La ride orbito-malaire externe: Un nouveau marqueur clinique associé à une majoration du risque cardiovasculaire ?

The lateral orbito-malar wrinckle: A new clinical marker associated to a major cardiovascular risk ?

Saget J, Joseph JP, Gay B.
*Département de Médecine Générale, Université de Bordeaux Victor Segalen.
Case 148. 146, rue Léo Saignat. 33076 Bordeaux Cedex. Tel/Fax : 05.57.57.12.76 05.57.57.14.13
jeremy.saget@u-bordeaux2.fr

Contexte:
La ride diagonale du lobe de l'oreille (ride de Frank) est un marqueur cutané bien décrit associé à une majoration du risque cardiovasculaire.
Nous soulignons l'intérêt des marqueurs apparents pour la prévention primaire et le dépistage précoce des maladies cardio-vasculaires.

Ce qu'apporte l'article :
Nous avons retrouvé un nouveau marqueur cutané bien corrélé à une majoration du risque cardiovasculaire: la ride orbito-malaire externe (ROME).
Cette étude préliminaire mérite cependant des études complémentaires afin de confirmer nos observations et comprendre la co-constitution de telles rides avec l'athérosclérose.

Known:
The diagonal earlobe crease is well described as a cutaneous marker associated to a major risk of coronaropathy.
We emphasize the interest of visible markers for the primary prevention and early screening of cardiovascular diseases.

New :
We have recognized a new cutaneous marker closely correlated to a major cardiovascular risk: the lateral orbito-malar wrinkle.
This preliminary study deserves complementary studies, so as to confirm our observations and to understand the co-constitution of such creases with atherosclerosis.

RESUME

Contexte :
La ride diagonale du lobe de l'oreille (ride de Frank) est un marqueur cutané bien décrit associé à une majoration du risque cardiovasculaire.
Au cours de nos observations en pratique clinique de médecine générale, nous avons remarqué un autre signe cutané potentiellement impliqué.

Objectif :
La « ride orbito-malaire externe » (ROME) est décrite ici pour la première fois comme marqueur clinique potentiellement associé à une majoration du risque cardiovasculaire.
Il s'agissait de tester dans une étude préliminaire cette hypothèse issue d'observations cliniques.

Méthode :
Nous avons recueilli des données cliniques et épidémiologiques chez 400 patients de 30 à 80 ans se présentant en consultation de médecine générale.
Les variables principales, correspondant au nombre de facteurs de risque et d'évènements cardiovasculaires, ont été comparées aux grades des rides de Frank et ROME. L'évaluation semi-quantitative a consisté en un test de corrélations uni-paramétriques entre variables qualitatives ordinales.

Résultats :
Dans notre série, la ROME est apparue comme un signe clinique significativement corrélé à une majoration du risque cardiovasculaire et à l'anamnèse d'évènements cardiovasculaires. Cette association est comparable à ce qui a été observé pour la ride de Frank, autre marqueur cutané bien connu.

Conclusion :
Cette étude transversale préliminaire mériterait des études complémentaires multicentriques, afin de confirmer nos observations et de comprendre la co-constitution de telles rides avec l'athérosclérose. Nous soulignons ainsi l'intérêt des marqueurs apparents pour la prévention primaire et le dépistage précoce des maladies cardiovasculaires.

GLOSSAIRE

RF : Ride de Frank ou diagonale du lobe de l'oreille
ROME : Ride Orbito-Malaire Externe
RCV : Risque Cardiovasculaire
ECV : Evènements Cardiovasculaires
PV : Photovieillissement

SUMMARY

Context:

The diagonal earlobe crease (Frank's wrinkle) is well described as a cutaneous marker associated to a major cardiovascular risk.

During primary care clinical observations, we have noticed a new cutaneous sign potentially associated.

Objective:

The " wrinkle orbito-malaire external " (ROME) is described here, for the first time, as a potential clinical marker associated with to a major cardiovascular risk.

In this preliminary study, the question was to test such an hypothesis stemming from clinical observations.

Method:

We have collected clinical and epidemiological data within a 400 patients cohort, from 30 to 80 years old, reported during general practice consulting inclusion.

The risk factors and cardiovascular events have been compared with Frank's wrinkle and ROME ranks. A semi-quantitative evaluation has consisted of uni-parametric correlation test between qualitative ordinal variables.

Results:

In our series, ROME, has appeared as a clinical sign significantly correlated to a major cardiovascular risk and increasing cardiovascular events. This association has been comparable to Frank's wrinkle observations, previously well known as a cutaneous marker of cardiovascular diseases.

Conclusion:

This preliminary transversal study could deserve multicentrics follow-up studies, with a view to discuting our observations and understanding the possible co-constitution of such wrinkles with systemic atherosclerosis. We emphasize the interest of visible markers for the primary prevention and early screening of cardiovascular diseases.

INTRODUCTION

La ride diagonale du lobe de l'oreille ou signe de Frank[1] et Lichstein[2] (RF) est un marqueur cutané généralement reconnu chez les caucasiens de majoration du risque de coronaropathie[3,4,5,6] de majoration du risque de coronaropathie, voire de microangiopathie[7], indépendamment d'autres facteurs de risque[8]. Cela est observé dans toutes les tranches d'âge jusqu'à 70 ans, avec une spécificité supérieure à 70%[9] et une valeur prédictive positive supérieure à 70% [10,11] voire 90% dans certaines séries[12]. Une étude récente portant sur 430 patients montrait, selon une analyse en régression multivariée, une association linéaire significative, indépendamment de l'âge, du sexe et des autres facteurs de risque cardiovasculaires, entre le signe de Frank et la présence, l'extension et la sévérité de la coronaropathie[13]. La constitution de cette ride particulière [14,15], encore discutée[16,17], serait liée à une ischémie chronique locale entraînant dégénérescence et rupture des fibres élastiques, épaississement de l'intima des artérioles et sclérose vasculaire en histologie[18,19,20], témoignant d'un vieillissement prématuré du tissu conjonctif cutané et coronarien[21]. Ce marqueur cutané peut être utile quant à l'appréciation du risque cardiovasculaire, surtout en l'absence de facteurs de risque classiques et d'athérosclérose occulte en pratique clinique, et pour la prévention cardiovasculaire précoce [22,11,23].

L'appréciation de l'état de santé général du patient comme l'analyse sémiologique du risque systémique de survenue d'un événement cardiovasculaire présente un intérêt préventif.
Nous posons l'hypothèse qu'il est possible de distinguer un nouveau marqueur de morpho-vieillissement du visage associé à une majoration du risque cardiovasculaire.

Selon nos observations et après pré-évaluation clinique, nous avons retenu la ride orbito-malaire externe (ROME) comme marqueur cutané potentiel de majoration du risque cardiovasculaire. Cette ride n'a pas encore été décrite comme marqueur cutané de maladie cardiovasculaire, comme l'ont été principalement le signe de Frank, mais aussi xanthomes et xanthelasma, arcus juvenilis cornéen, acanthosis nigricans[24]. La présence d'une ROME, oblique en haut, en arrière et vers l'extérieur, voire verticalisée, perpendiculaire à l'axe de l'artère zygomato-malaire et à la limite supérieure du tiers moyen de la face (ligne horizontale canthus externe-helix), tangentielle à l'arcade orbitaire inféro-externe et au sillon palpébro-jugal externe, prolongement inférieur bordant la « malar fat pad », venant croiser les rides de la patte d'oie, parfois à convexité externe, est à différencier du vieillissement classique inféro-péri-orbitaire comme du cerne médial classiquement décrit [25](figures 1 et 2).

La présence d'une ROME est-elle associée à une majoration du risque cardiovasculaire (RCV) et à l'existence d'événements cardio-vasculaires (ECV) ?

MATERIEL ET METHODES

Nous avons choisi des critères d'éligibilité à faible sélectivité : ont été inclus dans notre étude tous les patients de 30 à 80 ans qui se sont présentés spontanément à notre consultation en cabinet de médecine générale ambulatoire sur une période de deux mois. Nous avons réalisé une étude descriptive et analytique transversale, rétro-proactive sur dossier et suivi d'événements, dans cette cohorte, groupe représentatif de la population locale sélectionné sur critères d'âge et de temporalité.
Nous avons effectué un recueil standardisé de données cliniques, épidémiologiques, socio-démographiques. Nous avons colligé ainsi, pour chaque patient, leur sexe, leur âge et cotation de grade de photovieillissement (PV), la présence d'une ROME et/ou d'une RF avec cotation de leur grade, le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire (RCV), dont le tabagisme actif spécifié (effet cardiovasculaire et cutané), la comptabilisation des évènements cardiovasculaire (ECV), évènements cliniques ou maladie cardiovasculaire discriminée objectivée par un examen paraclinique. Un numéro d'anonymisation a été attribué à chaque patient dans une base de données (numéro d'ordre du dossier-patient).

Les variables étaient quantitatives pour l'âge, et qualitatives ordinales pour ROME, RF, RCV, ECV, PV, et Tabac.
Les rides ont été gradées de 0 à 4 selon une échelle ad hoc et une appréciation clinique homogène (tableau 1).
Les autres variables quantitatives correspondaient, pour chaque patient inclus, à leur âge et grade PV (côtation ad hoc de 0 à 4) à l'inclusion, au nombre de facteurs de risque RCV, au nombre d'ECV, à la présence d'un antécédent de tabagisme actif (<10 paquets-année, 10 à 20 paquets-année, > 20 paquets-année, respectivement côtés de 0 à 3).

L'analyse statistique des données correspond à une analyse descriptive puis une étude de corrélations linéaires monotones de rang entre variables qualitatives ordinales par le test non paramétrique de Spearman, sur échelle centrée, normée et réduite.

Notre hypothèse opérationnelle a été posée ainsi : il existe une corrélation statistiquement significative entre la variable « ROME » et les variables « RF » ; « RCV » ; « ECV ».
Les critères de jugement ont correspondu aux coefficients de corrélation rhô (r) de Spearman calculés entre les variables « rides» et les variables « RCV» ; « ECV», en tenant compte des corrélations avec les variables « âge » ; « tabac» ; « PV » dans un groupe représentatif de la population locale d'hommes et de femmes de 30 à 80 ans. Nous avons repris un intervalle de confiance avec un risque $\propto$ de premier ordre maximal de 5% et un coefficient de corrélation linéaire significatif sur la p-value (p) du test ($p<5^{E-2}$).
La « RF » était un critère de contrôle, la « ROME» était le critère de jugement principal de notre hypothèse opérationnelle.

Les critères morphologiques étudiés ont consisté en deux signes cliniques potentiellement associés à une majoration de risque cardiovasculaire à l'exclusion de toute autre considération.

Notre étude a été monocentrique, descriptive, observationnelle, non interventionnelle, et a relevé de l'exploitation des données liées à la pratique courante, sans protocole préalable ni cadre réglementaire supérieur aux exigences attachées au dossier médical, avec dissociation entre l'inclusion des patients et l'acte médical.

RESULTATS

Notre série a compris n=400 patients inclus avec distribution équilibrée selon le sexe (50,25% d'hommes). L'âge moyen était de 56,7 ans (30-80 ans). 2,75 facteurs de risque cardiovasculaires ont été relevés en moyenne sur cette série, avec existence d'un évènement cardio-vasculaire pour trois patients en moyenne (30,25%). On a retrouvé 36,5% de fumeurs, sevrés ou non.
En moyenne, une RF a été retrouvée chez 47,75% des patients (grade moyen 0,96) et une ROME chez 55,75% des patients (grade moyen 1,28), rides globalement moins marquées que le photovieillissement des patients (grade moyen 2,25). Mais la répartition s'est avérée très différente selon l'existence ou non d'au moins un ECV : une RF a été retrouvée chez 75,21% des patients ayant subi un ECV, une ROME chez 98,35% d'entre eux, alors qu'en l'absence d'ECV dans l'anamnèse, nous avons retrouvé une RF dans 35,84% des cas et une ROME dans 37,28% des cas.

L'âge moyen+/-SD des patients sans RF était de 50,92+/-13,42 ans comparable à l'âge moyen des patients sans ROME (50,43+/-12,73 ans). L'âge moyen des patients présentant une ROME a augmenté progressivement avec le grade de la ride selon une distribution assez stable (66,27+/-10,58 ans en grade 4), alors qu'un seuil de « convergence » de la distribution vers 65 ans a été observé pour les RF très marquées (65,62+/-9,07 ans en grade 3 puis 64,57+/-7,88 ans en grade 4) (tableau 2).

Selon les résultats dans notre matrice de Spearman (tableau 3 ; figure 3), les variables étaient corrélées très significativement (risque $\propto$ $<p=1^{E-25}$ <<5%; 0,5<r<0,75) entre elles et ont été classées par ordre de strates de corrélation linéaire décroissantes :
-Présence/grade de ROME et nombre d'ECV ; Présence/grade de ROME et niveau de RCV ; Présence/grade de ROME et présence/grade de RF
-Présence/grade de RF et niveau de RCV ; Grade de Photovieillissement et niveau de RCV
- Niveau de RCV et nombre d'ECV

Les autres variables significativement (risque $\propto$ < p=0,001%<<5%, 0,3<r<0,5) corrélées entre elles étaient par ordre de strates de corrélation linéaire décroissantes :
- Présence/grade de ROME et grade de Photovieillissement ; Présence/grade de RF et nombre d'ECV ; Présence/grade de RF et grade de Photovieillissement

- Grade de Photovieillissement et nombre d'ECV

L'hypothèse opérationnelle a été confirmée : il existait une corrélation statistiquement très significative entre la variable « ROME » et les variables « RCV » ; « ECV », critère de jugement principal.
Cette corrélation était très significativement supérieure au taux de corrélation entre la variable « ROME » et les variables explicatives « tabac », « âge », « photovieillissement ».
On retrouvait par ailleurs une corrélation significative entre « RF » et « RCV » ; « ECV », critère de jugement de contrôle.
De plus, un test d'ajustement par régression linéaire selon les variables explicatives « tabac », « âge », « photovieillissement » n'affectait pas les variables d'intérêt « ROME » et « RF » dans leur corrélation significative avec les variables « ECV », « RCV ». Un test de significativité vérifiait la validité de la relation.

DISCUSSION

Nos résultats sont très significatifs, la présence d'une ROME est étroitement associée au nombre d'ECV et au niveau de RCV, corrélation comparable à l'association connue entre RF et niveau de RCV et nombre d'ECV dans notre série. Cette corrélation entre ROME et ECV reste très significative après ajustement selon l'âge, le tabagisme, et le niveau de RCV.
La présence et le grade de rides telles que la ROME et la RF apparaissent plus étroitement corrélées entre elles que leur corrélation au photovieillissement, à l'âge et plus faiblement au tabagisme pour la ROME, suggérant une association plus spécifique qu'avec ces facteurs de confusion.
Notre série apparaît représentative de la population générale quant à sa répartition selon l'âge et le sexe. La prévalence de maladies cardiovasculaires concorde également avec le niveau habituellement observé en France (prévalence moyenne sur la période de 30-80 ans de 30%), tout comme la prévalence du tabagisme actif, sevré ou non (33% de tabagisme dans la population adulte de moins de 75 ans), ainsi que la prévalence de la RF retrouvée habituellement (35% dans une population contrôle et 75% lors d'une coronaropathie[24]).

Ainsi nos résultats, cohérents, retrouvent une association entre la RF et le niveau de RCV et suggèrent une association comparable entre la présence d'une ROME et ce niveau de RCV. Cette étroite corrélation ne semble pas imputable à la seule association de ces rides avec d'autres facteurs explicatifs de confusion comme le tabac ou l'âge après ajustement.
Lorsqu'on s'intéresse aux groupes d'âge, dans notre série, la présence d'une ROME semblerait plus spécifique que la RF quant à la réalisation du risque cardiovasculaire après 55 ans, et même au-delà de 70 ans (tableau 2) ce qui n'est pas le cas du RF aussi bien dans notre série que dans des études précédentes[9,10,11]. En effet, la corrélation étroite de RF avec le niveau de RCV semble faiblir significativement après 55 ans alors que la distribution du marqueur RF se concentre avant un seuil apparent de 70 ans, alors que la corrélation de ROME avec RCV/ECV apparaît assez stable avec l'âge jusqu'à près de 80 ans (tableau 2).

L'intérêt de notre étude pourrait résider dans son homogénéité d'appréciation clinique, sa forte significativité. Mais il existe plusieurs limites qui en réduisent sa portée : dépendance subjective des observations avec biais de mesure potentiels, échelles de grade « ad hoc », caractère monocentrique, et contraintes statistiques (postulat de population binormale, absence de mise en évidence de sous-variables explicatives ou des composantes d'échelle non linéaire, facteurs de confusion).
Cette étude est donc préliminaire avec un faible niveau de preuve (niveau 4), mais décrit et souligne un marqueur cutané de risque cardiovasculaire potentiel pour la première fois.

Nous posons l'hypothèse, tout comme pour la constitution de la RF, d'un trouble micro-circulatoire commun à l'athérosclérose et la génèse de la ROME.
La recherche de facteurs de convergence et de variation anatomique communs entre le lobe de l'oreille et la région orbito-malaire externe dans l'axe de ces rides pourrait permettre d'améliorer encore la compréhension du phénomène anatomo-pathologique : s'agirait-il d'une vascularisation de type distale de la face, perpendiculaire à l'artère transverse faciale et à l'artère zygomato-malaire, à l'artère palpébrale latérale, convergence des terminaisons des carotides interne et externe, qui révèlerait préférentiellement ce trouble chronique microcirculatoire ?

Il serait utile, après cette étude préliminaire, de mener d'abord des études multicentriques afin de valider nos résultats, puis éventuellement des mesures objectives par profilométrie et des études complémentaires anatomiques et histologiques.
Nous insistons sur l'intérêt particulier de l'analyse sémiologique et la recherche de cette ROME comme marqueur cutané indirect d'appréciation du RCV global chez les patients asymptomatiques, comme aide à la décision en prévention primaire.
Il serait également intéressant d'étudier les corrélations avec les autres facteurs de RCV tels les taux de lipoprotéine a, d'homocysteinémie ou tout autre facteur de risque per se identifié.

CONCLUSION

Notre étude préliminaire, monocentrique, de niveau 4, retrouve une corrélation très significative entre la présence et le grade d'une ROME et le risque cardiovasculaire, dans une population française représentative de 30 à 80 ans. Cette corrélation est comparable dans notre série à l'association bien décrite entre la ride de Frank et la coronaropathie. Ces résultats ne seraient pas imputables à la seule corrélation de ces deux rides particulières aux facteurs de risque cardiovasculaire classiques et en particulier au tabagisme et à l'âge.
Des études complémentaires, multicentriques, puis avec éventuelle profilométrie, études des corrélations aux nouveaux facteurs de risque cardiovasculaire per se, voire des études anatomo-histologiques et imageriques méritent d'être menées avant de confirmer l'utilité de la recherche d'une ROME comme signe d'appréciation clinique du risque cardiovasculaire et marqueur d'aide à la décision en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires.

Tableau 1 : Echelle ad hoc gradée retenue pour quantifier les variables qualitatives ordinales RF et ROME

	RF	ROME
Grade 0	Absence de ride visible	Absence de ride visible
Grade 1	Longueur de la ride inférieure à 50% de la diagonale du lobe de l'oreille	Ride peu profonde
Grade 2	Longueur de la ride inférieure à 100% de la diagonale du lobe de l'oreille	Ride moyennement profonde
Grade 3	Ride profonde et traversant le lobe de l'oreille	Ride très profonde
Grade 4	Ride maximale	Ride maximale

Tableau 2 : Tables descriptives

Distribution par âge selon le grade de la ride

Grade RF	**Effectifs**	**Age Moyen+/-SD**	**Age Mini**	**Age 25%**	**Age Median**	**Age 75%**	**Age Max**
0	208	50,92+/-13,42	30	39,5	49,5	62	80
1	67	60,67+/-12,11	30	52	62	70	80
2	71	63,51+/-10,14	38	59	63	71	80
3	40	65,62+/-9,07	43	60	66	72,5	80
4	14	64,57+/-7,88	51	59	64	70	77

Grade ROME	**Effectifs**	**Age Moyen+/-SD**	**Age Mini**	**Age 25%**	**Age Median**	**Age 75%**	**Age Max**
0	175	50,43+/-12,73	30	39	49	62	80
1	62	58,11+/-14,96	30	47	61	71	80
2	65	59,62+/-11,34	37	52	61	68	80
3	72	64,82+/-9,18	43	59,5	66	71,5	80
4	26	66,27+/-10,58	43	59	67	74	80

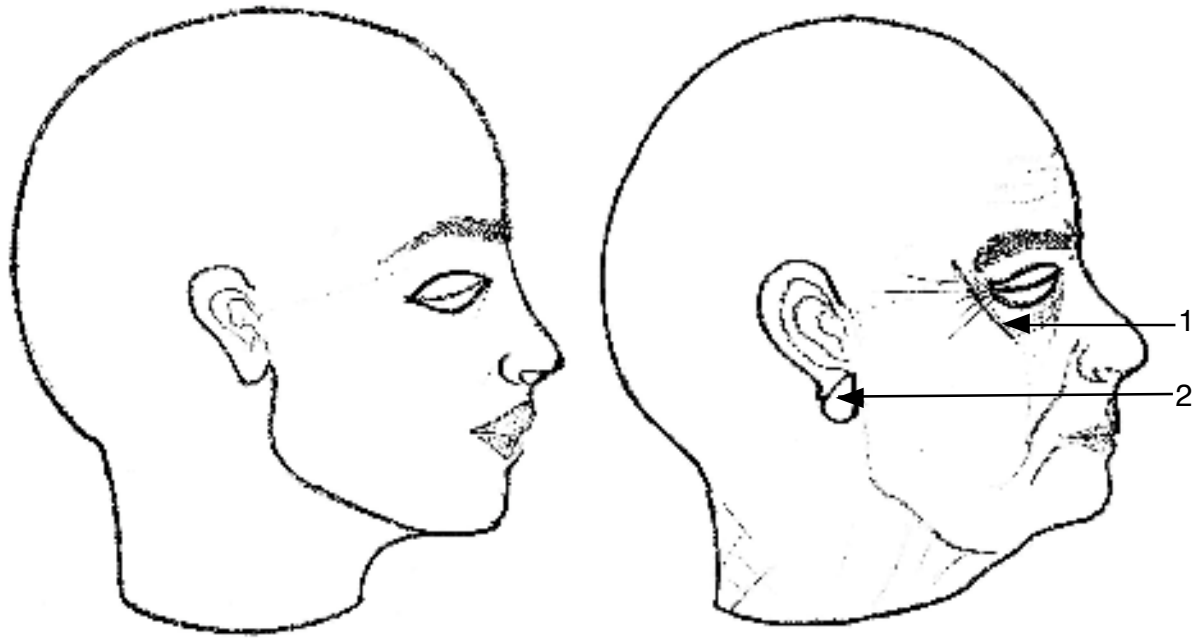
Distribution selon les grades RF/ROME :

	RF				
ROME	**Grades**	**0**	**1-2**	**3-4**	***Total***
	0	152	19	4	175
	1-2	42	69	16	127
	3-4	14	50	34	98
	Total	208	138	54	400

Tableau 3 : Matrice des coefficients de corrélation de Spearman (r) avec *p*-value (*p*)

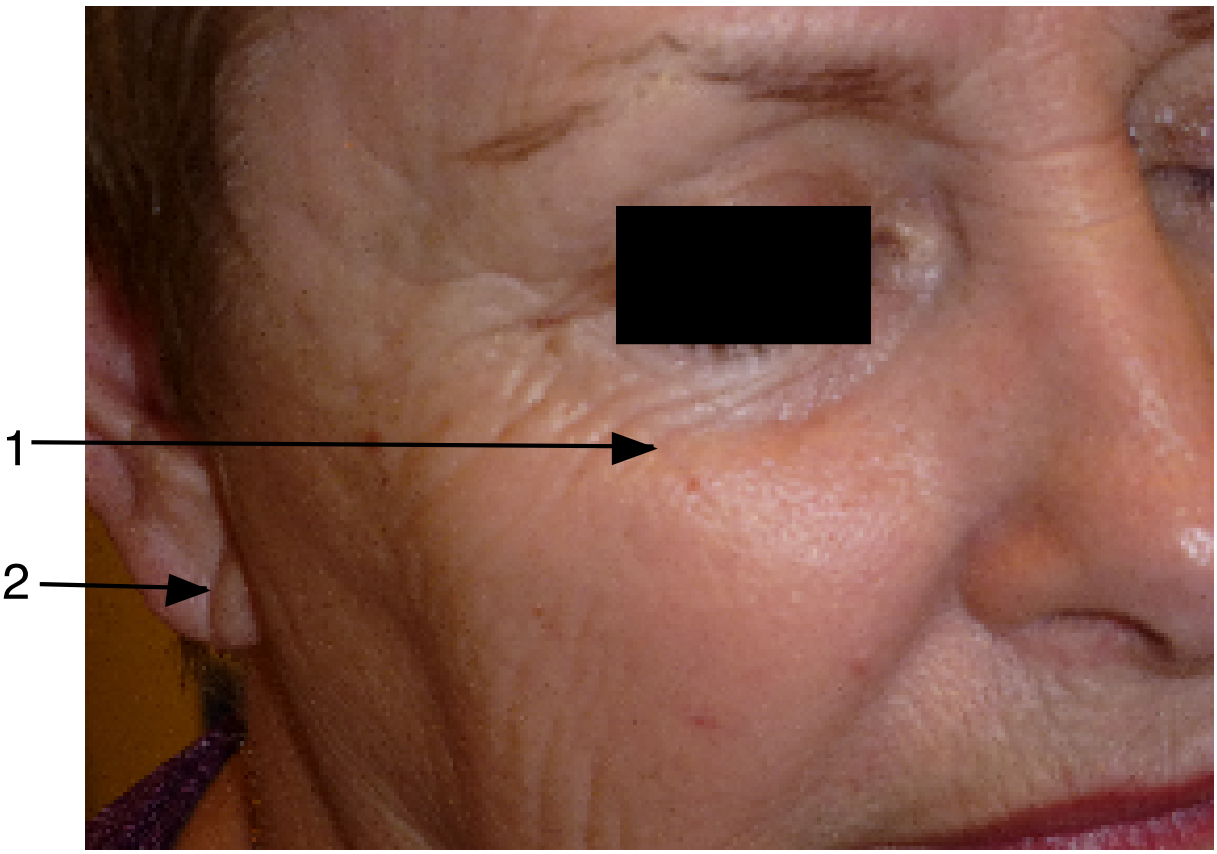
	RF	ROME	ECV	RCV	Tabac
ROME	**r=0,6561** $p=1,37^{E-50}$				
ECV	r=0,4165 **$p=3,21^{E-18}$**	**r=0,7417** $p=5,13^{E-71}$			
RCV	**r=0,6138** **$p=8,76^{E-43}$**	**r=0,6644** **$p=2,86^{E-52}$**	**r=0,4996** **$p=1,21^{E-26}$**		
Tabac	r=0,2188 $p=1,01^{E-5}$	r=0,2495 $p=4,32^{E-7}$	r=0,1957 $p=8,13^{E-5}$	r=0,2721 $p=3,22^{E-8}$	
PV	r=0,4369 $p=4,53^{E-20}$	r=0,4563 $p=5,75^{E-22}$	r=0,3503 $p=5,47^{E-13}$	**r=0,5622** **$p=1,05^{E-34}$**	r=-0,0176 $p=0,73$

Figure 1 : Morpho-vieillissement du visage



1 : ROME Ride Orbito-Malaire Externe **2 : RF Ride de Frank diagonale du lobe de l'oreille**

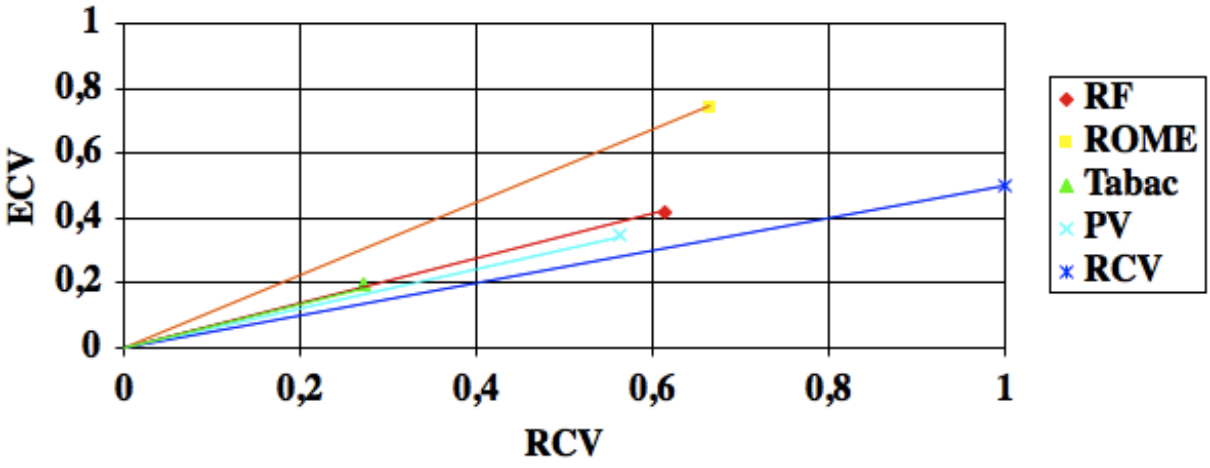
Figure 3 : Photographie illustrative



1 : Ride Orbito-Malaire Externe

2 : Ride de Frank diagonale du lobe de l'oreille

Figure 2 : Graphique des corrélations (r) de Spearman selon repère orthonormé (x=r/RCV ; y=r/ECV) :



BIBLIOGRAPHIE

[1] Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. N Engl J Med 1973;289(6):327-8

[2] Lichstein E, Chadda KD, Naik D, Gupta PK. Diagonal ear-lobe crease: prevalence and implications as a coronary risk factor. N Engl J Med 1974;290:615-6

[3] Wyre HW. The diagonal earlobe crease: a cutaneous manifestation of coronary artery disease. Cutis 1979;23:328-31

[4] Cheng TO. More research needed on the association between diagonal earlobe crease and coronary artery disease. Arch Intern Med 2000;160:2396

[5] Evrengul H, Dursunoglu D, Kaftan A et al. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association. Dermatology 2004;209:271-5

[6] Elliott WJ. Ear lobe crease and coronary artery disease. 1000 patients and review of the literature. Am J Med 1983;75(6):1024-32

[7] Andresen AR, Christiansen JS, Jensen JK. Letter: Diagonal ear-lobe crease and diabetic retinal angiopathy. N Engl J Med 1976;294:1182-3

[8] Shoenfeld Y, Mor R, Weinberger A, Avidor I, Pinkhas J. Diagonal ear lobe crease and coronary risk factors. J Am Geriatr Soc 1980;28(4):184-7

[9] Tranchesi B, Barbosa V, Piva de Albuquerque C et al. Diagonal earlobe crease as a marker of the presence and extend of coronary atherosclerosis. Am J Cardiol 1992;70:1417-20

[10] Wagner RF, Reinfeld HB, Wagner KD et al. Ear-canal hair and the ear-lobe crease as predictors for coronary-artery disease. N Engl J Med 1984;311:1317-8

[11] Motamed M, Pelekoudas N. The predictive value of diagonal ear-lobe crease sign. Int J Clin Pract 1998;52:305-6

[12] Pasternac A, Sami M. Predictive value of the ear-crease sign in coronary artery disease. Can Med Assoc J 1982;126(6):645-9

[13] Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. Am J Cardiol 2012;109(9):1283-7

[14] Burton JL. Ear-lobe crease. Lancet 1979;8111(1):328

[15] Brady PM, Zive MA, Goldberg RJ, Gore JM, Dalen JE. A new wrinkle to the ear-lobe crease. Arch Intern Med 1987;147:65-6

[16] Williams RR. Myocardial infarction risk, earlobe crease, and sleep apnoea syndrome. Lancet 1989;2:676-7

[17] Gutiu IA, Galetescu E, Gutiu LI, Raducu L. Diagonal earlobe crease : a coronary risk factor, a genetic marker of coronary heart disease, or a mere wrinkle. Ancient Greco-Roman evidence. Rom J Intern Med 1996;34(3,4):271-8

[18] Patel V, Champ C, Andrews PS, Gostelow BE, Gunasekara NP, Davidson AR. Diagonal earlobe creases and atheromatous disease: a postmortem study. J R Coll Physicians Lond 1992;26:274-7

[19] Cumberland GD, Riddick L, Vinson R. Earlobe creases and coronary atherosclerosis. The view from forensic pathology. Am J Forensic Med Pathol 1987;8:9-11

[20] Kirkham N, Murrells T, Melcher DH, Morrison EA. Diagonal earlobe creases and fatal cardiovascular disease: a necropsy study. Br Heart J 1989;61:361-4

[21] Lesbre JP, Castier B, Tribouilloy C, Labeille B, Isorni C. Le signe de Frank (sillon au niveau du lobe de l'oreille) correspond à un vieillissement global prématuré tant cutané que coronarien. Ann cardiol et angeiol 1987;36(1):37-41

[22] Miric D, Rumboldt Z, Pavic M, Kuzmanic A, Bagatin J. The role of the diagonal ear lobe crease in the clinical evaluation of coronary risk. Lijec Vjesn 1990;112(7-8):206-7

[23] Elliott WJ, Powell LH. Diagonal earlobe creases and prognosis in patients with suspected coronary artery disease. Am J Med 1996;100:205-11

[24] Dwivedi S, Jhamb R. Cutaneous markers of coronary artery disease. World J Cardiol 2010; 2(9):262-9

[25] Lambros VS. "Observation on Periorbital and Midface Aging". Plast Reconstr Surg 2007;120(5):1367-77