

## COMMUNICATION

### La plaque de Randall : à l'origine des calculs rénaux

MOTS-CLÉS : UROLITHIASE. REIN. CALCIUM. VITAMINE D. PLAQUE DE RANDALL

#### *Randall's plaque promotes kidney stones*

KEY-WORDS: UROLITHIASIS. KIDNEY. CALCIUM. VITAMIN D. RANDALL'S PLAQUE

Emmanuel LETAVERNIER \*,\*\*, Michel DAUDON \*

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*Alexander Randall, un urologue américain qui exerçait au début du XX<sup>e</sup> siècle, a identifié des plaques de phosphate de calcium présentes à la pointe des papilles rénales comme étant à l'origine des calculs rénaux. Ces plaques qui portent désormais son nom naissent dans l'interstitium des papilles rénales, se développent en rompant l'urothélium puis une fois au contact de l'urine permettent la nucléation hétérogène de cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) et la croissance de calculs oxalocalciques. Initialement identifiées sur des séries autopsiques, ces plaques ont suscité un intérêt au milieu du siècle dernier puis un relatif oubli jusqu'à ces deux dernières décennies. Les progrès de l'urologie et notamment le développement de l'urétéroscopie souple ont permis de visualiser les plaques sur les papilles et leur lien avec les calculs rénaux. D'autre part, l'analyse attentive des calculs oxalocalciques expulsés par les patients depuis une trentaine d'années révèle qu'un nombre croissant de calculs présente une ombilication papillaire avec des résidus de plaque, en particulier chez les jeunes adultes, suggérant que les plaques de Randall sont à l'origine d'un nombre croissant de calculs oxalocalciques chez des sujets de plus en plus jeunes.*

*La question de la responsabilité des plaques de Randall dans l'augmentation de l'incidence de la maladie lithiasique est posée. L'identification des mécanismes génétiques et environ-*

\* Service des Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris. Unité INSERM UMRS 1155, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI-Sorbonne Universités.

\*\* Lauréat du prix Nestlé Waters 2014.

*Tirés à part* : Professeur Emmanuel LETAVERNIER, Service des Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20 ;  
e-mail : emmanuel.letavernier@aphp.fr

*Article reçu le 29 janvier 2016, accepté le 15 février 2016*

*nementaux responsables de leur formation, le détail de leur composition et la mise en évidence de leur site initial de formation dans la papille sont des enjeux d'autant plus importants que ces plaques ont un impact clinique chez des millions de personnes dans le monde.*

## SUMMARY

*Dr Alexander Randall, an American urologist, described in 1936 a heterogeneous nucleation process at the tip of the renal papilla giving birth to calcium oxalate stones. Kidney stones were for the first time described to originate from calcium phosphate plaques growing in the interstitial tissue, breaking the urothelium and then promoting monohydrate calcium oxalate crystal aggregation at their contact. During the next decades, few studies were dedicated to these Randall's plaques identified at autopsy but the development of endoscopic procedures allowing plaque visualization renewed interest in Randall's plaque. Moreover dramatic increase in the proportion of calcium oxalate stones grown on papillary umbilications was observed in France during the past decades, especially in young adults. This suggests that Randall's plaques give rise to an increasing number of calcium oxalate stones in more and more younger subjects.*

*The impact of Randall's plaque in the increased incidence of kidney stones observed nowadays is unknown. Although some progress has been made during the past two decades, the topography of incipient Randall's plaques, their composition, their role in kidney stone epidemic, their specific affinity for some crystalline phases, and the genetic and environmental determinants leading to their formation are major challenges.*

De nos jours, les calculs oxalocalciques sont l'expression la plus fréquente de la maladie lithiasique rénale. Ils représentent plus de 70 % des calculs analysés, et l'oxalate de calcium est même le composé majoritaire de plus de 90 % des calculs dans certains pays [1, 2]. L'augmentation de la fréquence des calculs oxalocalciques explique l'augmentation globale de l'incidence de la maladie lithiasique aux USA, en Europe ou au Japon, qui affecte désormais plus de 10 % de la population [3-6]. La formation de calculs oxalocalciques est médiée par la sursaturation de l'urine en oxalate et en calcium, qui dépend du volume de diurèse (bas), de la calciurie et de l'oxalurie (augmentées), mais aussi des nombreux inhibiteurs de la minéralisation qui ne sont pas dosés en pratique clinique mais dont l'effet protecteur contre la lithogénèse est majeur. Dans la plupart des cas, des désordres diététiques sont à l'origine de la lithogénèse et en particulier de la sursaturation en oxalate de calcium : diurèse insuffisante, excès d'apports sodés et protéiques qui majorent la calciurie et excès d'apports en oxalates ou en protéines qui majorent l'oxalurie [7-9]. La nucléation de l'oxalate de calcium peut en outre être favorisée par des plaques de phosphate de calcium présentes à la pointe des papilles rénales au contact de l'urine, les plaques de Randall [10, 12]. Ces plaques permettent la nucléation hétérogène des cristaux d'oxalate de calcium monohydraté à la pointe des papilles rénales, puis la croissance du calcul se fait sur cet ancrage.

## **DESCRIPTION INITIALE PAR ALEXANDER RANDALL ET SES CONTEMPORAINS**

Alexander Randall, un urologue américain, a proposé une nouvelle théorie relative à l'origine et à la croissance des calculs rénaux [13, 14]. En se basant sur des autopsies réalisées entre 1935 et 1938, il a décrit à la pointe des papilles rénales des dépôts faits de phosphate de calcium et riches en carbonates. Ces lésions interstitielles peuvent rompre l'urothélium en s'étendant vers la pointe de la papille et ainsi se retrouver au contact de l'urine. Alexander Randall fut le premier à les identifier et à comprendre que des calculs oxalocalciques se développent sur cet ancrage. Il a ainsi pu observer de petits calculs oxalocalciques sur 2.8 % des paires de reins analysées (65/1154) et des plaques sur 19.6 % des reins [13, 14]. Il a également observé à la surface des calculs générés sur ces plaques l'empreinte de la papille, sous forme d'une ombilication qui contient souvent des résidus de plaque (Figure 1). Alexander Randall a distingué deux origines potentielles pour les calculs rénaux : les plaques interstitielles décrites ci-dessus qu'il a nommé « lésions papillaires de type 1 » ainsi que des bouchons tubulaires générés dans les tubes collecteurs nommés « lésions papillaires de type 2 ». Dans les deux cas, un noyau phosphocalcique est à l'origine de la nucléation hétérogène d'oxalate de calcium, soit à la pointe de la papille (type1), soit dans les cavités urinaires (type 2).

Au décours de ces premières descriptions, d'autres auteurs contemporains d'Alexander Randall ont réalisé des séries autopsiques dédiées à la recherche de ces calcifications. Ainsi, Rosenow a noté l'existence de plaques dans 22 % des 239 reins qu'il a pu examiner et Vermooten a observé des calcifications papillaires chez 17,2 % des reins de caucasiens décédés, présentes dans l'interstitium mais pas dans les lumières tubulaires [15-17]. Anderson a identifié des plaques a minima dans une majorité des 148 reins retirés chirurgicalement qu'il a pu analyser [18]. Il a émis l'hypothèse que les concentrations élevées en calcium à la pointe de la papille pourraient être à l'origine des dépôts phosphocalciques.

En dépit de ces travaux précurseurs, l'intérêt pour la plaque de Randall est retombé durant la seconde moitié du xx<sup>e</sup> siècle. Une des raisons est peut-être le décalage entre le pic d'incidence de la maladie lithiasique, qui affecte davantage les hommes entre la troisième et la cinquième décennie de leur existence et la description des plaques chez des sujets nettement plus âgés à partir d'autopsies. Toutefois, Cifuentes-Delatte et ses collaborateurs ont rapporté dans les années 1980 l'existence d'une ombilication typique sur 142 calculs analysés parmi une série de 500, témoignant de leur origine papillaire [19, 20]. Sur 87 calculs ombiliqués analysés en détail, 63 étaient porteurs de résidus de plaques. L'examen de ces plaques en microscopie électronique a pu révéler la présence de tissu rénal calcifié et notamment de tubules, démontrant ainsi l'origine papillaire de ces dépôts (Figure 2).

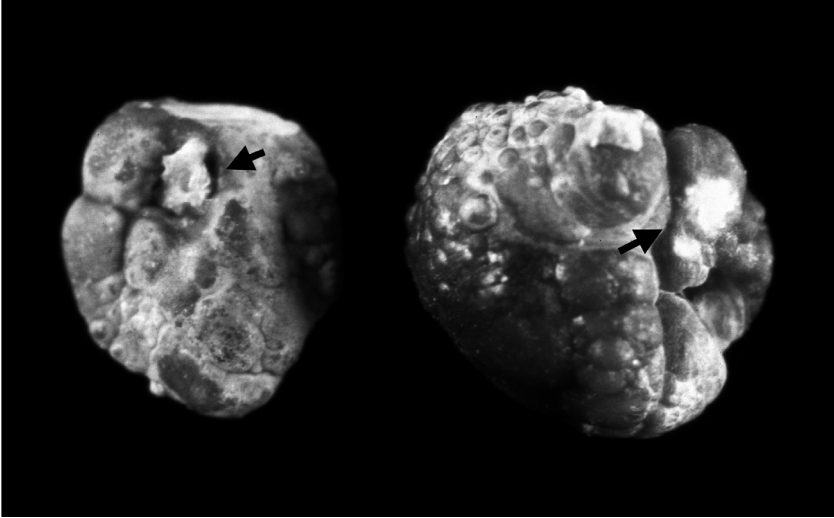


FIG. 1. — Photo de calculs d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) nucléés sur plaque de Randall (flèches).

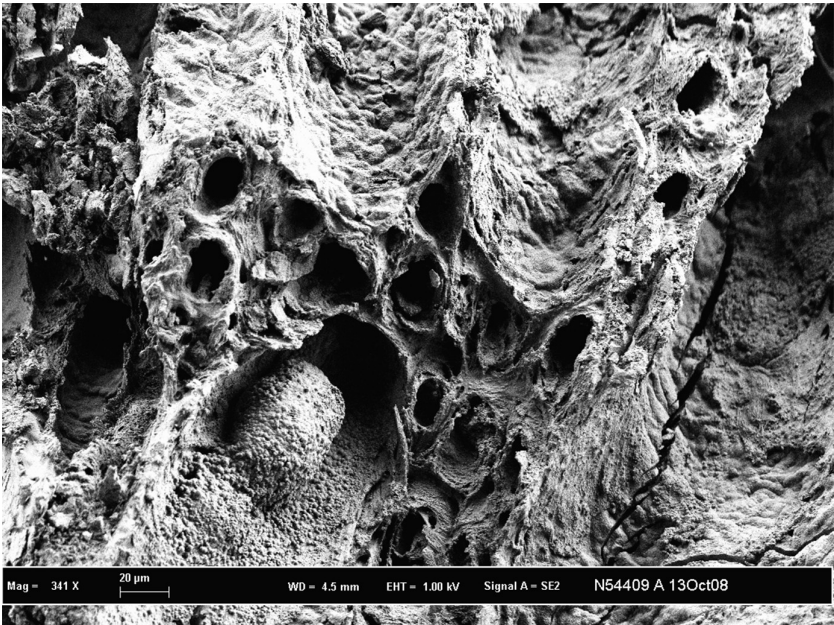


FIG. 2. — Photographie d'une plaque de Randall à la surface d'un calcul d'oxalate de calcium observée en microscopie électronique à balayage et montrant les tubules et vaisseaux aux parois calcifiées. On peut noter également la présence d'un bouchon de phosphate de calcium (flèche) situé vraisemblablement dans un tube collecteur.

## RENOUVEAU DE L'INTÉRÊT POUR LA PLAQUE DE RANDALL

Au cours des deux dernières décennies, le développement de l'urétéroscopie souple a transformé la prise en charge urologique des calculs rénaux. Cette technique permettant de visualiser les papilles rénales, l'observation directe des plaques de Randall sous forme de dépôts blanchâtres à la pointe des papilles et de calculs accrochés sur ces plaques a pu être réalisée chez de nombreux patients. Low et Stoller ont rapporté en 1997 la présence de plaques dans une ou plusieurs papilles chez 74 % de 57 patients ayant eu une urétéroscopie ou une néphrolithotomie percutanée [21]. Chez 7 patients ayant eu une réno-urétéroscopie pour des motifs autres que la lithiase rénale, 3 (43 %) avaient également des plaques papillaires visibles. En 2006, Matlaga et *al.* ont également identifié des plaques sur 91 % des papilles de 23 patients affectés par des calculs oxalocalciques, et mis en évidence des calculs attachés sur ces plaques [22]. Plus récemment Linnes et *al.* ont rapporté la présence de plaques chez 99 % des patients atteints de calculs oxalocalciques [23]. En France, la prévalence de la plaque de Randall semble moindre, Traxer et *al.* en ont identifié chez 57 % des patients lithiasiques et 27 % des patients non lithiasiques ayant eu une réno-urétéroscopie [24, 25].

Indépendamment des progrès réalisés dans le domaine des techniques urologiques qui permettent de mieux les visualiser, il est vraisemblable que la prévalence des plaques de Randall ait augmenté au cours des 30 ou 40 dernières années.

## CONSIDÉRATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Il est avéré que l'incidence de la maladie lithiasique, et en particulier des calculs oxalocalciques, s'est considérablement accrue au cours de ces dernières décennies, comme en témoignent les études longitudinales réalisées aux USA, au Japon et en Europe [3-5]. Le faible volume de diurèse, l'hypercalciurie, l'hyperoxalurie et l'hypocitraturie sont des facteurs de risque lithiasique bien établis [7, 9]. Il n'y a pas, à ce jour, d'étude longitudinale permettant d'évaluer l'impact exact de la plaque de Randall dans l'augmentation de la fréquence des calculs oxalocalciques. Toutefois, comme relaté ci-dessus, la fréquence des plaques observées par urétéroscopie souple ou néphrolithotomie percutanée est nettement plus élevée qu'à l'époque d'Alexander Randall [21-25]. D'autre part, il a pu être montré à partir d'une base de données de près de 80 000 calculs collectés en France que la proportion de calculs oxalocalciques présentant une ombilication papillaire et des résidus de plaques est trois fois plus élevée de nos jours qu'il y a 20 ans [26, 27]. Plus préoccupant, des calculs générés sur plaque de Randall sont observés chez des patients de plus en plus jeunes et même chez des enfants actuellement (Figure 3). Ainsi, 17 % des calculs oxalocalciques expulsés par des jeunes femmes âgées de 20 à 30 ans au début des années 1990 étaient générés sur des plaques de Randall alors que la proportion 20 ans plus tard

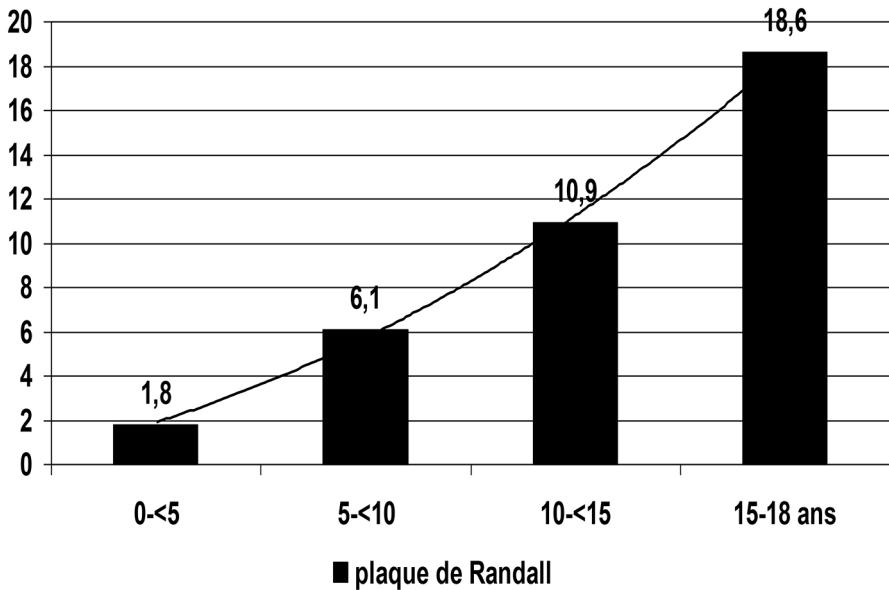


FIG. 3. — Pourcentage des calculs de l'enfant majoritaires en oxalate de calcium nucléés sur plaque de Randall en fonction de l'âge (n=850)

est passée à 59 % [27]. Il existe donc un ou des facteurs environnementaux apparus au cours des dernières décennies qui expliquent l'augmentation de la fréquence des calculs oxalocalciques générés sur plaque de Randall, et peut-être même plus globalement l'augmentation de la prévalence des calculs oxalocalciques.

### **PATHOPHYSIOLOGIE DE LA PLAQUE DE RANDALL : LE PARADIGME ACTUEL**

Evan *et al.* ont proposé une théorie complémentaire des observations d'Alexander Randall et de ses contemporains [10]. En réalisant des biopsies de papilles rénales chez des patients lithiasiques, ils ont caractérisé des dépôts de phosphate de calcium (apatite) présents autour de structures tubulaires considérées comme étant la partie profonde des anses de Henle. L'examen de ces microcalcifications par microscopie électronique a permis de mettre en évidence ces dépôts dans les membranes basales mais pas dans les cellules tubulaires, les microcalcifications s'accumulant ensuite dans l'interstitium et migrant vers la pointe de la papille. À l'inverse, les patients atteints d'hyperoxalurie entérique due à des chirurgies bariatriques présentent des calcifications dans les tubes collecteurs mais pas de plaques de Randall. Les mécanismes responsables de la précipitation de l'apatite au niveau de la membrane basale des anses de Henle restent théoriques. Il semble vraisemblable que les

concentrations élevées de calcium à la pointe des papilles joue un rôle important dans la sursaturation en phosphate de calcium et donc la précipitation de l'apatite [28]. Il a été évoqué que des cristaux puissent faire l'objet d'endocytose par des cellules épithéliales tubulaires, être exportés au pôle basolatéral des cellules, pour *in fine* induire des microcalcifications au niveau des membranes basales [29]. Cette précipitation pourrait être favorisée par la présence de fibres de collagène et des mucopolysaccharides. Une fois initié, ce processus de calcification s'étendrait vers la pointe de la papille, formant des plaques d'apatite carbonatée au contact de macromolécules comme l'ostéopontine, qui joue un rôle d'inhibiteur de la minéralisation mais qui s'intègre également dans les microcalcifications pour les structurer.

### DÉTERMINANTS BIOLOGIQUES DE LA PLAQUE DE RANDALL

Evan et *al.* ont proposé que l'hypercalciurie, qui est par ailleurs un déterminant majeur de la lithiase rénale, soit le moteur de la formation des plaques de Randall. Ainsi, leur équipe a pu montrer qu'il existait une corrélation entre le pourcentage de papille recouverte par la plaque de Randall et la calciurie chez les patients lithiasiques [30, 31]. Il existe des arguments pour penser que l'augmentation de la concentration en calcium dans l'anse de Henle favorise la sursaturation en phosphate de calcium et par conséquent l'apparition de la plaque [32]. Au milieu du siècle dernier, Vermooten avait par ailleurs démontré en Afrique du Sud à partir de l'analyse autopsique de 1 060 paires de reins que 17.2 % des caucasiens décédés étaient porteurs de plaques de Randall alors que seulement 4.3 % des Bantous, natifs du pays, étaient porteurs de plaques. Or la calciurie était nettement plus basse chez les Bantous que chez les Sud-Africains originaires d'Europe [16].

Nous avons comparés les paramètres biologiques de patients lithiasiques affectés par des calculs oxalocalciques générés ou non sur des plaques de Randall (information obtenue par l'analyse morphoconstitutionnelle de calculs expulsés intacts). La composition de l'urine ne différait pas entre les deux groupes de patients lithiasiques, révélant une calciurie élevée, comme attendue, chez des patients lithiasiques [27]. La natriurèse et l'urée urinaire, qui reflètent les apports sodés et protéiques, principaux déterminants de l'hypercalciurie, ne différaient pas entre les deux groupes. En revanche, les patients affectés par des plaques de Randall avaient une calcémie significativement plus élevée, une tendance non significative vers un taux de parathormone plus bas et un taux de réabsorption du phosphore plus élevé. Ce cortège de signes biologiques pourrait être compatible avec un taux de vitamine D plus élevé chez les patients atteints de plaque de Randall mais les taux de 25(OH)-vitamine D ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Les taux de vitamine D « active » ou calcitriol étaient élevés comme observé fréquemment chez les patients lithiasiques mais identiques dans les deux groupes. D'autre part, les patients ayant des calculs formés sur des plaques avaient un taux d'ostéocalcine, un marqueur d'anabolisme osseux, significativement plus élevé que les patients sans

plaque alors qu'un autre marqueur d'anabolisme osseux comme la phosphatase alcaline osseuse était similaire dans les deux groupes. Il s'avère que la synthèse de l'ostéocalcine, contrairement à la phosphatase alcaline, est directement sous la dépendance du récepteur de la vitamine D (VDR) via un élément de réponse (VDRE) en amont du gène. Il apparaît donc que les patients ayant des calculs générés sur plaque de Randall ont un profil de « sensibilité » accrue à la vitamine D par rapport à des patients ayant des calculs similaires mais non générés sur plaque de Randall, ce qui suggère un rôle de la vitamine D dans la genèse des plaques chez des patients prédisposés.

Au vu des données épidémiologiques qui précèdent, il est licite de s'interroger sur le rôle potentiel des apports en vitamine D qui ont cru ces dernières décennies, notamment chez les enfants, dans l'épidémie de calculs oxalocalciques générés sur des plaques de Randall. Des études ont par ailleurs fait le lien entre des apports de vitamine D, associés à des apports calciques, et un risque accru de maladie lithiasique rénale [33].

## **QUESTIONS NON RÉSOLUES SUR LA FORMATION DE LA PLAQUE DE RANDALL ET AXES DE RECHERCHE**

### **Site de formation dans la papille**

La détermination du site initial de formation des plaques est un enjeu essentiel pour élucider le processus de leur formation. Les séries autopsiques ont décrit des plaques constituées de longue date, étendues dans la pointe de la papille. Quant aux biopsies réalisées chez des patients lithiasiques par l'équipe d'Evan, elles ont permis de mettre en évidence un processus initié autour de la partie profonde des anses de Henle et une possible migration des microcalcifications vers la pointe de la papille [10]. En étudiant des plaques débutantes à partir de papilles humaines, nous avons pu observer que les vaisseaux (vasa recta) étaient fréquemment le siège de plaques débutantes (données non publiées) et que les toutes premières calcifications naissent à l'extrémité de la papille. Ceci suggère que la sursaturation en calcium induite par le transport de calcium dans les vasa recta permet la précipitation de phosphate de calcium à la pointe des papilles, sans nécessité de migration de ces microcalcifications. En outre, l'étude en microscopie électronique permet d'identifier des structures organiques qui se minéralisent dans un interstitium soumis à une sursaturation en phosphate de calcium (études en cours).

### **Déterminants génétiques et environnementaux de la plaque de Randall**

Si une sensibilité particulière à la vitamine D peut être évoquée au vu des analyses biologiques réalisées chez les patients lithiasiques, cela suppose qu'il existe une prédisposition génétique à la formation des plaques de Randall. Une sensibilité accrue à la vitamine D a été évoquée, et documentée, chez les patients lithiasiques

hypercalciuriques, notamment par l'équipe de Charles Pak [34]. Il est peu probable que les polymorphismes du récepteur de la vitamine D soient impliqués mais une expression accrue de ce récepteur chez les patients lithiasiques, et notamment ceux atteints de plaque de Randall, reste une hypothèse à valider. Outre la vitamine D, d'autres déterminants de l'hypercalciurie pourraient expliquer la formation de la plaque chez les enfants ou les jeunes adultes, notamment les apports sodés et protéiques qui ont cru au cours du xx<sup>e</sup> siècle. Nous n'avons pas observé de consommation particulièrement élevée de sodium ou de protéines chez les patients atteints de plaques de Randall mais les analyses ont probablement été réalisées des années après la constitution de la plaque. D'autre part, les apports en viande et en sel sont en relative diminution en France depuis une quinzaine d'année, ce qui n'est guère compatible avec l'augmentation continue de la proportion des calculs oxalocalciques générés sur des plaques. Quant aux apports calciques, leur consommation n'est pas lithogène d'après les études épidémiologiques et il est recommandé de consommer une quantité normale de calcium même en cas de lithiase calcique.

### **Rôle de la plaque dans l'épidémie de lithiase rénale**

Si la proportion de calculs oxalocalciques générés sur plaque de Randall a nettement cru en France, en particulier chez les jeunes depuis deux ou trois décennies, et si le nombre de patients lithiasiques augmente, nous n'avons toutefois pas la preuve que la plaque de Randall est responsable de la fréquence accrue des calculs rénaux dans la population. Il sera difficile de répondre à cette question dans la mesure où seule une faible partie des calculs rénaux expulsés est l'objet d'une analyse, et même dans ce cas la notion d'ombilication papillaire et la présence de résidus de plaques est rarement rapportée. Il est troublant de constater qu'aux USA la fréquence de la plaque de Randall semble extrêmement élevée. Les comparaisons entre des séries de différents pays pourraient être informatives mais les données ne sont pas disponibles à ce jour.

### **Affinité élective de l'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) pour la plaque de Randall**

On distingue les cristaux d'oxalate de calcium monohydraté ou whewellite, qui se forment lorsque la concentration de l'urine en oxalate est élevée, des cristaux d'oxalate de calcium dihydraté ou weddellite, qui se forment lorsque la concentration de l'urine en calcium est élevée. Curieusement, seuls les cristaux de whewellite viennent se fixer sur l'apatite de la plaque [27]. Cela n'exclut pas que le calcul puisse ultérieurement contenir de la weddellite mais pour des raisons inconnues, seule la whewellite peut amorcer le processus, peut-être du fait de la petite taille des cristaux ou du fait d'une affinité pour les protéines matricielles contenues dans la plaque et mélangées à l'apatite, mais il ne s'agit que d'hypothèses à ce jour.

### **Variété de composition de la plaque de Randall**

Il est entendu que la plaque de Randall est composée majoritairement d'apatite carbonatée ou carbapatite. Nous avons toutefois pu observer par spectrophotométrie infrarouge que les plaques contiennent également du phosphate amorphe de calcium carbonaté, de la whitlockite, un phosphate calcico-magnésien, et même des purines, notamment de l'urate de sodium, ce qui suggère une physiopathologie complexe (études en cours).

### **CONCLUSION**

Il existe actuellement une augmentation nette de la proportion de calculs oxalocalciques générés sur des plaques de Randall chez les patients les plus jeunes, ce qui suggère qu'un ou des facteurs environnementaux puissent être impliqués dans cette fréquence accrue. Le profil biologique des patients atteints de plaque de Randall suggère, sans preuve formelle à ce jour, que ces patients seraient plus « sensibles » à l'effet de la vitamine D. Il convient de rappeler qu'à ce jour les suppléments en vitamine D n'ont pas montré d'efficacité dans la réduction du risque de fracture osseuse ni sur l'évolution de maladies diverses [35, 36]. Les modèles expérimentaux animaux et des études complémentaires chez l'homme, notamment génétiques devraient permettre de mieux comprendre la pathophysiologie de la plaque de Randall.

### **Remerciements**

Les auteurs remercient L'Académie nationale de médecine et la Société Nestlé Waters France pour leur soutien.

### **RÉFÉRENCES**

- [1] Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007;34:287-93.
- [2] Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M, Singh TP. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *Int J Urol.* 2005;12(1):12-6.
- [3] Denstedt JD, Fuller A. Epidemiology of stone disease in North America. In: Talati JJ, Tiselius HG, Albala DM, Ye Z (eds), *Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice*, Springer Verlag, London. 2012, pp. 13-20.
- [4] Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol.* 2003; 44:709-13.
- [5] Trinchieri A. Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems. *Urol Res.* 2006;34:151-6.

- [6] Ogawa Y. Epidemiology of stone disease over a 40-year period in Japan. In: Talati JJ, Tiselius HG, Albala DM, Ye Z (eds), *Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice*, Springer Verlag, London, 2012, pp. 89-96.
- [7] Siener R. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res.* 2006;34:131-3.
- [8] Asselman M, Verkoelen CF. Fructose intake as a risk factor for kidney stone disease. *Kidney Int* 2008;73:139-40.
- [9] Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2253-9.
- [10] Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loop of Henle. *J Clin Invest* 2003;111:607-16.
- [11] Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken)*. 2007;290:1315-23.
- [12] Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, et al. Contrasting Histopathology and Crystal Deposits in Kidneys of Idiopathic Stone Formers Who Produce Hydroxy Apatite, Brushite, or Calcium Oxalate Stones. *Anat Rec (Hoboken)*. 2014 Jan 30. doi: 10.1002/ar.22881. [Epub ahead of print].
- [13] Randall A. An hypothesis for the origin of renal calculus. *N Engl J Med* 1936;214:234-7.
- [14] Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;105:1009-27.
- [15] Rosenow EC Jr. Renal calculi: study of papillary calcification. *J Urol* 1940;44:19-28.
- [16] Vermooten V. The incidence and significance of the deposition of calcium plaques in the renal papilla as observed in the Caucasian and Bantu population in South Africa. *J Urol* 1941; 46:193-6.
- [17] Vermooten V. Origin and development in renal papilla of Randall's calcium plaques. *J Urol* 1942;48:27-37.
- [18] Anderson WAD. Renal calcification in adults. *J Urol* 1940;44:29-34.
- [19] Cifuentes-Delatte L, Minon-Cifuentes J, Medina JA. New studies on papillary calculi. *J Urol* 1987;137:1024-9.
- [20] Cifuentes Delatte L, Minon-Cifuentes JL, Medina JA. Papillary stones: calcified renal tubules in Randall's plaques. *J Urol* 1985;133:490-4.
- [21] Low RK, Stoller ML. Endoscopic mapping of renal papillae for Randall's plaques in patients with urinary stone disease. *J Urol* 1997;158:2062-4.
- [22] Matlaga BR, Williams JC, Jr., Kim SC, et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol* 2006;175:1720-4.
- [23] Linnes MP, Krambeck AE, Cornell L, Williams JC Jr, Korinek M, Bergstralh EJ, et al. Phenotypic characterization of kidney stone formers by endoscopic and histological quantification of intrarenal calcification. *Kidney Int.* 2013 Oct;84:818-25.
- [24] Carpentier X, Daudon M, Bazin D, Traxer O. Plaques de Randall: fréquence, topographie et classification. *Sémin Urol Néphrol* 2009;35:86-90.
- [25] Daudon M, Traxer O, Williams JC, Bazin DC. Randall's plaques. In : Rao PN, Preminger GM, Kavanagh JP, eds. *Urinary tract stone disease*, Springer, London, 2011: pp. 103-12.
- [26] Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Ann Urol* 2005;39:209-31.
- [27] Letavernier E, Vandermeersch S, Traxer O, Tligui M, Baud L, Ronco P, Haymann JP, Daudon M. Demographics and characterization of 10,282 Randall plaque-related kidney stones: a new epidemic? *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(10):e566.
- [28] Asplin JR, Mandel NS, Coe FL. Evidence of calcium phosphate supersaturation in the loop of Henle. *Am J Physiol* 1996;270:F604-13.

- [29] Lieske JC, Norris R, Swift H, Toback FG. Adhesion, internalization and metabolism of calcium oxalate monohydrate crystals by renal epithelial cells. *Kidney Int* 1997;52:1291-301.
- [30] Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003;64:2150-4.
- [31] Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW, et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol* 2005;173:117-9.
- [32] Worcester EM, Coe FL, Evan AP, et al. Evidence for Increased Postprandial Distal Nephron Calcium Delivery in Hypercalciuric Stone Forming Patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F1286-94.
- [33] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-683.
- [34] Breslau NA, Preminger GM, Adams BV, Otey J, Pak CY. Use of ketoconazole to probe the pathogenetic importance of 1,25-dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(6):1446-1452.
- [35] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):146-155.
- [36] Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76-89.