnaire was used in others diseases to evaluate their impact on work productivity, especially in rheumatoid arthritis and gastroesophageal reflux disease, where some studies showed a significant reduction in absenteeism after treatment (25-27). Asthma symptoms vary over time and in intensity, and evolution of asthma is punctuated by period of exacerbations. Compared with chronic pain suffered in rheumatic arthritis, the one-week recall period may have underestimated the absenteeism rate in our study due to the fluctuation of asthma symptoms.

In asthma, several studies showed that regardless of asthma severity, uncontrolled symptoms were the main factor associated with presenteeism and absenteeism, with a proportion of presenteeism being 3-times higher than absenteeism (28-30). The NOVELTY cohort study including severe asthmatic patients showed that presenteeism was threefold greater in patients with uncontrolled asthma, defined by an asthma control test (ACT)-score < 20 (29.3% vs 10.5%) (13). We consistently found that uncontrolled asthma was significantly associated with higher presenteeism before the start of treatment. We also found in our study that a higher ACQ-6 score at baseline was associated with a worsening of presenteeism during follow-up. This result is consistent with the study of Hiles et al. (11). This result suggests that patients with worst asthma control before the start of biologics continued to worsen in the workplace

despite the biologic therapy. Indeed, biologics improve asthma control, reducing the ACQ-6 score by 0.34 on average (15). Patients having a higher ACQ-6 may be less sensitive to asthma symptom reduction under biologics, and thus continued to be affected by their asthma at work. In our study, we also found that the evolution of presenteeism in patients receiving biologic therapy was associated in change in ACQ-6 score during follow-up.

Hiles et al. also observed that presenteeism was more frequently reported in patients with poorer lung function and past-year exacerbations. We did not find these associations in our study, but in the univariate analysis decreased FVC, likely reflecting lung distension, was associated with a risk of higher presenteeism. The decrease in FVC in severe asthma is probably the consequence of an increase of the residual volume (RV), and thus indirectly reflects air trapping and lung distension (31). A decrease FVC indicates a small airways disease, and have an impact on asthma control (32), especially when oscillometry is pathologic. This could contribute to explain that patients with decreased FVC have a greater presenteeism due to symptom burden linked to air trapping and lung distension. Further studies with plethysmography are needed, to investigate the link between decreased FVC, lung distension and asthma symptoms, and evaluate their evolution under treatments.

Of note, we observed an association between the presenteeism and the education level, with patients with uncomplete secondary education having a higher presenteeism and being most likely to have a better decrease in presenteeism under biologic. This could be related to the job profile of patients without tertiary education who might have more physical jobs with a higher impact of uncontrolled asthma and comorbidities on work productivity.

Asthma-related comorbidities contribute to productivity loss (33). Hyperventilation syndrome is a frequent comorbidity of severe asthma (34) deteriorating asthma control. In our study, we assessed hyperventilation only through the Nijmegen questionnaire while blood gases and/or hyperventilation provocation test are necessary to the diagnosis. In the multivariate analysis, we observed an association between the level of presenteeism at baseline and hyperventilation symptoms, defined by a Nijmegen score > 17 . Our result should be interpreted with caution because the Nijmegen questionnaire alone is not sufficient to diagnose chronic hyperventilation syndrome. Moreover, we chose the cut-off score of > 17 which is more sensitive to find hyperventilation symptoms in a population of asthmatic patients (35), but this cut-off was defined in a study where the hyperventilation syndrome diagnosis was not proved by resting or induced hypocapnia. Hyperventilation syndrome is characterized by a variety of somatic symptoms, including dyspnea, which is also a frequent asthma symptom. Patients with a high Nijmegen score could simply reflect asthma-related symptoms like breathlessness, thoracic oppression, shortness of breath.

Finally, in univariate analysis a severe ENT comorbidity measured by the SNOT-22 score (> 50) was associated with a risk of higher presenteeism. There are limited data concerning ENT disorders and presenteeism. Allergic rhinitis has been the most studied, and nasal congestion which is one of the most troubling symptoms of allergic rhinitis reported increased presenteeism and it was significant (36). Another study showed a postoperative difference in WPAI:specific health problem in patients with chronic rhinosinusitis undergoing endoscopic sinus surgery (37). Surprisingly in our study, it did not remain statistically significant in the multivariate logistic regression model.

Methological issues

Our study has several limits. First, we conducted an observational study without a control group including patients who did not start biologics. We decided to not set up a study with a control group (composed of patients without biologic therapy) because it seemed difficult to correct indication bias, patients treated and not treated by biologics being too different. The results of our study should be taken with caution. Indeed, a part of the results might be explained by a placebo effect and a regression to the mean. However, the absenteeism in our study is divided by two after treatment initiation, suggesting a positive effect of the biologics, also consistent with the improvement of others parameters (asthma control, associated disorders). Secondly, we conducted a prospective study but unfortunately, we had some missing data, and the 6 months period of follow-up was not always respected, so we had to exclude some patients of the analysis. Our primary outcome is evaluated by a questionnaire, which is not objective. Absenteeism calculated as the missed hours of work-time might be a more robust primary outcome. The strengths of our study lie in the prospective, multicentric design and the large number of patients analyzed.

Conclusion

This study provides data about the impact of biologics on work impairment and associated factors, more specifically on presenteeism in severe asthma. Asthma control appears to be the major factor associated with the level of presenteeism at inclusion and the evolution of presenteeism during the follow-up. Although further investigations are needed, presenteeism might be a preventing target to reduce economic impact of asthma and improve patient quality of life.

References

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013. Epub 2013 Dec 12. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text. Erratum in: *Eur Respir J*. 2018 Jul 27;52(1):1352020. doi: 10.1183/13993003.52020-2013. Erratum in: *Eur Respir J*. 2022 Jun 9;59(6):1362020. doi: 10.1183/13993003.62020-2013. PMID: 24337046.
2. Global Initiative for Asthma (GINA)
3. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017 Sep 20;50(3):1700765. doi: 10.1183/13993003.00765-2017. PMID: 28931662.
4. McClellan VE, Garrett JE. Asthma and the employment experience. *N Z Med J*. 1990 Aug 22;103(896):399-401. PMID: 2143568.
5. Strömberg C, Aboagye E, Hagberg J, Bergström G, Lohela-Karlsson M. Estimating the Effect and Economic Impact of Absenteeism, Presenteeism, and Work Environment-Related Problems on Reductions in Productivity from a Managerial Perspective. *Value Health*. 2017 Sep;20(8):1058-1064. doi: 10.1016/j.jval.2017.05.008. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28964437.
6. Bourdin A, Fabry-Vendrand C, Ostinelli J, Ait-Yahia M, Darnal E, Bouee S, et al. The Burden of Severe Asthma in France: A Case-Control Study Using a Medical Claims Database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May-Jun;7(5):1477-1487. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.029. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685573.
7. Leso V, Candia C, Pacella D, Molino A, Nocera C, Maniscalco M, et al. Quality of life and work functionality in severe asthma patients: the impact of biological

- therapies. *J Occup Med Toxicol*. 2024 Mar 20;19(1):8. doi: 10.1186/s12995-024-00406-9. PMID: 38509562; PMCID: PMC10953125.
8. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017 Jan 6;3:1. doi: 10.1186/s40733-016-0029-3. PMID: 28078100; PMCID: PMC5219738.
 9. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, Katz PP, Earnest G, Eisner MD, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun;111(6):1212-8. doi: 10.1067/mai.2003.1449. PMID: 12789219.
 10. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J*. 2002 Jan;19(1):61-7. doi: 10.1183/09031936.02.00232001. PMID: 11843329.
 11. Hiles SA, Harvey ES, McDonald VM, Peters M, Bardin P, Reynolds PN, et al. Working while unwell: Workplace impairment in people with severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018 Jun;48(6):650-662. doi: 10.1111/cea.13153. Epub 2018 May 17. PMID: 29676834.
 12. Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma*. 2019 Aug;56(8):861-871. doi: 10.1080/02770903.2018.1499035. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30003827.
 13. Ding B, Chen S, Srivastava D, Quinton A, Cook W, Papi A, et al. Symptom Burden, Health Status, and Productivity in Patients with Uncontrolled and Controlled Severe Asthma in NOVELTY. *J Asthma Allergy*. 2023 Jun 11;16:611-624. doi: 10.2147/JAA.S401445. PMID: 37334017; PMCID: PMC10274410.
 14. Pitre T, Jassal T, Angjeli A, Jarabana V, Nannapaneni S, Umair A, et al. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: A systematic

- review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 May;130(5):595-606. doi: 10.1016/j.anai.2022.12.018. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36563746.
15. Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, Kostikas K. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev.* 2024 Apr 24;33(172):230238. doi: 10.1183/16000617.0238-2023. PMID: 38657997; PMCID: PMC11040390.
 16. Adachi M, Kozawa M, Yoshisue H, Lee Milligan K, Nagasaki M, Sasajima T, et al. Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A long-term post-marketing study in Japan. *Respir Med.* 2018 Aug;141:56-63. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.021. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30053973.
 17. Entrenas Costa LM, Casas-Maldonado F, Soto Campos JG, Padilla-Galo A, Levy A, Álvarez Gutiérrez FJ, et al. Economic Impact and Clinical Outcomes of Omalizumab Add-On Therapy for Patients with Severe Persistent Asthma: A Real-World Study. *Pharmacoecon Open.* 2019 Sep;3(3):333-342. doi: 10.1007/s41669-019-0117-4. PMID: 30684255; PMCID: PMC6710309.
 18. Albers FC, Bratton DJ, Gunsoy NB, Cockle SM, Alfonso-Cristancho R, Braunstahl GJ. Mepolizumab improves work productivity, activity limitation, symptoms, and rescue medication use in severe eosinophilic asthma. *Clin Respir J.* 2022 Mar;16(3):252-258. doi: 10.1111/crj.13474. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35081275; PMCID: PMC9060075.
 19. van der Valk JPM, Hekking PP, Rauh SP, Patberg KW, van Veen IA, Van Huisstede A, et al. Anti-IL-5/5Ra biologics improve work productivity and activity in severe asthma: a RAPSODI registry-based cohort study. *J Asthma.* 2023 Oct;60(10):1869-1876. doi: 10.1080/02770903.2023.2196563. Epub 2023 Apr 21. PMID: 36976568.

20. Mattke S, Balakrishnan A, Bergamo G, Newberry SJ. A review of methods to measure health-related productivity loss. *Am J Manag Care*. 2007 Apr;13(4):211-7. PMID: 17408341.
21. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993 Nov;4(5):353-65. doi: 10.2165/00019053-199304050-00006. PMID: 10146874.
22. R Development Core Team. R. A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008.
23. Braunstahl GJ, Canvin J, Peachey G, Chen CW, Georgiou P. Healthcare Resource Utilization in Patients Receiving Omalizumab for Allergic Asthma in a Real-World Setting. *Biol Ther*. 2014 Dec;4(1-2):57-67. doi: 10.1007/s13554-014-0019-z. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25371373; PMCID: PMC4254868.
24. Revicki DA, Irwin D, Reblando J, Simon GE. The accuracy of self-reported disability days. *Med Care*. 1994 Apr;32(4):401-4. doi: 10.1097/00005650-199404000-00008. PMID: 8139304.
25. Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, Majdan M, Nasonov E, Mazurov V, et al. Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderately active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clin Rheumatol*. 2013 Sep;32(9):1275-81. doi: 10.1007/s10067-013-2240-4. Epub 2013 May 11. PMID: 23666316.
26. Hone D, Cheng A, Watson C, Huang B, Bitman B, Huang XY, et al. Impact of etanercept on work and activity impairment in employed moderate to severe rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Oct;65(10):1564-72. doi: 10.1002/acr.22022. PMID: 23554320.

27. Wahlqvist P, Guyatt GH, Armstrong D, Degl'innocenti A, Heels-Ansdell D, El-Dika S, et al. The Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (WPAI-GERD): responsiveness to change and English language validation. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):385-96. doi: 10.2165/00019053-200725050-00003. PMID: 17488137.
28. Sadatsafavi M, Rousseau R, Chen W, Zhang W, Lynd L, FitzGerald JM. The preventable burden of productivity loss due to suboptimal asthma control: a population-based study. *Chest*. 2014 Apr;145(4):787-793. doi: 10.1378/chest.13-1619. PMID: 24337140.
29. Lee LK, Obi E, Paknis B, Kavati A, Chipps B. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. *J Asthma*. 2018 Feb;55(2):208-219. doi: 10.1080/02770903.2017.1316394. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28586296.
30. Lee LK, Ramakrishnan K, Safioti G, Ariely R, Schatz M. Asthma control is associated with economic outcomes, work productivity and health-related quality of life in patients with asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Mar;7(1):e000534. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000534. PMID: 32193226; PMCID: PMC7101043.
31. Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? *Allergy*. 2009 Nov;64(11):1563-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02139.x. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19712119.
32. Chan R, Lipworth B. Forced Vital Capacity and Low Frequency Reactance Area Measurements Are Associated with Asthma Control and Exacerbations. *Lung*. 2022 Jun;200(3):301-303. doi: 10.1007/s00408-022-00542-1. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35662363; PMCID: PMC9205791.

33. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Carlsten C, Tavakoli H, Rousseau R, Tan WC, et al. The impact of comorbidities on productivity loss in asthma patients. *Respir Res*. 2016 Aug 26;17(1):106. doi: 10.1186/s12931-016-0421-9. PMID: 27565431; PMCID: PMC5002149.
34. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ*. 2001 May 5;322(7294):1098-100. doi: 10.1136/bmj.322.7294.1098. PMID: 11337441; PMCID: PMC31263.
35. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, Haniotou A, Evangelodimou A, Fildissis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire--NQ. *J Asthma*. 2014 Oct;51(8):839-46. doi: 10.3109/02770903.2014.922190. Epub 2014 May 29. PMID: 24823322.
36. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin*. 2007 Apr;23(4):811-9. doi: 10.1185/030079907x178793. PMID: 17407638.
37. Pandrangi VC, Mace JC, Kim JH, Geltzeiler M, Detwiller KY, Soler ZM, et al. Work productivity and activity impairment in patients with chronic rhinosinusitis undergoing endoscopic sinus surgery-A prospective, multi-institutional study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Mar;13(3):216-229. doi: 10.1002/alr.23070. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35938699; PMCID: PMC9905326.

Tables

Table 1. Characteristics of patients at baseline and evolution of outcomes under biologic therapy (n=122)

Table 2. Characteristics of patients with low and high presenteeism at baseline (n=106)

Table 3. Factors associated with presenteeism at baseline (n=106)

Table 4. Factors associated with the evolution of presenteeism (n=93)

Supplemental material

Supplemental Table 1. Characteristics of patients at baseline and evolution of outcomes under biologic therapy after exclusion of patients switching biologics (n=83)

Supplemental Table 2. Correlations between scores

Figures legend

Figure 1: Graphical representation of presenteeism at inclusion and follow-up. The red line corresponds to the regression line (with 95% confidence interval) and the blue curve to the polynomial regression line (with 95% confidence interval).

Figure 2: Correlogram representing correlations between the quantitative variables of interest.

Table 1. Characteristics of patients at baseline and evolution of outcomes under biologic therapy (n=122)

Variable	Baseline		Follow-up		Delta		p value
	n	value	n	value	n	value	
Sociodemographic data							
Age (years)	122	45.7 (11.7)		-		-	
Female gender	122	73 (59.8)		-		-	
BMI (kg/m2)	122	27.5 (6.6)		-		-	
Educational level	119						
No diploma		30 (25.2)		-		-	
Secondary education		28 (23.5)		-		-	
Tertiary education		61 (51.2)		-		-	
Smoking status	122						
Non smoker		70 (57.4)		-		-	
Former smoker		40 (32.8)		-		-	
Current smoker		12 (9.8)		-		-	
Characteristics of asthma							
Age at diagnosis of severe asthma	120	39.6 (14)		-		-	
Time from diagnosis of asthma to inclusion	122	20.8 [27]		-		-	
Time from diagnosis of severe asthma to inclusion	120	2 [7]		-		-	
Work-related asthma	122	5 (4.1)		-		-	
ACQ-6 score	119	2.7 [1.8]	115	1.2 [1.8]	112	-1.07 (1.37)	<0.001
Uncontrolled asthma (ACQ-6 score ≥ 1.5)	119	95 (79.8)	115	65 (56.5)	112		<0.001
AQLQ score	99	4.2 (1.1)	104	5.2 (1.2)	89	0.94 (1.15)	<0.001
Number of severe exacerbations in the preceding 6 months	122	2 [2]	122	0 [1]	122	-1.72 (2.13)	<0.001
mMRC (score)	113	1 [1]	107	1 [2]	100	-0.4 (1.05)	<0.001
mMRC ≥ 1	113	97 (85.8)	107	76 (71)	100		0.005
mMRC ≥ 2	113	55 (48.7)	107	30 (28)	100		<0.001
FEV1 (% pred)	115	80.1 (21.4)	114	86 (21.3)	109	5.73 (14.41)	<0.001
FVC (% pred)	115	94.3 (17.7)	114	100.3 (18)	109	5.55 (13.07)	<0.001
FEV1/FVC (%)	115	69.8 (11.4)	114	71 (12)	109	1.31 (7.1)	0.057
Cumulative dose of OCS in the preceding 6 months (g)	121	0.6 [1.1]	120	0 [0.5]	119	-0.45 (0.81)	<0.001
Long-term use OCS	122	17 (13.9)	121	17 (14.1)	121		>0.99
Daily dose of OCS in prednisone equivalent (mg)	15	15 [12.5]	13	20 [20]	12	0 [7.13]	0.498
Biologic therapy	122						
Dupilumab		53 (43.4)		-		-	
Benralizumab		21 (17.2)		-		-	
Omalizumab		21 (17.2)		-		-	
Mepolizumab		16 (13.1)		-		-	

Tezepelumab		11 (9)		-		-	
Associated disorders							
Hyperventilation symptoms (Nijmegen score > 17)	111	47 (42.3)	103	36 (35)	96		0.19
Nijmegen (score)	111	21.4 (8.9)	103	16.9 (10.5)	96	-4.42 (7.88)	<0.001
Severe ENT symptoms (SNOT-22 score > 50)	106	43 (40.6)	104	20 (19.2)	93		<0.001
SNOT-22 (score)	106	40 (21.7)	104	29.3 (20.1)	93	-15.6 (21.5)	<0.001
STAI-Y2 (score)	115	41 (11.3)	106	37.9 (10.1)	102	-2.44 (8.35)	0.004
Work impairment							
Self-reported absenteeism in the preceding 6 months	118	49 (41.5)	119	30 (25.2)	115		0.001
WPAI:Asthma							
Absenteeism (%)	113	0 [0]	105	0 [0]	98	-1.83 (21.69)	0.406
Presenteeism (%)	106	30 [40]	99	0 [30]	93	-14.89 (27.43)	<0.001
Work impairment (%)	105	30 [50]	98	0 [30]	91	-15.42 (28.8)	<0.001
Activity impairment (%)	122	50 [47.5]	113	20 [50]	113	-17.79 (28.59)	<0.001

n: number of patients with no missing data; BMI: body mass index; FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second; FVC: Forced Vital Capacity; OCS: oral corticosteroids

Characteristics of the population were described using mean (SD), or median [IQR] in case of non-normality for quantitative variables and number (percentage) for qualitative variables.

Supplemental Table 1. Characteristics of patients at baseline and evolution of outcomes under biologic therapy after exclusion of patients switching biologics (n=83)

Variable	Inclusion		Follow-up		Delta		
	n		n		n		p value
Sociodemographic data							
Age (years)	83	46.6 (12.2)		-		-	
Female gender	83	49 (59)		-		-	
BMI (kg/m2)	83	27.7 (7.1)		-		-	
Educational level	81						
No diploma		22 (27.2)		-		-	
Secondary education		20 (24.7)		-		-	
Tertiary education		39 (48.1)		-		-	
Smoking status	83						
Non smoker		51 (61.5)		-		-	
Former smoker		25 (30.1)		-		-	
Current smoker		7 (8.4)		-		-	
Characteristics of asthma							
Age at diagnosis of severe asthma	82	41.3 (14.4)		-		-	
Time from diagnosis of asthma to inclusion	83	19 [29.5]		-		-	
Time from diagnosis of severe asthma to inclusion	82	0.9 [5.9]		-		-	
Work-related asthma	83	4 (4.8)		-		-	
ACQ-6 score	82	2.7 [1.6]	78	1 [1.8]	77	-1.24 (1.42)	<0.001
Uncontrolled asthma (ACQ-6 score ≥ 1.5)	82	67 (81.7)	78	49 (62.8)	77		<0.001
AQLQ score	66	4.3 (1)	69	5.4 (1.2)	59	1.13 (1.24)	<0.001
Number of severe exacerbations in the preceding 6 months	83	2 [2]	83	0 [0]	83	-1.9 (2.06)	<0.001
mMRC (score)	75	1 [1]	73	1 [1]	66	-0.51 (1.13)	<0.001
mMRC ≥ 1	75	66 (88)	73	47 (64.4)	66		<0.001
mMRC ≥ 2	75	36 (48)	73	18 (24.7)	66		0.002
FEV1 (% pred)	77	81.5 (22.3)	75	88.4 (21.9)	71	6.69 (15.51)	<0.001
FVC (% pred)	77	95.1 (18.8)	75	101.5 (18.7)	71	5.79 (13.84)	<0.001
FEV1/FVC (%)	77	70.3 (11.6)	75	71.7 (11.8)	81	1.47 (6.87)	0.075
Cumulative dose of OCS in the preceding 6 months (g)	82	0.6 [1]	82	0 [0.2]	81	-0.55 (0.78)	<0.001
Long-term use OCS	83	10 (12.1)	82	9 (11)	82		>0.99
Daily dose of OCS in prednisone equivalent (mg)	9	10 [9]	7	10 [15.3]	6	-3.5 [7.38]	0.713
Biologic therapy	83						
Dupilumab		28 (33.7)		-		-	
Benralizumab		19 (22.9)		-		-	
Omalizumab		17 (20.5)		-		-	
Mepolizumab		13 (15.7)		-		-	
Tezepelumab		6 (7.2)		-		-	

Associated disorders

Hyperventilation (Nijmegen score > 17)	76	28 (36.8)	73	18 (24.7)	69		0.146
Nijmegen (score)	76	20.5 (8.7)	73	14.7 (9.8)	69	-5.38 (8.28)	<0.001
Severe ENT symptoms (SNOT-22 score > 50)	74	27 (36.5)	73	13 (17.8)	66		0.004
SNOT-22 (score)	74	43.4 (20.6)	73	28 (20)	66	-15.97 (22.4)	<0.001
STAI-Y2 (score)	80	41 (11.6)	72	37.2 (10.3)	71	-3.55 (8.93)	0.001

Work impairment

Self-reported absenteeism in the preceding 6 months	80	34 (42.5)	80	17 (21.3)	77		0.001
WPAI:Asthma							
Absenteeism (%)	76	0[0]	70	0 [0]	65	-3.71 (23.88)	0.215
Presenteeism (%)	71	30 [40]	66	0 [20]	62	-17.98 (26.07)	<0.001
Work impairment (%)	70	30 [43]	66	0 [20]	61	-18.59 (26.82)	<0.001
Activity impairment (%)	83	50 [40]	77	10 [40]	77	-20.91 (28.62)	<0.001

n: number of patients with no missing data; BMI: body mass index; FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second; FVC: Forced Vital Capacity; OCS: oral corticosteroids

Characteristics of the population were described using mean (SD), or median [IQR] in case of nonnormality, for quantitative variables and number (percentage) for qualitative variables.

Table 2. Characteristics of patients with low and high presenteeism at baseline (n=106)

Variable	Whole population		Low presenteeism (WPAI-Q5 < 4) n=58	High presenteeism (WPAI-Q5 ≥ 4) n=48	p value
	n				
Sociodemographic data					
Age (years)	106	45.9 (11.5)	46.2 (11.8)	45.5 (11.2)	0.766
Female gender	106	62 (58.5)	31 (53.5)	31 (64.6)	0.322
BMI (kg/m2)	106	27.4 (6.6)	26.9 (7.5)	28.1 (5.2)	0.364
Educational level	103				0.042
No diploma		25 (24.3)	8 (14.3)	17 (36.2)	
Secondary education		23 (22.3)	14 (25)	9 (19.2)	
Tertiary education		55 (53.4)	34 (60.7)	21 (44.7)	
Smoking status	106				0.421
Non smoker		61 (57.6)	30 (51.7)	31 (64.6)	
Former smoker		36 (34)	23 (39.7)	13 (27.1)	
Current smoker		9 (8.5)	5 (8.6)	4 (8.3)	
Characteristics of asthma					
Age at diagnosis of severe asthma	106	40.1 (13.6)	41 (13.4)	39.1 (13.8)	0.475
Time from diagnosis of asthma to inclusion	106	21 [26.5]	22.5 [24]	20.8 [24.9]	0.247
Time from diagnosis of severe asthma to inclusion	106	2 [6.9]	2 [5.6]	2.7 [7.1]	0.829
Work-related asthma	106	5 (4.7)	3 (5.2)	2 (4.2)	>0.99
ACQ-6 score	104	2.5 (1.3)	1.9 (1.3)	3.2 (0.9)	<0.001
Uncontrolled asthma (ACQ-6 score ≥ 1.5)	104	81 (77.9)	34 (60.7)	47 (97.9)	<0.001
AQLQ score	88	4.3 (1.1)	4.7 (1)	3.8 (0.9)	<0.001
Number of severe exacerbations in the preceding 6 months	106	2 [2]	1 [1.8]	2 [3]	0.085
mMRC (score)	98	1 [1]	1 [1]	2 [1]	0.087
mMRC ≥ 1	98	84 (85.7)	44 (80)	40 (93)	0.085
mMRC ≥ 2	98	44 (44.9)	21 (38.2)	23 (53.5)	0.155
FEV1 (% pred)	100	80.4 (21.9)	82.4 (23.5)	77.9 (19.7)	0.31
FVC (% pred)	100	94 (18.2)	97.6 (19.6)	89.4 (15.2)	0.023
FEV1/FVC (%)	100	70.1 (11.4)	69.1 (11.6)	71.5 (10.9)	0.293
Cumulative dose of OCS in the preceding 6 months (g)	105	0.6 [1]	0.4 [1.1]	0.8 [1]	0.205
Long-term use OCS	106	15 (14.2)	10 (17.2)	5 (10.4)	0.406
Daily dose of OCS in prednisone equivalent (mg)	13	20 [10]	10 [11.3]	20 [20]	0.021
Biologic therapy	106				0.962
Dupilumab		47 (44.3)	25 (43.1)	22 (45.8)	
Benralizumab		19 (17.9)	10 (17.2)	9 (18.8)	
Omalizumab		18 (17)	11 (19)	7 (14.6)	
Mepolizumab		12 (11.3)	6 (10.3)	6 (12.5)	
Tezepelumab		10 (9.4)	6 (10.3)	4 (8.3)	
Associated disorders					

Hyperventilation (Nijmegen score > 17)	96	36 (37.5)	14 (26.4)	22 (51.2)	0.019
Nijmegen (score)	96	20.5 (8.5)	18.7 (8.3)	22.6 (8.3)	0.024
Severe ENT symptoms (SNOT-22 score > 50)	94	36 (38.3)	15 (28.3)	21 (51.2)	0.032
SNOT-22 (score)	94	43.2 (21.1)	37.3 (19.1)	50.9 (21.4)	0.002
STAI-Y2 (score)	99	41 (11.5)	39.7 (11.3)	42.5 (11.8)	0.237

Work impairment

Self-reported absenteeism in the preceding 6 months	102	37 (36.3)	15 (27.3)	22 (46.8)	0.062
WPAI:Asthma					
Absenteeism (%)	105	0 [0]	0 [0]	0 [8.4]	<0.001
Presenteeism (%)	106	30 [40]	10 [20]	60 [20]	<0.001
Work impairment (%)	105	30 [50]	10 [26.3]	60 [21.1]	<0.001
Activity impairment (%)	106	40 [40]	30 [30]	60 [22.5]	<0.001

n: number of patients with no missing data; BMI: body mass index; FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second; FVC: Forced Vital Capacity; OCS: oral corticosteroids
Characteristics of the population were described using mean (SD), or median [IQR] in case of nonnormality, for quantitative variables and number (percentage) for qualitative variables.

Table 3. Factors associated with presenteeism at baseline (n=106)

Variable	Crude OR [95% CI]	p value	Ajusted OR [95% CI]*	p value	Multivariate logistic regression model**	
					OR [95% CI]	p value
Sociodemographic data						
Age, per 1-y increase	1 [0.96 ; 1.03]	0.763	1 [0.96 ; 1.04]	0.927	0.97 [0.92 ; 1.03]	0.32
Female gender	1.59 [0.73 ; 3.52]	0.248	1.92 [0.82 ; 4.63]	0.138	0.90 [0.27 ; 2.94]	0.866
BMI, per 1kg/m2 increase	1.03 [0.97 ; 1.1]	0.367	1.02 [0.95 ; 1.08]	0.649		
Educational level		0.035		0.024		0.271
Tertiary education (reference)	-		-			
No diploma	3.44 [1.3 ; 9.77]	0.016	3.85 [1.4 ; 11.45]	0.011	3.22 [0.76 ; 15.7]	
Secondary education	1.04 [0.37 ; 2.81]	0.937	1.04 [0.37 ; 2.87]	0.936	1.68 [0.42 ; 7.11]	
Smoking status		0.368		0.351		
Non-smoker (reference)	-		-			
Current smoker	0.77 [0.18 ; 3.2]		0.76 [0.16 ; 3.49]	0.721		
Former smoker	0.55 [0.23 ; 1.26]		0.49 [0.18 ; 1.28]	0.153		
Characteristics of asthma						
Age at diagnosis of severe asthma, per 1-y increase	0.99 [0.96 ; 1.02]	0.472	1 [0.95 ; 1.05]	0.879		
Time from diagnosis of asthma to inclusion, per 1-y increase	0.99 [0.96 ; 1.01]	0.265	0.97 [0.94 ; 1]	0.056		
Time from diagnosis of severe asthma to inclusion, per 1-y increase	1.02 [0.97 ; 1.07]	0.468	1 [0.96 ; 1.06]	0.879	1.01 [0.95 ; 1.09]	0.743
Work-related asthma	0.8 [0.1 ; 5.01]	0.808	0.86 [0.11 ; 5.77]	0.874		
ACQ-6 score, per 1-point increase	2.84 [1.87 ; 4.69]	<0.00 1	3.05 [1.88 ; 5.52]	<0.001		
Uncontrolled asthma (ACQ- 6 score ≥ 1.5)	30.41 [5.94 ; 557.82]	0.001	25.98 [4.5 ; 508.03]	0.003	18.91 [2.74 ; 403]	0.012
AQLQ score , per 1-point increase	0.36 [0.2 ; 0.59]	<0.00 1	0.31 [0.15 ; 0.56]	<0.001		
Number of severe exacerbations, per 1- exacerbation per year increase	1.05 [0.96 ; 1.15]	0.325	1.06 [0.96 ; 1.17]	0.272		
mMRC score, per 1-point increase	1.45 [0.92 ; 2.35]	0.114	1.21 [0.72 ; 2.09]	0.473		
mMRC ≥ 1	3.33 [0.96 ; 15.52]	0.08	2.24 [0.55 ; 11.62]	0.286		
mMRC ≥ 2	1.86 [0.83 ; 4.23]	0.132	1.34 [0.53 ; 3.36]	0.532		
FEV1, per 1% increase	0.99 [0.97 ; 1.01]	0.307	0.99 [0.97 ; 1.01]	0.467		
FVC, per 1% increase	0.97 [0.95 ; 1]	0.027	0.98 [0.95 ; 1]	0.097		
FEV1/FVC, per 1% increase	1.02 [0.98 ; 1.06]	0.291	1.01 [0.97 ; 1.06]	0.514		
Cumulative dose of OCS, per 1-g per year increase	1.06 [0.93 ; 1.21]	0.383	1.07 [0.93 ; 1.25]	0.34		
Long-term use OCS	0.56 [0.16 ; 1.7]	0.32	0.47 [0.12 ; 1.63]	0.254		
Switch of biologic therapy at inclusion	1.22 [0.54 ; 2.76]	0.633	1.38 [0.57 ; 3.34]	0.471	0.71 [0.19 ; 2.56]	0.608
Associated disorders						

Hyperventilation (Nijmegen score > 17)	2.92 [1.26 ; 7]	0.014	3.12 [1.23 ; 8.31]	0.019	4.63 [1.26 ; 19.8]	0.027
Nijmegen score, per 1-point increase	1.06 [1.01 ; 1.12]	0.028	1.06 [1 ; 1.12]	0.045		
Severe ENT symptoms (SNOT-22 score > 50)	2.66 [1.14 ; 6.37]	0.025	3.57 [1.33 ; 10.12]	0.013	3.25 [0.93 ; 12.4]	0.071
SNOT-22 score, per 1-point increase	1.03 [1.01 ; 1.06]	0.003	1.04 [1.02 ; 1.08]	0.002		
STAI-Y2 score, per 1-point increase	1.02 [0.99 ; 1.06]	0.235	1.01 [0.98 ; 1.05]	0.445	0.95 [0.89 ; 1.01]	0.11

Work impairment

Self-reported absenteeism	2.35 [1.04 ; 5.44]	0.043	2 [0.83 ; 4.96]	0.127		
WPAI:Asthma						
Absenteeism, per 1% increase	1.13 [1.04 ; 1.31]	0.037	1.12 [1.04 ; 1.31]	0.061		
Activity impairment, per 1% increase	1.05 [1.03 ; 1.08]	<0.001	1.06 [1.04 ; 1.09]	<0.001		

OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval; BMI: body mass index; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; OCS: oral corticosteroids

* Adjustments with age, gender, educational level, time from diagnosis of severe asthma to inclusion, introduction or switch of biologic at inclusion.

** n=76

Table 4. Factors associated with the evolution of presenteeism (n=93)

Variable	Crude Beta [95%CI]	p value	Adjusted Beta* [95%CI]	p value	Multivariate linear regression model**	
					Beta [95% CI]	p value
Sociodemographic data						
Age, per 1-y increase	-0.41 [-0.88 ; 0.07]	0.093	-0.46 [-0.89 ; -0.03]	0.038	-0.54 [-1.1 ; 0.01]	0.056
Female gender	-0.67 [-12.09 ; 10.74]	0.907	2.79 [-7.3 ; 12.89]	0.583	-3.99 [-14.33 ; 6.34]	0.438
BMI, per 1kg/m2 increase	0.41 [-0.43 ; 1.25]	0.334	0.36 [-0.39 ; 1.11]	0.347		
Educational level		0.034		0.041		0.636
Tertiary education (reference)	-		-		-	
No diploma	-9.61 [-23.21 ; 3.99]	0.164	2.96 [-10.18 ; 16.1]	0.655	5.18 [-9.08 ; 19.45]	
Secondary education	-18.7 [-33.53 ; -3.87]	0.014	-13.25 [-26.45 ; -0.05]	0.049	0.94 [-12.42 ; 14.29]	
Characteristics of asthma						
Age at diagnosis of severe asthma, per 1-y increase	-0.34 [-0.75 ; 0.07]	0.1	-0.2 [-0.82 ; 0.41]	0.514		
Time from diagnosis of asthma to inclusion, per 1-y increase	0.4 [0.03 ; 0.77]	0.034	0.36 [-0.03 ; 0.75]	0.071		
Time from diagnosis of severe asthma to inclusion, per 1-y increase	0.12 [-0.57 ; 0.81]	0.736	0.2 [-0.41 ; 0.82]	0.514	0.1 [-0.59 ; 0.78]	0.778
ACQ-6 score at inclusion, per 1-point increase	-6.64 [-10.93 ; -2.36]	0.003	1.83 [-3.58 ; 7.23]	0.503	15.9 [8.61 ; 23.18]	<0.001
Change in ACQ-6 score, per 1-point increase	13.56 [10.11 ; 17.01]	<0.001	10.5 [6.86 ; 14.15]	<0.001	17.07 [9.94 ; 24.2]	<0.001
AQLQ score at inclusion, per 1-point increase	4.96 [-0.68 ; 10.6]	0.084	-6.75 [-13.38 ; -0.13]	0.046		
Change in AQLQ score, per 1-point increase	-13.63 [-18.57 ; -8.68]	<0.001	-10.11 [-15.8 ; -4.43]	<0.001		
Number of severe exacerbations, per 1-exacerbation per year increase	-0.65 [-1.93 ; 0.64]	0.32	0.25 [-0.93 ; 1.43]	0.673		
Change in number of severe exacerbations, per 1-exacerbation per y increase	1.45 [0.22 ; 2.69]	0.022	0.6 [-0.62 ; 1.82]	0.331		
mMRC score at inclusion, per 1-point increase	-4.89 [-11.16 ; 1.39]	0.125	-0.17 [-6.79 ; 6.45]	0.96		
Change in mMRC score, per 1-point increase	9.92 [4.15 ; 15.69]	<0.001	6.66 [5.58 ; 12.75]	0.032		
FEV1 at inclusion, per 1% increase	0.19 [-0.08 ; 0.46]	0.161	0.1 [-0.13 ; 0.34]	0.386		
Change in FEV1, per 1% increase	-0.59 [-0.95 ; -0.22]	0.002	-0.42 [-0.75 ; -0.09]	0.014		
FVC at inclusion, per 1% increase	0.1 [-0.22 ; 0.42]	0.535	-0.03 [-0.32 ; 0.25]	0.81		

Change in FVC, per 1% increase	-0.57 [-0.98 ; -0.17]	0.006	-0.43 [-0.8 ; -0.07]	0.02		
FEV1/FVC at inclusion, per 1% increase	0.39 [-0.13 ; 0.92]	0.136	0.36 [-0.12 ; 0.84]	0.135		
Change in FEV1/FVC, per 1% increase	-0.80 [-1.57 ; -0.03]	0.031	-0.63 [-1.32 ; 0.06]	0.074		
Cumulative dose of OCS, per 1-g per year increase	-0.12 [-1.93 ; 1.68]	0.893	0.52 [-1.14 ; 2.18]	0.536		
Change in cumulative dose of OCS, per 1-g per year increase	6.9 [0.15 ; 13.66]	0.045	3.05 [-3.83 ; 9.92]	0.38		
Switch of biologic therapy at inclusion	9.27 [-2.62 ; 21.17]	0.125	9.23 [-1.87 ; 20.33]	0.102	-8.12 [-21.63 ; 5.39]	0.23
Biologic therapy		0.47		0.359		0.059
Dupilumab (reference)	-		-		-	
Benralizumab	-0.12 [-16.56 ; 16.33]		3.35 [-10.97 ; 17.67]		2.45 [-12.22 ; 17.13]	
Omalizumab	-1.1 [-16.82 ; 14.62]		0.03 [-14.61 ; 14.67]		-14.48 [-28.54 ; -0.42]	
Mepolizumab	1.55 [-17.69 ; 20.79]		13.53 [-5.66 ; 32.71]		-0.55 [-20.46 ; 19.36]	
Tezepelumab	17.66 [-2.42 ; 37.74]		11.96 [-5.53 ; 29.45]		12.69 [-15.54 ; 40.91]	
Associated disorders						
Nijmegen score at inclusion, per 1-point increase	-0.28 [-1.01 ; 0.46]	0.453	0.52 [-0.16 ; 1.2]	0.134	0.68 [-0.39 ; 1.75]	0.205
Change in Nijmegen score, per 1-point increase	1.68 [0.97 ; 2.39]	<0.001	1.17 [0.44 ; 1.89]	0.002	0.75 [-0.4 ; 1.91]	0.193
SNOT-22 score at inclusion, per 1-point increase	-0.37 [-0.64 ; -0.09]	0.011	-0.03 [-0.34 ; 0.29]	0.862	-0.3 [-0.73 ; 0.13]	0.161
Change in SNOT-22 score, per 1-point increase	0.59 [0.31 ; 0.87]	<0.001	0.35 [0.06 ; 0.65]	0.02	-0.25 [-0.68 ; 0.17]	0.229
STAI-Y2 score at inclusion, per 1-point increase	-0.25 [-0.76 ; 0.26]	0.327	0.05 [-0.41 ; 0.51]	0.829	-0.43 [-1.17 ; 0.31]	0.246
Change in STAI-Y2 score, per 1-point increase	0.77 [0.1 ; 1.44]	0.024	0.47 [-0.22 ; 1.16]	0.177	-0.61 [-1.52 ; 0.3]	0.18
Work impairment						
WPAI:Asthma						
Absenteeism, per 1% increase	-0.29 [-0.71 ; 0.13]	0.176	0.26 [-0.15 ; 0.66]	0.21		
Evolution of absenteeism, per 1% increase	0.99 [0.5 ; 1.47]	<0.001	0.55 [0.06 ; 1.04]	0.028		
Presenteeism due to asthma at inclusion, per 1% increase	-0.56 [-0.75 ; -0.38]	<0.001	-0.61 [-0.81 ; -0.41]	<0.001	-0.89 [-1.21 ; -0.57]	<0.001
Work impairment at inclusion, per 1% increase	-0.51 [-0.69 ; -0.33]	<0.001	0.97 [-0.08 ; 2.02]	0.071		
Activity impairment at inclusion, per 1% increase	-0.29 [-0.48 ; -0.1]	0.004	0.18 [-0.1 ; 0.45]	0.20		

Evolution of activity impairment, per 1% increase	0.7 [0.56 ; 0.83]	<0.001	0.58 [0.43 ; 0.74]	<0.001
---	-------------------	--------	--------------------	--------

95%CI: 95% confidence interval; BMI: body mass index; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; OCS: oral corticosteroids

Coefficients [95% CI] were expressed in percentage of evolution of presenteeism.

* Adjustement with age, gender, educational level, time from diagnosis of severe asthma to inclusion, introduction or switch of biologic at inclusion, biologics, presenteeism at inclusion and time between inclusion and follow-up.

** n=54, Multiple R-squared=0.81

Supplemental Table 2. Correlations between scores

Variable 1	Variable 2	rho [95%CI]	p value
Evolution of presenteeism	Presenteeism at inclusion	-0.53 [-0.67 ; -0.37]	<0.001
Evolution of presenteeism	Change in ACQ-6 score	0.64 [0.5 ; 0.75]	<0.001
Evolution of presenteeism	ACQ-6 score at inclusion	-0.31 [-0.49 ; -0.11]	0.003
Evolution of presenteeism	Change in mMRC score	0.36 [0.16 ; 0.54]	<0.001
Evolution of presenteeism	mMRC score at inclusion	-0.17 [-0.37 ; 0.05]	0.125
Evolution of presenteeism	Change in SNOT-22 score	0.44 [0.23 ; 0.6]	<0.001
Evolution of presenteeism	SNOT-22 score at inclusion	-0.28 [-0.47 ; -0.07]	0.011
Evolution of presenteeism	Change in Nijmegen score	0.48 [0.28 ; 0.63]	<0.001
Evolution of presenteeism	Nijmegen score at inclusion	-0.08 [-0.29 ; 0.13]	0.453
Evolution of presenteeism	Change in AQLQ score	-0.54 [-0.69 ; -0.36]	<0.001
Evolution of presenteeism	AQLQ score at inclusion	0.2 [-0.03 ; 0.4]	0.084
Evolution of presenteeism	Change in STAI-Y2 score	0.25 [0.03 ; 0.44]	0.024
Evolution of presenteeism	STAI-Y2 score at inclusion	-0.11 [-0.31 ; 0.11]	0.327
Presenteeism at inclusion	Change in ACQ-6 score	-0.28 [-0.46 ; -0.07]	0.009
Presenteeism at inclusion	ACQ-6 score at inclusion	0.65 [0.51 ; 0.75]	<0.001
Presenteeism at inclusion	Change in mMRC score	-0.22 [-0.42 ; 0]	0.054
Presenteeism at inclusion	mMRC score at inclusion	0.41 [0.21 ; 0.57]	<0.001
Presenteeism at inclusion	Change in SNOT-22 score	-0.22 [-0.43 ; 0]	0.053
Presenteeism at inclusion	SNOT-22 score at inclusion	0.44 [0.24 ; 0.6]	<0.001
Presenteeism at inclusion	Change in Nijmegen score	-0.1 [-0.32 ; 0.13]	0.395
Presenteeism at inclusion	Nijmegen score at inclusion	0.36 [0.16 ; 0.53]	<0.001
Presenteeism at inclusion	Change in AQLQ score	0.19 [-0.04 ; 0.4]	0.102
Presenteeism at inclusion	AQLQ score at inclusion	-0.59 [-0.72 ; -0.42]	<0.001
Presenteeism at inclusion	Change in STAI-Y2 score	-0.2 [-0.4 ; 0.02]	0.068
Presenteeism at inclusion	STAI-Y2 score at inclusion	0.22 [0.01 ; 0.41]	0.045
Change in ACQ-6 score	ACQ-6 score at inclusion	-0.54 [-0.67 ; -0.37]	<0.001
Change in ACQ-6 score	Change in mMRC score	0.54 [0.36 ; 0.69]	<0.001
Change in ACQ-6 score	mMRC score at inclusion	-0.22 [-0.41 ; 0]	0.052
Change in ACQ-6 score	Change in SNOT-22 score	0.51 [0.32 ; 0.66]	<0.001
Change in ACQ-6 score	SNOT-22 score at inclusion	-0.17 [-0.37 ; 0.05]	0.138
Change in ACQ-6 score	Change in Nijmegen score	0.69 [0.55 ; 0.8]	<0.001
Change in ACQ-6 score	Nijmegen score at inclusion	-0.06 [-0.27 ; 0.16]	0.623
Change in ACQ-6 score	Change in AQLQ score	-0.83 [-0.89 ; -0.74]	<0.001
Change in ACQ-6 score	AQLQ score at inclusion	0.36 [0.14 ; 0.54]	0.002
Change in ACQ-6 score	Change in STAI-Y2 score	0.3 [0.09 ; 0.49]	0.007
Change in ACQ-6 score	STAI-Y2 score at inclusion	-0.07 [-0.28 ; 0.15]	0.545
ACQ-6 score at inclusion	Change in mMRC score	-0.35 [-0.53 ; -0.14]	0.002
ACQ-6 score at inclusion	mMRC score at inclusion	0.51 [0.34 ; 0.66]	<0.001
ACQ-6 score at inclusion	Change in SNOT-22 score	-0.32 [-0.51 ; -0.1]	0.005
ACQ-6 score at inclusion	SNOT-22 score at inclusion	0.47 [0.28 ; 0.62]	<0.001
ACQ-6 score at inclusion	Change in Nijmegen score	-0.28 [-0.48 ; -0.06]	0.014
ACQ-6 score at inclusion	Nijmegen score at inclusion	0.48 [0.3 ; 0.63]	<0.001
ACQ-6 score at inclusion	Change in AQLQ score	0.38 [0.17 ; 0.56]	<0.001
ACQ-6 score at inclusion	AQLQ score at inclusion	-0.76 [-0.84 ; -0.65]	<0.001
ACQ-6 score at inclusion	Change in STAI-Y2 score	-0.15 [-0.36 ; 0.07]	0.185
ACQ-6 score at inclusion	STAI-Y2 score at inclusion	0.19 [-0.02 ; 0.39]	0.078

Change in mMRC score	mMRC score at inclusion	-0.59 [-0.72 ; -0.43]	<0.001
Change in mMRC score	Change in SNOT-22 score	0.29 [0.05 ; 0.5]	0.019
Change in mMRC score	SNOT-22 score at inclusion	-0.18 [-0.4 ; 0.05]	0.131
Change in mMRC score	Change in Nijmegen score	0.39 [0.16 ; 0.58]	0.001
Change in mMRC score	Nijmegen score at inclusion	-0.1 [-0.33 ; 0.13]	0.388
Change in mMRC score	Change in AQLQ score	-0.51 [-0.67 ; -0.3]	<0.001
Change in mMRC score	AQLQ score at inclusion	0.35 [0.13 ; 0.54]	0.003
Change in mMRC score	Change in STAI-Y2 score	-0.01 [-0.25 ; 0.22]	0.911
Change in mMRC score	STAI-Y2 score at inclusion	0.11 [-0.13 ; 0.33]	0.374
mMRC score at inclusion	Change in SNOT-22 score	-0.03 [-0.27 ; 0.21]	0.806
mMRC score at inclusion	SNOT-22 score at inclusion	0.21 [-0.02 ; 0.41]	0.076
mMRC score at inclusion	Change in Nijmegen score	-0.01 [-0.25 ; 0.22]	0.911
mMRC score at inclusion	Nijmegen score at inclusion	0.34 [0.13 ; 0.52]	0.002
mMRC score at inclusion	Change in AQLQ score	0.15 [-0.09 ; 0.37]	0.216
mMRC score at inclusion	AQLQ score at inclusion	-0.58 [-0.71 ; -0.4]	<0.001
mMRC score at inclusion	Change in STAI-Y2 score	0.1 [-0.12 ; 0.32]	0.376
mMRC score at inclusion	STAI-Y2 score at inclusion	0.03 [-0.19 ; 0.25]	0.765
Change in SNOT-22 score	SNOT-22 score at inclusion	-0.57 [-0.71 ; -0.4]	<0.001
Change in SNOT-22 score	Change in Nijmegen score	0.58 [0.38 ; 0.72]	<0.001
Change in SNOT-22 score	Nijmegen score at inclusion	-0.13 [-0.35 ; 0.11]	0.297
Change in SNOT-22 score	Change in AQLQ score	-0.53 [-0.69 ; -0.32]	<0.001
Change in SNOT-22 score	AQLQ score at inclusion	0.28 [0.04 ; 0.5]	0.025
Change in SNOT-22 score	Change in STAI-Y2 score	0.11 [-0.13 ; 0.34]	0.377
Change in SNOT-22 score	STAI-Y2 score at inclusion	-0.14 [-0.37 ; 0.09]	0.235
SNOT-22 score at inclusion	Change in Nijmegen score	-0.23 [-0.44 ; 0]	0.053
SNOT-22 score at inclusion	Nijmegen score at inclusion	0.44 [0.24 ; 0.61]	<0.001
SNOT-22 score at inclusion	Change in AQLQ score	0.22 [-0.02 ; 0.44]	0.075
SNOT-22 score at inclusion	AQLQ score at inclusion	-0.51 [-0.66 ; -0.31]	<0.001
SNOT-22 score at inclusion	Change in STAI-Y2 score	0.06 [-0.17 ; 0.28]	0.637
SNOT-22 score at inclusion	STAI-Y2 score at inclusion	0.3 [0.09 ; 0.49]	0.007
Change in Nijmegen score	Nijmegen score at inclusion	-0.25 [-0.45 ; -0.03]	0.029
Change in Nijmegen score	Change in AQLQ score	-0.71 [-0.81 ; -0.56]	<0.001
Change in Nijmegen score	AQLQ score at inclusion	0.24 [0 ; 0.46]	0.049
Change in Nijmegen score	Change in STAI-Y2 score	0.3 [0.07 ; 0.5]	0.013
Change in Nijmegen score	STAI-Y2 score at inclusion	-0.09 [-0.32 ; 0.14]	0.441
Nijmegen score at inclusion	Change in AQLQ score	0.05 [-0.19 ; 0.28]	0.709
Nijmegen score at inclusion	AQLQ score at inclusion	-0.58 [-0.71 ; -0.4]	<0.001
Nijmegen score at inclusion	Change in STAI-Y2 score	-0.07 [-0.29 ; 0.15]	0.528
Nijmegen score at inclusion	STAI-Y2 score at inclusion	0.5 [0.32 ; 0.65]	<0.001
Change in AQLQ score	AQLQ score at inclusion	-0.4 [-0.58 ; -0.19]	<0.001
Change in AQLQ score	Change in STAI-Y2 score	-0.24 [-0.45 ; 0]	0.048
Change in AQLQ score	STAI-Y2 score at inclusion	0.05 [-0.19 ; 0.28]	0.676
AQLQ score at inclusion	Change in STAI-Y2 score	0.12 [-0.11 ; 0.34]	0.316
AQLQ score at inclusion	STAI-Y2 score at inclusion	-0.2 [-0.41 ; 0.03]	0.088
Change in STAI-Y2 score	STAI-Y2 score at inclusion	-0.5 [-0.64 ; -0.31]	<0.001

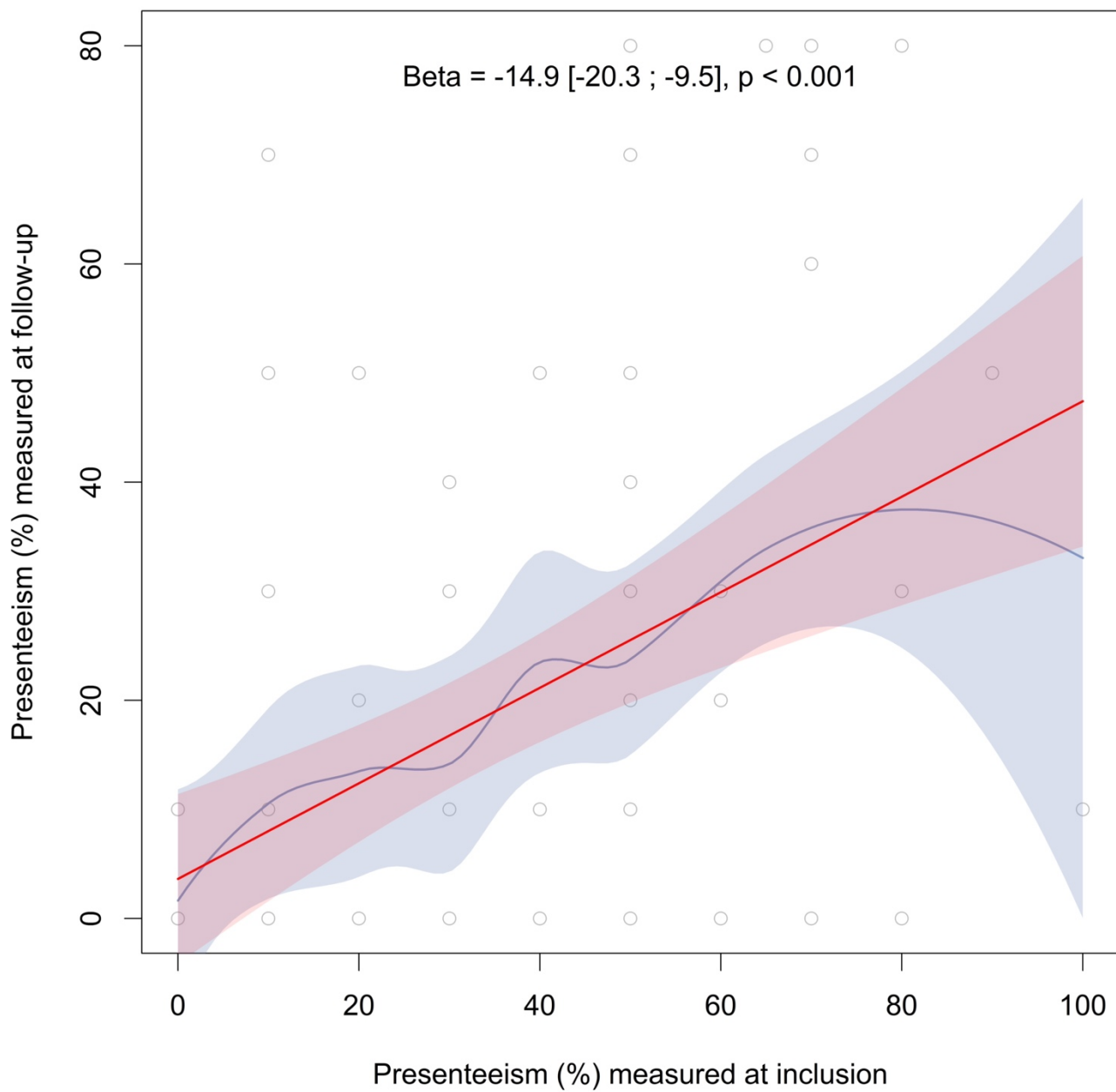


Figure 1: Graphical representation of presenteeism at inclusion and follow-up. The red line corresponds to the regression line (with 95% confidence interval) and the blue curve to the polynomial regression line (with 95% confidence interval).

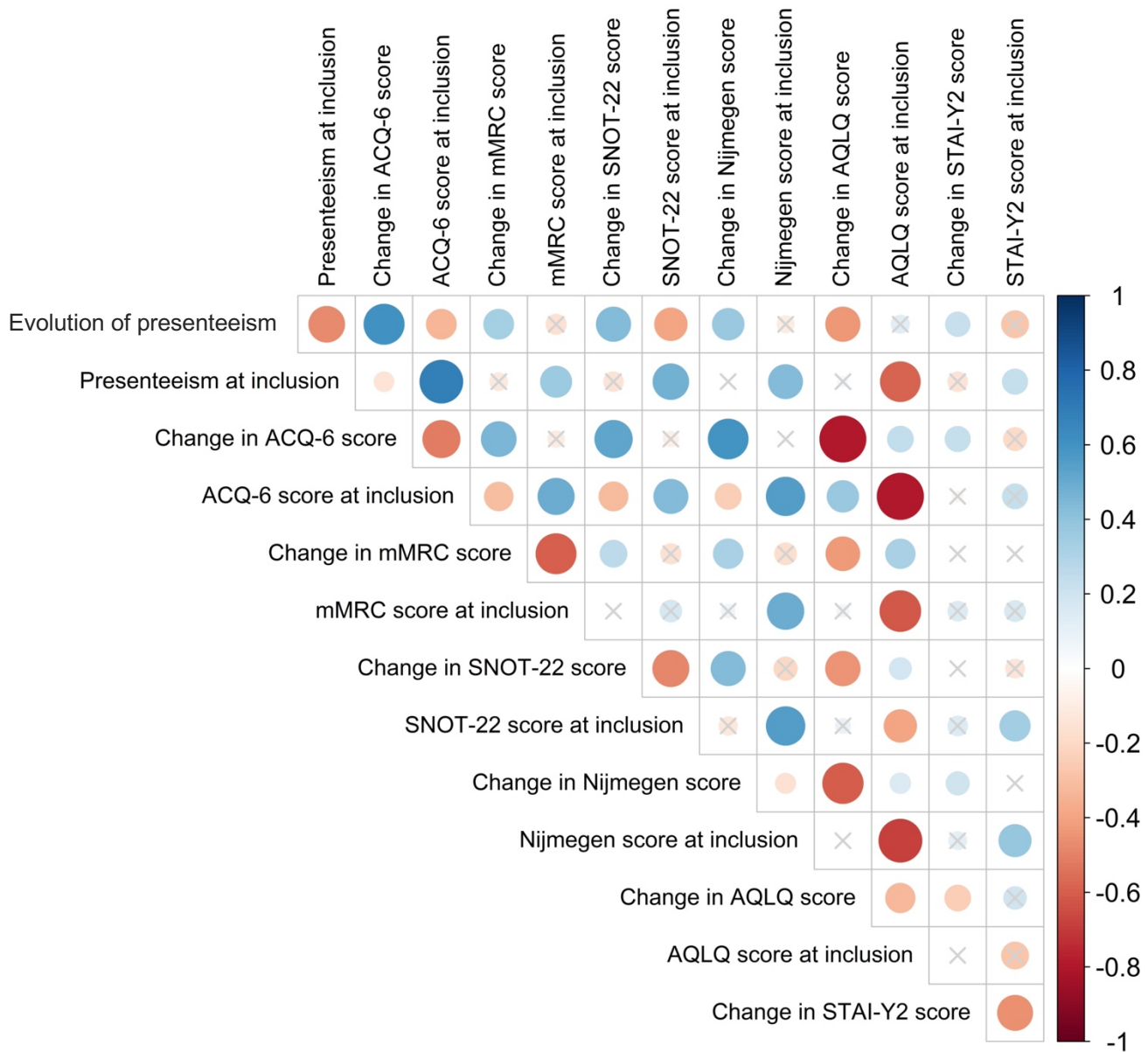


Figure 2: Correlogram representing correlations between the quantitative variables of interest.

Conclusion générale

Notre étude a montré une diminution du présentéisme chez des patients asthmatiques sévères après traitement par biothérapie. Même si l'étude est limitée par l'absence de groupe contrôle, l'importance de l'effet et l'évolution homogène de tous les paramètres de l'asthme rendent confiants dans les résultats. La variable la plus fortement associée au présentéisme que ce soit à l'état de base ou au cours de l'évolution sous biothérapie est le contrôle de l'asthme. Ces résultats apportent des informations médico-économiques complémentaires concernant les biothérapies dont le tarif élevé doit être mis en regard de la réduction de l'impact économique de l'asthme.

AUTEURE : Nom : SUBOCZ

Prénom : Justine

Date de soutenance : 11 octobre 2024

Titre de la thèse : Évolution et facteurs associés au présentéisme dans l'asthme sévère après traitement par biothérapie : la cohorte PRESATHMA

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Doctorat de Médecine

DES + FST/option : Pneumologie + FST Maladies allergiques

Mots-clés : absentéisme, fardeau de l'asthme, contrôle de l'asthme, coûts liés à l'asthme, impact au travail, questionnaire WPAI

Résumé :

Contexte : L'asthme touche principalement les patients en âge de travailler et peut avoir un impact défavorable sur l'activité professionnelle. Dans l'asthme sévère, peu d'études ont évalué l'effet des biothérapies sur la productivité au travail. **Objectif :** Étudier l'évolution et les facteurs associés au présentéisme dans l'asthme sévère après traitement par biothérapie.

Méthode : Nous avons mené une étude de cohorte nationale, multicentrique, non contrôlée. Les patients avec un asthme sévère éligibles à une biothérapie et ayant une activité professionnelle ont été inclus. La biothérapie a été débutée à l'inclusion. Les patients étaient évalués à l'inclusion et à six mois. Les critères de jugement ont été évalués à l'aide du questionnaire Work Productivity and Activity Impairment (WPAI). Le critère de jugement principal est le pourcentage de présentéisme. Les critères de jugement secondaires sont les pourcentages d'absentéisme et de perte de productivité au travail.

Résultats : 122 patients ont été inclus (59.8% de femmes, âge moyen ($\pm$ SD) 45.7 $\pm$ 11.7 ans). Le présentéisme (médiane [IQR]) à l'inclusion était de 30 [40]%. Après traitement par biothérapie, nous avons observé une diminution significative du présentéisme moyen (-14.9 (27.4)%, $p < 0.001$) et de la perte de productivité au travail (-15.4 (28.8)%, $p < 0.001$), mais pas de différence pour l'absentéisme (-1.83 (21.69)%, $p = 0.406$). Sous traitement, nous avons constaté une amélioration du contrôle de l'asthme, de la dyspnée, de la fonction respiratoire et une réduction du nombre d'exacerbations sévères et de la dose cumulée de corticoïdes oraux. Dans le modèle de régression logistique multivariée, nous avons trouvé une association entre le niveau de présentéisme, le non-contrôle de l'asthme (ACQ-6 ≥ 1.5) (OR = 18.9 [2.7 ; 403]) et les symptômes d'hyperventilation (Nijmegen > 17) (OR = 4.6 [1.3 ; 19.8]). Dans le modèle de régression linéaire multivariée, nous avons trouvé une association entre l'évolution du présentéisme et le présentéisme à l'inclusion (Beta = -0.89 [-1.21 ; -0.57], pour une augmentation de 1 point), le score ACQ-6 à l'inclusion (Beta = 15.9 [8.6 ; 23.2], pour une augmentation de 1 point) et l'évolution du score ACQ-6 (Beta = 17.1 [9.9 ; 24.2], pour une augmentation de 1 point).

Conclusion : Nos résultats suggèrent, sous réserve de l'absence de groupe contrôle, que le recours aux biothérapies pourrait améliorer le présentéisme et la productivité au travail. L'évolution du présentéisme est notamment corrélée au contrôle de l'asthme.

Composition du Jury :

Présidente et Directrice de thèse : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Nicolas JUST, Madame la Docteure Stéphanie FRY

Co-Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thomas STOUP