

Asthme et environnement professionnel

Work-related asthma

N. Le Moual*, V. Siroux**

L'asthme représente un problème majeur de santé publique, avec près de 300 millions de personnes qui en souffrent dans le monde (1). Dans les pays industrialisés, l'asthme est responsable chaque année de 1500 décès évitables et d'environ 20 millions de jours d'arrêt de travail (2). C'est une maladie hétérogène, et l'asthme de l'enfant se distingue de celui débutant plus tardivement à l'âge adulte, ce dernier étant souvent plus sévère et moins allergique (3). L'asthme est une maladie inflammatoire complexe qui résulte d'interrelations entre des facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux (4). Parmi les facteurs environnementaux, l'exposition professionnelle a été identifiée comme un important facteur de risque spécifique de l'asthme de l'adulte (4). B. Ramazzini, père de la médecine du travail, soulignait déjà en 1700, dans son traité sur les maladies au travail (*De morbis artificum diatriba*), l'importance pour les médecins de connaître les métiers de leurs patients (4). L'asthme est actuellement la première maladie respiratoire professionnelle, et la proportion d'asthme de l'adulte attribuable aux expositions professionnelles se situe autour de 15 % (4). Cet article vise à faire le point sur les connaissances actuelles sur l'asthme professionnel, tant sur le plan épidémiologique que sur celui des mécanismes physiopathologiques. Un intérêt particulier est porté au rôle de l'exposition aux produits de nettoyage ou de désinfection dans l'asthme, considérée comme un facteur de risque émergent depuis la dernière décennie.

contrairement à la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui survient après une exposition de longue durée aux poussières, gaz et vapeurs chimiques en général, le temps de latence peut être très court, et toutes les poussières ou tous les produits chimiques ne sont pas des asthmogènes (substances susceptibles d'induire un asthme). Il est donc important d'identifier les expositions spécifiques en cause et les mécanismes physiopathologiques impliqués. De nouveaux asthmogènes, qui peuvent être présents sous forme de poussières, gaz ou vapeurs chimiques et être de différentes natures (protéines, enzymes, substances chimiques, etc.), sont identifiés tous les ans : la liste des asthmogènes connus est passée de 150 agents identifiés à la fin des années 1990 à environ 400 actuellement (4, 5). La prévalence de l'asthme professionnel est en augmentation ces dernières années, alors que celle d'autres pathologies respiratoires professionnelles, comme la pneumoconiose, est en baisse dans les pays industrialisés (6). Cette augmentation pourrait être causée en partie par l'introduction de nouveaux asthmogènes dans l'environnement comme les produits de nettoyage ou de désinfection (6, 7).

Évaluer l'impact en santé publique de l'asthme professionnel nécessite de mener des études épidémiologiques en population générale. L'asthme professionnel est difficile à définir en population générale, et il est souvent fait référence à l'asthme lié au travail, qui comprend aussi l'asthme aggravé par l'exposition professionnelle (8). L'évaluation des associations entre les expositions professionnelles et l'asthme pourrait être sous-estimée, notamment à cause du biais du travailleur sain, un phénomène de sélection au travail lié au fait que les travailleurs avec des symptômes respiratoires quittent plus souvent leur emploi ou leur poste de travail que ceux en bonne santé (9). Ce phénomène de sélection peut intervenir à l'embauche et tout au long de l'activité professionnelle et est moins important en population générale que dans les cohortes professionnelles (10).

Asthme professionnel

Définition et données épidémiologiques

L'asthme professionnel est généralement défini comme un asthme causé par l'exposition à des substances présentes dans l'environnement professionnel (5). Dans l'asthme professionnel,

* Inserm, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Épidémiologie respiratoire et environnementale, Villejuif; université Paris-Sud, UMRS 1018, Villejuif.

** Inserm U823, institut Albert-Bonniot, équipe d'épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et à la santé respiratoire, Grenoble; université de Grenoble Alpes; CHU de Grenoble.

Points forts⁺

- » L'asthme est actuellement la première maladie respiratoire professionnelle, et la proportion d'asthme de l'adulte attribuable aux expositions professionnelles se situe autour de 15 %.
- » Il est important d'identifier les métiers et les facteurs professionnels potentiellement à risque, notamment chez les patients ayant un asthme sévère ou mal contrôlé de l'adulte.
- » L'exposition aux produits de nettoyage et de désinfection, en particulier chez les personnels hospitaliers, est un important facteur de risque de l'asthme de l'adulte.
- » L'asthme au travail est une pathologie évitable : une éviction précoce et totale des facteurs en cause est préconisée afin de limiter la pérennisation de la maladie.

L'évaluation des expositions professionnelles en population générale est difficile et pourrait être sujette à des biais de classement de l'exposition (4). Des travaux méthodologiques sur ces aspects ont été menés pour minimiser l'effet de ces biais, qui ont pour conséquence de sous-estimer les risques liés aux expositions professionnelles. Différentes méthodes peuvent être appliquées en population générale pour évaluer l'exposition, comme détaillé par O. Dumas et al. (11) :

- la déclaration des sujets, très utilisée, mais potentiellement source de biais d'estimation ou de mémoire ;
- la méthode des experts, longtemps considérée dans la littérature comme la plus performante ;
- l'intitulé des métiers, moins sujet à des biais, mais considéré comme peu informatif ;
- des matrices emplois-expositions développées pour estimer par métier, notamment, l'exposition aux asthmogènes (<https://asthmajem.vjf.inserm.fr>). Il a été montré récemment que les expositions professionnelles jouent un rôle délétère dans la sévérité ou le manque de contrôle de l'asthme (8, 11-13). Dans ces études, les phénotypes de sévérité ou de contrôle de l'asthme étaient définis en intégrant différentes dimensions et à partir de recommandations internationales (<http://www.ginasthma.org/>). L'absence de relation observée entre l'exposition et l'asthme léger ou peu contrôlé dans 3 études (8, 12, 13) pourrait être expliquée par l'hypothèse selon laquelle l'asthme professionnel deviendrait rapidement sévère ou non contrôlé à cause d'une exposition permanente. Chez des patients avec un asthme professionnel immunodépendant, la sévérité de l'asthme était significativement augmentée avec la durée des symptômes avant le diagnostic (14). Le taux de rémission observé pour l'asthme de l'adulte est faible, et si elle n'est pas effective dans les années qui suivent l'apparition de la maladie, celle-ci a tendance à devenir chronique (15). La majorité des travailleurs, même soustraits à l'exposition à l'asthmogène identifié, présente des symptômes persistants et une hyper-réactivité bronchique (5). En définitive, le pronostic de l'asthme professionnel serait amélioré par un arrêt rapide et complet de l'exposition à l'agent professionnel en cause (5). L'exposition professionnelle

est un facteur de risque évitable, et l'importance de la prévention a été soulignée dans de récentes revues de la littérature (5). S.M. Tarlo et C. Lemiere suggèrent que l'asthme professionnel est sous-estimé en pratique clinique (5), notamment à cause d'une sous-déclaration, mais aussi de la méconnaissance des facteurs de risque professionnels. La meilleure prévention pour l'asthme professionnel serait la soustraction des sujets à l'exposition, mais celle-ci pourrait entraîner des difficultés économiques, notamment dans les catégories socioprofessionnelles (CSP) les plus basses (5). La prévention des exacerbations d'asthme, une dimension importante du contrôle de l'asthme (1), est essentielle, car les exacerbations sévères provoquent un déclin accéléré de la fonction ventilatoire (16). De plus, un asthme non contrôlé est associé à une moins bonne qualité de vie (17). Ces travaux soulignent l'importance pour les cliniciens de faire un diagnostic précoce et d'évaluer les facteurs de risque professionnels, notamment chez les patients avec un asthme sévère ou mal contrôlé de l'adulte, pour pouvoir prendre des mesures préventives et limiter les risques de handicap ou d'arrêt de travail (18).

Mécanismes physiopathologiques

On distingue classiquement 2 types de mécanismes physiopathologiques dans l'asthme professionnel (figure, p. 218 [5]) : l'asthme immunodépendant avec une période de latence (période de temps entre le début de l'exposition et l'apparition des symptômes) et l'asthme non immunodépendant sans période de latence. L'asthme immunodépendant (induit par des sensibilisants) [tableau, p. 219], caractérisé par un temps de latence variant de quelques semaines à quelques années, est classé en 2 catégories : immunoglobuline E (IgE)-dépendant et non IgE-dépendant. L'asthme IgE-dépendant, principalement provoqué par l'exposition à des allergènes de haut poids moléculaire (farine, latex, acariens, etc.), est très proche de l'asthme allergique non lié au travail. L'asthme non IgE-dépendant, dont le mécanisme exact reste à clarifier, est principalement lié à l'exposition à des produits chimiques de petit poids moléculaire (tableau, p. 219). L'asthme non immunodépen-

Mots-clés

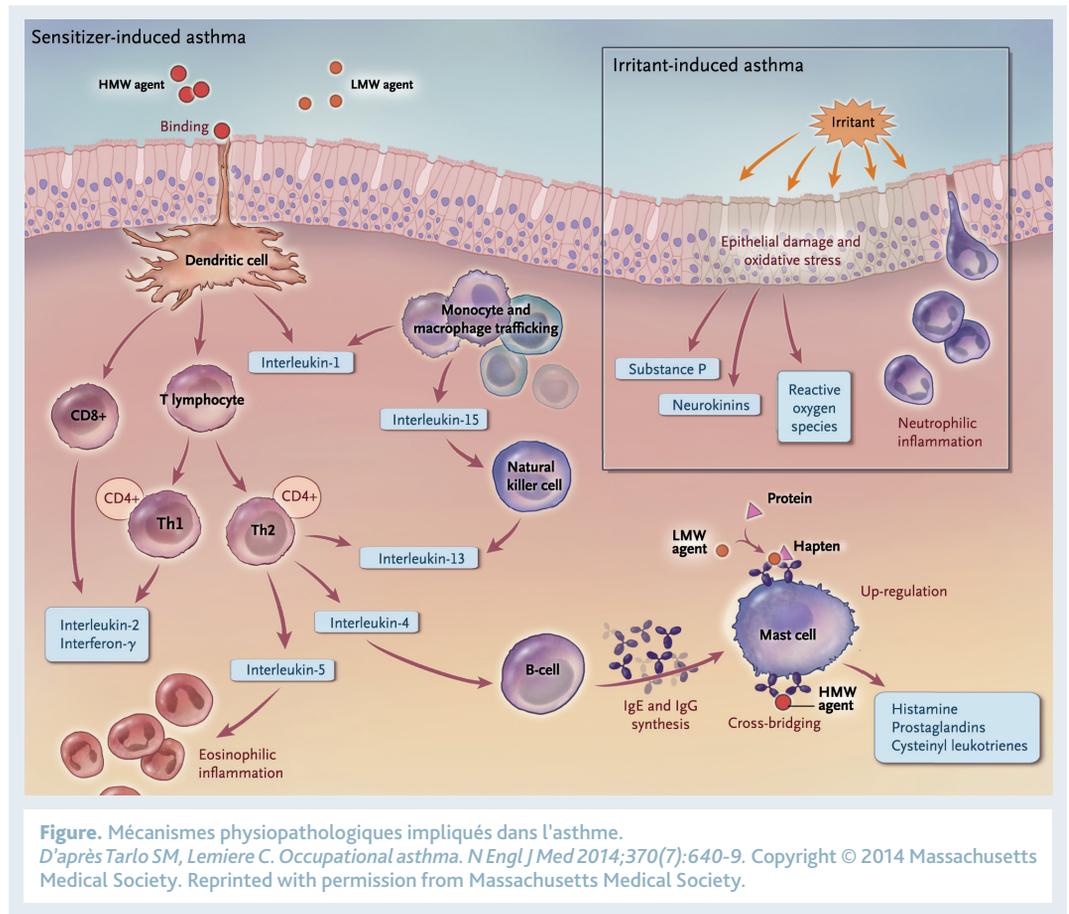
Asthme
Expositions professionnelles
Produits de nettoyage
Irritants

Highlights

- » *Work-related asthma is the most common occupational lung disease, and the risk of adult asthma attributable to occupation is evaluated around 15%.*
- » *Identification of jobs and occupational risk factors is important, especially in patients with severe or uncontrolled adult-onset asthma.*
- » *Exposure to cleaning products and disinfectants, especially among healthcare workers, is an important risk factor for adult-onset asthma.*
- » *Occupational exposure is a preventable risk factor: a quick and complete avoidance of the causal agents is necessary to avoid the chronicity of the disease.*

Keywords

Asthma
Occupational exposures
Cleaning agents
Irritants



Le mécanisme de l'asthme induit par une exposition massive à des irritants (accident d'inhalation), mais le mécanisme reste inconnu (figure). La prévalence de l'asthme induit par les irritants a rarement été estimée, mais représenterait environ 10 à 15 % des asthmes professionnels, avec une tendance à l'augmentation ces dernières années (19). L'asthme non allergique se caractériserait par une inflammation plus souvent neutrophilique qu'éosinophilique (5) [figure] et serait fréquent dans l'asthme persistant de l'adulte (4). Moins de 50 % des asthmes professionnels seraient attribuables à des mécanismes allergiques fondés sur l'atopie ou l'inflammation éosinophilique (20). Le mécanisme de l'asthme induit par des irritants est inconnu, mais pourrait être lié à un déséquilibre dans la balance oxydant/antioxydant (stress oxydant), comme suggéré pour l'exposition à l'eau de Javel (5). Des études récentes ont montré le rôle néfaste d'une exposition faible à modérée aux irritants dans l'asthme (21), même si cette hypothèse est toujours discutée (19, 22). L'étude de marqueurs biologiques est un bon moyen

pour comprendre les mécanismes physiopathologiques des déterminants environnementaux des pathologies. L'effet délétère des expositions professionnelles sur l'asthme pourrait être lié au caractère potentiellement oxydant et inflammatoire des nuisances à risque, les mécanismes pouvant être intriqués. Ainsi, le formaldéhyde, utilisé en milieu hospitalier, pourrait agir comme un irritant et induire un stress oxydant (5) lors d'une exposition à concentration élevée et comme un sensibilisant lors d'une exposition à faible concentration (23).

Exposition aux produits de nettoyage et de désinfection et asthme

Les produits de nettoyage ou de désinfection sont composés d'agents chimiques très réactifs (19). Leur potentiel rôle délétère dans plusieurs pathologies chez les adultes et les enfants (4, 11) a été surtout étudié dans la dernière décennie. Les personnels de soins et de ménage sont particulièrement exposés,

Tableau. Agents communs en cause dans l'asthme professionnel immunodépendant (d'après [5]).

Agents	Travailleurs à risque d'exposition à ces agents
Agents de haut poids moléculaire	
Allergènes d'origine animale	Agriculteurs, individus travaillant avec des animaux de laboratoire, vétérinaires
Plantes	Travailleurs de production sous serre, fermiers
Produits végétaux (ex. : latex)	Utilisateurs de gants en latex, fabricants de gants ou d'autres produits à base de latex
Céréales et graines	Agriculteurs, travailleurs de l'industrie céréalière, boulangers
Autres aliments (ex. : lait ou œufs en poudre)	Travailleurs de l'industrie alimentaire, cuisiniers
Champignons, moisissures	Employés de bureau, employés de laboratoire, boulangers
Enzymes	Employés de laboratoire, travailleurs du milieu pharmaceutique, boulangers
Insectes	Fermiers, travailleurs de production sous serre
Poissons et crustacés	Travailleurs en contact avec harengs ou crabes
Gommes naturelles	Imprimeurs, dont fabricants de tapis
Agents de petit poids moléculaire	
Diisocyanates (ex. : diisocyanate de toluène, diisocyanate d'hexaméthylène, diisocyanate de diphenylméthylène)	Fabricants de mousse de polyuréthane rigide ou flexible, installateurs de mousse d'isolation en polyuréthane, peintres au pistolet à peinture polyuréthane, travailleurs dans les fonderies avec des adhésifs ou des moules en uréthane
Anhydride d'acide (ex. : anhydride phtalique, anhydride maléique et anhydride trimellitique)	Fabricants de résines époxy pour l'industrie du plastique
Monomères acryliques	Travailleurs de l'industrie chimique, de la dentisterie, esthéticiens chargés de la pose d'ongles artificiels
Poussières de bois (ex. : provenant du bois de cèdre rouge ou des bois exotiques)*	Charpentiers, travailleurs de scieries, travailleurs en milieu forestier
Sels complexes de platine	Travailleurs des raffineries, bijoutiers
Autres sels métalliques (ex. : nickel-chrome)	Travailleurs en revêtements métalliques, soudeurs d'acier inoxydable
Biocides (ex. : glutaraldéhyde et chlorhexidine)	Personnel de soins
Résines phénol-formaldéhydes	Fabricants de produits à base de bois, travailleurs de fonderies
Persulfates et henné	Coiffeurs
Médicaments (ex. : antibiotiques)	Travailleurs dans l'industrie pharmaceutique, pharmaciens
Amines aliphatiques (ex. : éthylène-diamine et éthanol-amines)	Vernisseurs, soudeurs, peintres au pistolet, personnel de ménage

* Les poussières de bois peuvent contenir des agents de petit poids moléculaire tels que l'acide phtalique présent dans la poudre de bois de cèdre rouge, mais peuvent également favoriser la production d'anticorps IgE spécifiques aux composants de haut poids moléculaire (par exemple : bois d'abachi, d'olivier, de pin, de chengal, de cedrorana et de cabreuva).

tant en termes de fréquence que d'intensité de l'exposition (7, 11, 24). En milieu hospitalier, des substances potentiellement asthmogènes ont été utilisées pour remplacer des agents potentiellement cancérigènes comme le formaldéhyde (7). L'application de recommandations pour protéger les patients d'infections nosocomiales a impliqué l'augmentation des tâches de désinfection et de l'utilisation de désinfectants, notamment sous forme de sprays (4). L'exposition aux produits de nettoyage est courante dans le monde, tant dans le cadre professionnel qu'à domicile, et les femmes sont plus concernées que les hommes par ce type d'exposition (7, 11). Les produits de nettoyage et de désinfection contiennent de nombreux produits chimiques irritants (eau de Javel, ammoniac) ou sensibilisants (parfums) qui peuvent

causer un asthme par des mécanismes mal connus. Mélanger des produits comme l'eau de Javel et l'ammoniac ou des acides peut provoquer un accident d'inhalation (25). Certaines études, en population générale ou au travail, ont montré que des produits spécifiques comme l'eau de Javel, l'ammoniac, les détartrants, les produits sous forme de sprays, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde, les composés d'ammonium quaternaire, les chloramines et l'oxyde d'éthylène étaient associés à une augmentation de l'incidence de l'asthme ou de la prévalence des symptômes d'asthme (11, 24, 25). L'utilisation de produits sous forme de sprays, dont la vente a augmenté ces dernières années, a été classée comme étant à risque élevé d'inhalation (4). Les résultats récents ont permis d'établir le rôle délétère de l'exposition à des produits

de nettoyage dans l'asthme. L'exposition tant professionnelle que domestique à des produits de nettoyage est un facteur de risque d'asthme sévère ou mal contrôlé (8, 11, 13), notamment chez les infirmières travaillant au bloc opératoire, très exposées aux désinfectants (12). Ces résultats sont cohérents avec un effet des produits de nettoyage aussi bien dans l'apparition que dans l'aggravation de l'asthme. Si l'excès de risque observé chez les personnels de ménage est lié au métier, étant donné le nombre important de personnes travaillant dans ce domaine, l'activité de nettoyage pourrait devenir la première cause d'asthme professionnel (26). En 2012, des recommandations sur l'utilisation de ce type de produits ont été diffusées auprès des employeurs aux États-Unis par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH; www.cdc.gov/niosh/docs/2012-125/pdfs/2012-125.pdf) et l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA; www.osha.gov/Publications/OSHA3512.pdf). Un article récent propose de prendre un certain nombre de mesures de prévention en Europe (utilisation de produits moins nocifs, information des utilisateurs par les médias de l'effet nocif de ce type de produits, amélioration des intitulés sur les étiquettes des produits, etc.) [25]. Une étude suggère que les personnes exposées aux produits de nettoyage auraient un traitement non optimal pour l'asthme (13). Il pourrait s'agir du reflet d'une inégalité sociale des soins, les personnels de ménage appartenant généralement à des CSP plus défavorisées. Le délai d'établissement du diagnostic d'asthme semble plus long chez les sujets ayant un bas niveau d'études (27). Des études ont montré que

la proportion d'asthmatiques avec une prescription de corticoïdes inhalés ou recevant des anti-inflammatoires est plus faible dans les CSP basses (28). Cette inégalité sociale des soins pourrait être liée soit à une mauvaise prise en charge médicale (accès différentiel aux services de soins), soit à une prescription ou à un suivi différentiels du traitement, soit à une absence de demande de soins de la part des sujets. Des études évaluant les rôles tant de l'exposition professionnelle que du niveau socio-économique, au-delà du métier/niveau d'études, seraient nécessaires pour répondre à ces questions.

Conclusion

Ces travaux soulignent l'importance pour les cliniciens de connaître les métiers de leurs patients et d'évaluer les facteurs de risque professionnels, notamment dans l'asthme sévère ou mal contrôlé de l'adulte. L'exposition tant aux agents sensibilisants qu'aux irritants doit être évaluée, en particulier celle aux produits de nettoyage et de désinfection chez les personnels hospitaliers et les femmes, qui sont plus exposées que les hommes à ces produits à la fois dans le cadre professionnel et domestique. L'asthme au travail est une pathologie évitable : une éviction précoce et totale des facteurs en cause est préconisée afin de limiter la pérennisation de la maladie. Enfin, il est nécessaire de poursuivre les recherches sur l'asthme professionnel, compte tenu de la multiplicité et du renouvellement des agents en cause. ■

Remerciements.

Les auteurs remercient Oriane Dumas pour la relecture de l'article et Louise Noell pour la traduction et la mise en page du tableau.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):926-38.
2. Holgate ST, Arshad SH, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (London)* 2010;118(7):439-50.
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18(5):716-25.
4. Le Moual N, Jacquemin B, Varraso R, Dumas O, Kauffmann F, Nadif R. Environment and asthma in adults. *Presse Med* 2013;42(9 Pt 2):e317-33.
5. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014;370(7):640-9.
6. Gautrin D, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):551-9.
7. Donnay C, Denis MA, Magis R, Fevotte J, Massin N, Dumas O et al. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med* 2011;68(8):611-7.
8. Le Moual N, Carsin AE, Siroux V, Radon K, Norback D, Toren K et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2014;43(2):374-86.
9. Dumas O, Le Moual N, Siroux V, Heederik D, Garcia-Aymerich J, Varraso R et al. Work related asthma. A causal analysis controlling the healthy worker effect. *Occup Environ Med* 2013;70(9):603-10.
10. Le Moual N, Kauffmann F, Eisen EA, Kennedy SM. The healthy worker effect in asthma: work may cause asthma, but asthma may also influence work. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):4-10.
11. Dumas O, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et expositions aux produits de nettoyage. *Arch Mal Prof Environ* 2013;74:117-29.
12. Le Moual N, Varraso R, Zock JP, Henneberger P, Speizer FE et al. Are operating room nurses at higher risk of severe persistent asthma? The Nurses' Health Study. *J Occup Environ Med* 2013;55(8):973-7.
13. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM, on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Asthma severity and exposure to occupational asthmagens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):440-5.
14. Descatha A, Leproust H, Choudat D, Garnier R, Pairon JC, Ameille J. Factors associated with severity of occupational asthma with a latency period at diagnosis. *Allergy* 2007;62(7):795-801.
15. Burgess JA, Matheson MC, Gurrin LC, Byrnes GB, Adams KS, Wharton CL et al. Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. *Thorax* 2011;66(6):508-13.
16. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(3):368-78.



Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

SUITE P220

17. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Vignoud L, Gormand F, Just J et al. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respir Med* 2012;106(6):820-8.
18. Kim JL, Blanc PD, Villani S, Olivieri M, Urrutia I, van Sprundel M et al. Predictors of respiratory sickness absence: an international population-based study. *Am J Ind Med* 2013;56(5):541-9.
19. Labrecque M. Irritant-induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(2):140-4.
20. Douwes J, Brooks C, van Dalen C, Pearce N. Importance of allergy in asthma: an epidemiologic perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(5):434-44.
21. Dumas O, Laurent E, Bousquet J, Metspalu A, Milani L et al. Occupational irritants and asthma: an Estonian cross-sectional study of 34 000 adults. *Eur Respir J* 2014;44(3):647-56.
22. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014; 69(9):1141-53.
23. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(2):346-71.
24. Gonzalez M, Jégu J, Kopferschmitt MC, Donnay C, Hedelin G, Matzinger F et al. Asthma among workers in healthcare settings: role of disinfection with quaternary ammonium compounds. *Clin Exp Allergy* 2014;44(3):393-406.
25. Siracusa A, De Blay F, Folletti I, Moscato G, Olivieri M, Quirce S et al. Asthma and exposure to cleaning products—a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy* 2013;68(12):1532-45.
26. Burge S. Occupation and lung disease. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(5):369-71.
27. Tarlo SM, Liss GM. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):288-9.
28. Janson SL, Earnest G, Wong KP, Blanc PD. Predictors of asthma medication nonadherence. *Heart Lung* 2008;37(3):211-8.