

Protéinurie en pédiatrie : du dépistage au diagnostic et suivi de maladie rénale

Proteinuria in pediatrics: from screening to diagnosis and monitoring of kidney disease

Marc Fila

Floriane Hemery

Denis Morin

Pour le groupe de travail

SFBC, SFNDT, SNP

« Actualités

sur les protéinuries »

Service de néphrologie pédiatrique,
CHU Arnaud de Villeneuve – Université
de Montpellier, France
<m-fila@chu-montpellier.fr>

Résumé. La découverte fortuite d'une protéinurie est un motif fréquent de consultation en néphrologie pédiatrique. Bien qu'étant transitoire dans la majorité des cas, elle peut être également révélatrice d'une maladie rénale, raison pour laquelle toute protéinurie y compris modérée chez l'enfant ne doit pas être négligée. Par ailleurs, au même titre que chez l'adulte, la protéinurie est un marqueur essentiel dans le suivi de la maladie rénale chronique pédiatrique. Nous proposons de reprendre dans cette revue la physiopathologie de la protéinurie, les modalités de dépistage et la conduite à tenir devant une protéinurie en pédiatrie.

Mots clés : protéinurie, pédiatrie, maladie rénale

Abstract. The incidental finding of a proteinuria is a common cause of consultation in pediatric nephrology. Although it is transient in most cases, it may also be indicative of a kidney disease. For this reason, a moderate proteinuria in children should not be overlooked. Moreover, as well as in adults, proteinuria is an essential marker in the monitoring of chronic renal disease in pediatric patients. We propose to review the physiopathology of proteinuria, the screening modalities and how to deal with proteinuria in pediatric.

Key words: proteinuria, pediatric, renal disease

Article reçu le 23 décembre 2018,
accepté le 23 décembre 2018

Membres du groupe de travail mixte Société française de biologie clinique, Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation, Société de néphrologie pédiatrique : Jean-Philippe Bastard, Marie-Christine Beauvieux, Isabelle Benz-de Bretagne, Edith Bigot-Corbel, Anne Boutten, Marie-Christine Carlier, Elizabeth Caussé, Etienne Cavalier, Sophie Claeysens, Jean-Paul Cristol, Pierre Delanaye, Vincent Delatour, Soraya Fellahi, Marc Fila, Christophe Mariat, Nicolas Pallet, Franck Perrier, Laurence Piéroni, Elisabeth Plouvier, Christelle Roger, Sophie Séronie-Vivien

Physiopathologie

On distingue plusieurs types de protéinurie :

- la protéinurie de type glomérulaire consécutive soit à une altération de la barrière de filtration glomérulaire (atteinte

structurelle, perte de charge négative, dépôts d'anticorps, de complexes immuns) ; soit secondaire à une réduction néphronique entraînant une hyperfiltration. La présence d'une albuminurie significative est en faveur d'une origine glomérulaire ;

- la protéinurie de type tubulaire secondaire à un défaut de réabsorption des protéines de bas poids moléculaire, naturellement filtrées au niveau glomérulaire (protéines d'un poids moléculaire < 40 kD dont les principales sont *retinol binding protein*, $\beta 2$ -microglobuline, $\alpha 1$ -microglobuline). En situation physiologique, ces protéines sont réabsorbées dans le tubule proximal au moyen de vésicules d'endocytose ;

- la protéinurie de sécrétion : dans certaines situations pathologiques, une hypersécrétion tubulaire d'un type spécifique de protéines peut être observée (ex : protéinurie de Tamm-Horsfall dans les néphrites tubulo-interstitielles) ;

- les protéinuries dites d'*overflow* présentes dans des situations pathologiques entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de protéines de bas poids

Tirés à part : M. Fila

moléculaire dont la quantité filtrée dépasse les capacités de réabsorption tubulaire (exemple : myélome).

En situation physiologique, il persiste une protéinurie dont le seuil maximum estimé est de 100 mg/m²/jour ou de 20 mg/mmol de créatinine urinaire. Ce seuil est augmenté chez le nouveau-né à 300 mg/m²/j du fait d'une diminution de la réabsorption tubulaire secondaire à l'immaturité tubulaire présente à cet âge [1].

Valeurs normales de protéinurie en fonction de l'âge en pédiatrie

Peu de données sont disponibles pour les valeurs de référence de la protéinurie chez le nouveau-né à terme, en particulier si on prend en compte les méthodes de dosage de référence actuelles (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse avec dilution isotopique (LC-IDMS) [2-5]. Une étude récente portant sur 277 nouveau-nés à terme sans aucune pathologie rénale a permis de définir des limites supérieures de protéinurie/créatinine urinaire et d'albuminurie/créatinine urinaire (*tableau 1*) [6]. Une seconde étude portant sur plus de 1 400 enfants âgés de 7 à 18 ans a mis en évidence des variations par classes d'âge et de sexe avec une valeur pouvant être considérée comme pathologique uniquement en cas de protéinurie supérieure à 28 mg/mmol [7]. Les recommandations établies par la *National kidney foundation* en 2000 renaient une limite supérieure de protéinurie à 0,5 g/g de créatinine urinaire (56 mg/mmol) pour les enfants de 6 mois à 2 ans et 0,22 g/g au-delà de 2 ans [8].

Dépistage de la protéinurie en pédiatrie

La bandelette urinaire reste à ce jour un excellent examen de dépistage. Il s'agit d'une méthode colorimétrique semi-quantitative avec les correspondances de protéinurie suivantes : Négative : 0 ; Traces : entre 15 et 30 mg/dL ; 1+ : entre 30 et 100 mg/dL ; 2+ : entre 100 et 300 mg/dL ; 4+ : > 1 000 mg/dL. Bien que le *gold standard* reste le dosage de la protéinurie de 24 h, plusieurs études menées dans la population adulte comparant la bandelette urinaire avec un dosage de protéinurie ou d'albuminurie de 24 h ont mis en évidence une excellente valeur prédictive négative (> 99 %) de la bandelette urinaire, mais une valeur prédictive positive faible (entre 75 et 80 % pour un seuil de protéinurie de 300 mg/g) [9, 10]. En pédiatrie, le recueil des urines de 24 h reste une technique difficile à mettre en pratique avant l'acquisition de la propreté (nécessité de poches de recueil multiples, perte d'échantillon, fuite, douleur, contamination par les selles). L'analyse du rapport protéinurie/créatinine urinaire sur un échantillon d'urine prélevé sur la première miction du matin a montré d'excellents résultats [11, 12]. Il est important de rappeler que les bandelettes « classiques » utilisant la méthode colorimétrique au bleu de tétrabromophénol ne détectent que l'albuminurie. Les protéinuries tubulaires pures ne sont pas détectées par ce test. Seul le test à l'acide sulfosalicylique permet de détecter tout type de protéinurie. Ce test n'est cependant pas utilisé en routine. Il est intéressant de noter que de nos jours seuls 3 pays pratiquent un dépistage systématique de la protéinurie dans la population pédiatrique (Japon, Taïwan et Corée

Tableau 1. Limites supérieures de protéinurie/créatinine urinaire et albuminurie/créatinine urinaire en fonction de l'âge en pédiatrie.

Référence	Age	Limite supérieure Protéinurie/créatinine urinaire	Limite supérieure Albuminurie/créatinine urinaire
El Hamel <i>et al.</i> (2017) [6]	J0-J1	1 431 mg/g (162 mg/mmol)	746 mg/g (84 mg/mmol)
	J3-J4	1 205 mg/g (136 mg/mmol)	301 mg/g (34 mg/mmol)
Rogg <i>et al.</i> (2000) [8]	6 mois-2 ans	500 mg/g (56,5 mg/mmol)	
	> 2 ans	200 mg/g (22,6 mg/mmol)	30 mg/g (3,4 mg/mmol)
Slev <i>et al.</i> (2009) [7]	7-9 ans	280 mg/g (32 mg/mmol)	
	9-11 ans	290 mg/g (33 mg/mmol)	
	12-14 ans	290 mg/g (33 mg/mmol)	
	15-17 ans	280 mg/g (32 mg/mmol)	

du Sud). L'analyse des données issues de ces dépistages de masse a permis de retrouver une prévalence de protéinurie sur un prélèvement unique de l'ordre de 0,6 à 1 %. Ce taux n'est plus que de 0,1 à 0,35 % dans le cas de 2 analyses cumulées [13]. Il est à noter que la prévalence estimée de la protéinurie est plus faible dans les populations asiatiques que dans la population pédiatrique nord-américaine [8]. Ce screening systématique aurait permis de diminuer de moitié la prévalence d'insuffisance rénale terminale liée à une glomérulopathie [14]. Les États-Unis sont passés, pour leur part, d'un dépistage systématique avec 4 screenings pendant l'enfance à 2 dépistages par bandelette en 1995. Puis, depuis 2007, l'association américaine de pédiatrie recommande de ne plus pratiquer de dépistage systématique dans la population pédiatrique générale [15]. Seuls les patients pédiatriques à risque de développer une maladie rénale chronique restent concernés par un dépistage (diabète, obésité...).

Prise en charge d'une protéinurie asymptomatique en pédiatrie

La découverte fortuite d'une protéinurie lors d'un bilan « systématique » est un motif fréquent de consultation. Il est important de distinguer une protéinurie intermittente, une protéinurie orthostatique et une protéinurie permanente. Une protéinurie mise en évidence à la bandelette doit systématiquement faire l'objet d'une évaluation quantitative sur un échantillon d'urine recueilli le matin au réveil ou d'une protéinurie de 24 h. En cas de protéinurie symptomatique (association à des signes cliniques comme HTA, œdème, signe en faveur d'une vascularite...) des explorations complémentaires doivent être réalisées.

Protéinurie transitoire

Une faible protéinurie (> 10 mg/dL) peut être mise en évidence chez 5 à 10 % des patients d'une population pédiatrique. Sur un second contrôle, la protéinurie n'est positive que dans 1 à 2 % des cas. Seul 0,1 % de cette population a une protéinurie positive sur un troisième échantillon [16]. Une protéinurie transitoire est fréquente en cas de fièvre, effort prolongé, stress, hypovolémie ou convulsions [8, 16]. En cas de protéinurie transitoire en pédiatrie, un contrôle à 6 mois ou 1 an reste recommandé.

Protéinurie orthostatique

Elle est définie par la présence d'une protéinurie significative liée à l'orthostatisme, cette dernière s'amendant en décubitus. Classiquement, elle associe une valeur de protéinurie > 100 mg/m²/24h et une protéinurie de décubitus < 4 mg/m²/h [17]. La protéinurie orthostatique est retrouvée chez 5 à 18 % des adolescents [18]. Le sexe masculin et

Tableau 2. Principales étiologies des protéinuries de l'enfant.

Protéinurie transitoire
Fièvre, convulsion, déshydratation Effort prolongé, stress physique, hypothermie
Protéinurie orthostatique
Protéinurie glomérulaire
Hyperfiltration sur réduction néphronique Pathologie auto-immune - vascularite : purpura rhumatoïde, lupus... Glomérulopathies : syndrome néphrotique, néphropathies à IgA Glomérulonéphrites post infectieuses, glomérulonéphrites membrano-prolifératives, glomérulonéphrites extra-membraneuses Tumorales : lymphomes, tumeur solides Toxiques (mercure...)
Protéinurie tubulaire
Nécrose tubulaire aiguë : origine toxique, bas débit Néphrite tubulo-interstitielle : – origine médicamenteuse : anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicillines, céphalosporines, quinolones, allopurinol – origine inflammatoire : néphrite tubulo-interstitielle et uvéite, sarcoïdose rénale – pathologies d'origine génétique : cystinose, syndrome de Löwe, maladie de Wilson, galactosémie, fructosémie, Imerslund-Gräsbeck syndrome
Protéinurie mixte
Maladies rénales kystiques : néphronophtises Toxiques (plomb, cuivre, mercure) Pyélonéphrites

une morphologie longiligne sont des facteurs de risque. Il s'agit d'une protéinurie bénigne, la fonction rénale de ces patients étant conservée à long terme [19].

Protéinurie permanente

En cas de protéinurie permanente ou présente sur 2 échantillons consécutifs, un interrogatoire associé à un examen clinique méticuleux permet d'orienter le diagnostic (tableau 2) et de guider les examens complémentaires.

En l'absence de points d'appel, les examens suivants sont préconisés : analyse du sédiment urinaire avec une cytologie (hématurie, leucocyturie), typage de la protéinurie (glomérulaire, tubulaire), ionogramme sanguin, protidémie, albuminémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire, fractions C3 et C4 du complément, recherche d'anticorps anti-nucléaires et une imagerie incluant une échographie rénale.

En cas de normalité de ces examens et donc, d'une protéinurie isolée, cette dernière doit être monitorée à intervalles réguliers (3 à 6 mois).

Indications de la ponction biopsie rénale

Les indications à la réalisation d'une ponction biopsie rénale devant une protéinurie en pédiatrie diffèrent de l'adulte. Les critères suivants sont retenus :

- syndrome néphrotique défini par une protéinurie > 50 mg/kg/j associée à une hypoalbuminémie ET présence d'un des facteurs suivants : patient de moins de 1 an ou pubère, hypertension artérielle, insuffisance rénale, hématurie macroscopique, fractions C3, C4 du complément abaissées ;
- protéinurie associée à une insuffisance rénale ;
- protéinurie associée à une hématurie macroscopique persistante ou récidivante ;
- protéinurie et signes cliniques en faveur d'une vascularite.

L'intérêt de la biopsie rénale en cas de protéinurie isolée chez un patient asymptomatique reste débattu. Un seuil de protéinurie persistante sur plusieurs analyses de 500 mg/m²/j soit 0,8 g/g ou 90 mg/mmol est classiquement retenu. Une étude reprenant plus de 1 100 biopsies rénales avec une analyse détaillée des cas avec protéinurie asymptomatique retenait un seuil de protéinurie à 0,5 g/g permettant d'obtenir la meilleure spécificité et sensibilité pour la détection d'une maladie rénale [20].

Suivi de la protéinurie dans la maladie rénale chronique en pédiatrie

La protéinurie est reconnue comme un marqueur précoce de lésions rénales et comme un important facteur de risque d'aggravation dans le cadre de la maladie rénale chronique [21]. Sur le plan physiopathologique, il a été montré sur les modèles animaux que la protéinurie induit une inflammation tubulaire, une apoptose des cellules tubulaires et enfin favorise l'hypertrophie glomérulaire et la glomérulosclérose par l'induction de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. La protéinurie peut également induire l'activation de voies de signalisation pro-fibrotiques (TGFβ, NFκB, MAPK 38...) [22]. Les causes de maladies rénales chroniques diffèrent significativement entre la pédiatrie et les adultes. La majorité des causes de maladies rénales chroniques chez l'enfant sont secondaires à des anomalies des reins et du tractus urinaire (CAKUT) ou à des causes génétiques ; les glomérulopathies sont plus rares. La prévalence de la protéinurie chez les malades rénaux chroniques est bien moins importante que chez l'adulte (de 11 à 60 %) avec, cependant, une prévalence allant en augmentant avec le stade de la maladie [22]. Il a été également montré que l'intensité de la protéinurie est corrélée avec la vitesse de décroissance du débit de filtration glomérulaire [23] et ceci aussi bien dans les maladies rénales chroniques d'origine glomérulaire que dans les autres [24].

Jusque récemment, l'intérêt de l'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine permettant de diminuer la protéinurie, mais également de contrôler la pression artérielle et l'activation du système rénine angiotensine, n'était

pas clairement établi dans la population pédiatrique et, en particulier, dans les maladies rénales chroniques d'origine non glomérulaire [25-27]. Récemment, une étude portant sur 280 patients pédiatriques présentant une maladie rénale chronique et traités par enzyme de conversion a permis de mettre en évidence l'intérêt de diminuer la protéinurie dans la préservation du débit de filtration glomérulaire et ce indépendamment des autres facteurs de risque (HTA, étiologie de la maladie rénale, sexe...). La préservation de la fonction rénale est également corrélée au degré de réduction de la protéinurie [28]. Une seconde étude portant sur 850 patients pédiatriques américains de la cohorte CKiD a permis de mettre en évidence un rôle protecteur des inhibiteurs du système rénine angiotensine quant à l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, sans pour autant étudier le lien avec le degré de protéinurie [29].

Dans le cadre du suivi de transplantation rénale, la protéinurie est un excellent marqueur de risque de dysfonction du greffon. Des études menées sur une population de transplantés rénaux pédiatriques ont mis en évidence que la présence d'une protéinurie aussi bien tubulaire que glomérulaire à un an de greffe était corrélée avec une augmentation de survie de rejet, de néphropathie chronique d'allogreffe et un risque accru de perte de greffon à 5 ans [30, 31].

Conclusion

La protéinurie dans la population pédiatrique est relativement fréquente et est le plus souvent transitoire et bénigne. La protéinurie permanente dans la population pédiatrique est, quant à elle, fréquemment associée à une maladie rénale et nécessite des investigations complémentaires. La prise en charge thérapeutique de la protéinurie est liée à la pathologie rénale à l'origine de cette protéinurie. Celle-ci est un marqueur d'évolutivité de la maladie rénale chronique. Son intensité est inversement proportionnelle au déclin du débit de filtration glomérulaire et ce, indépendamment de l'origine de la maladie rénale chronique qu'elle soit glomérulaire ou non glomérulaire.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Hua MJ, Kun HY, Jie CS, Yun NZ, DeWQ NZ, Yang Z. Urinary microalbumin and retinol-binding protein assay for verifying children's nephron development and maturation. *Clin Chim Acta* 1997;264: 127-32.
2. Fell JM, Thakkar H, Newman DJ, Price CP. Albumin and low molecular weight proteins in the urine of newborn infants using a cotton wool ball collection method. *Acta Paediatr* 1997; 86: 518-22.

3. Lehrnbecher T, Greissinger S, Navid F, Pfuller H, Jeschke R. Albumin, IgG, retinol-binding protein, and alpha1-microglobulin excretion in childhood. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 290-2.
4. Coulthard MG, Hey EN, Al-Dahhan J, Haycock GB. Evaluating urinary flow and solute excretion from urinary creatinine in the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000 ; 82 : F257-8.
5. Matos V, Drukker A, Guignard JP. Spot urine samples for evaluating solute excretion in the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999 ; 80 : F240-2.
6. El Hamel C, Chianea T, Thon S, Lepichoux A, Yardin C, Guignonis V. Normal values of urine total protein- and albumin-to-creatinine ratios in term newborns. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 113-8.
7. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL. Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1707-10.
8. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children : recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000 ; 105 : 1242-9.
9. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 19-28.
10. Park JI, Baek H, Kim BR, Jung HH. Comparison of urine dipstick and albumin : creatinine ratio for chronic kidney disease screening : a population-based study. *PLoS One* 2017 ; 12 : 1-12.
11. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr* 1990 ; 116(2) : 243-7.
12. Houser M. Assessment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr* 1984 ; 104(6) : 845-8.
13. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int* 2005 ; 67 : S23-7.
14. Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Mckino H, *et al.* Kidney disease screening program in Japan : history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 1360-6.
15. Hogg J. Screening for CKD in children : a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 509-15.
16. Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in children : evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2017 ; 95 : 248-54.
17. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria : analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982 ; 101 : 661.
18. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, Kelly FM, Staples AO, Kaufman E, *et al.* Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1131-7.
19. Rytand DA, Spreiter S. Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria : forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 618-21.
20. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, *et al.* Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 3186-90.
21. Schaefer B, Wühl E. Progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr* 2012 ; 171 : 1579-88.
22. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 585-90.
23. Ardissino G, Testa S, Daccò V, Viganò S, Taioli E, Claris-Appiani A, *et al.* Ital Kid Project. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 172-7.
24. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M S, Peco-Antic A, Zurowska A, *et al.* Trial ESCAPE Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1639-50.
25. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, *et al.* CKiD Investigators. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 812-9.
26. Ardissino G, Viganò S, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Leoni A, *et al.* ItalKid Project. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy-report from the ItalKid Project database. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2525-30.
27. Fathallah-Shaykh SA. Proteinuria and progression of pediatric chronic kidney disease : lessons from recent clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 743-51.
28. Van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wühl E, Schaefer F, ESCAPE Trial Group. Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 2225-33.
29. Abraham AG, Betoko A, Fadrowski JJ, Pierce C, Furth SL, Warady BA, *et al.* Renin-angiotensin II-aldosterone system blockers and time to renal replacement therapy in children with CKD. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 643-9.
30. Seeman T, Dusek J, Vondrák K, Spatenka J, Feber J. Profiling proteinuria in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 2439-44.
31. Rosík T1, Chadimová M, Dušek J, Háček J, Šimánková N, Vondrák K, *et al.* Proteinuria 1 year after renal transplantation is associated with impaired graft survival in children. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 1853-60.