

**UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7**

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2014

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**NOM : PELLE** Prénoms : **Jean-Charles, Pierre, Ulysse, Marie**

Date et Lieu de naissance : **31/12/1983 à PARIS XIVe**

\_\_\_\_\_  
*Présentée et soutenue publiquement le : 29/10/2014*  
\_\_\_\_\_

**SIGNE DE FRANK ET MANIFESTATIONS DE  
L'ATHÉROSCLÉROSE : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA  
LITTÉRATURE**

Président de thèse : Professeur HENRY Patrick

Directeur de thèse : Docteur STEICHEN Olivier

**DES de médecine générale**

**UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7**

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2014

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**NOM : PELLE** Prénoms : **Jean-Charles, Pierre, Ulysse,**  
**Marie**

Date et Lieu de naissance : **31/12/1983 à PARIS XIVe**

\_\_\_\_\_  
*Présentée et soutenue publiquement le : 29/10/2014*  
\_\_\_\_\_

**SIGNE DE FRANK ET MANIFESTATIONS DE**  
**L'ATHÉROSCLÉROSE : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA**  
**LITTÉRATURE**

Président de thèse : Professeur HENRY Patrick

Directeur de thèse : Docteur STEICHEN Olivier

**DES de médecine générale**

## **Remerciements**

*A YHWH.*

Merci Marie.

Je remercie en premier lieu M. le docteur Olivier Steichen sans qui cette thèse n'existerait tout simplement pas : il en est en effet le principe et l'accomplissement. Je n'hésite pas à dire qu'il est le meilleur des directeurs de thèse, malgré la médiocre validité scientifique de cette affirmation (de l'ordre du rapport de cas, car il est le seul que je connaisse !). Enseignant avec une humilité étonnante, à la fois patient et stimulant, il a fait preuve d'une extrême pédagogie avec moi : je lui suis grandement redevable.

Je remercie vivement M. le professeur Patrick Henry d'avoir accepté si simplement et si gentiment de présider le jury de cette thèse. Je lui ai adressé mon père avec une grande confiance pour ses excellents soins cardiologiques depuis ma rencontre avec lui lors de mon externat.

Je remercie tout particulièrement M. le docteur Claude Bachmeyer avec qui j'ai d'excellents souvenirs : j'ai été très sincèrement ravi de l'assister et d'apprendre grâce à lui à la salle Bouillaud.

Je remercie bien sûr tout autant M. le professeur Karim Sacre de me faire l'honneur d'être présent à ce jury.

Je remercie Mme le docteur Elzbieta Wegorowska-Garandau pour la traduction des articles en polonais, Mme Aki Fujiwara pour les articles en japonais, Mme le docteur Salam Abbara pour l'article en persan, Mme le docteur Jing Lin pour les articles en cantonais.

Je remercie mon amie hongkongaise Rita Leung pour la recherche d'une référence en cantonais.

Je tiens aussi à remercier ma famille et mes amis, en particulier : mon père M. Charles Pellen, ma mère Mme Brigitte Pellen, ma sœur Mme Christine Mansilla et son mari, mes grands-parents M. et Mme Pierre Roussouly, mes filleuls MM. Raphaël et Zacharie Mansilla et M. Florent Léonard, ma tante Mme Régine Rocagel, Mme Lucienne Marquet-Papinnot, ainsi que mon parrain M. le docteur Patrice Pellen, prêtre et gastro-entérologue, qui m'a soutenu dans le choix de la voie médicale, avec mon oncle M. le docteur Jean-Ulysse Pellen et son épouse.

Enfin, je ne peux omettre ceux qui ont été des soutiens précieux : les pères Roger Tardy et Patrick Vedrenne, Jean-Jacques Brot, Monique-Marie Kania, Marie Odendall, Marion Stüchlick, Cyril Delahousse, Charlotte Homberg, Evelyn Georges, Amélie de Rancourt, Thérèse Martin, Bernadette Soubirous, Catherine Labouré, Agnès Gonxha Bojaxhiu, Jérôme Lejeune, Jean-Marie Vianney, Ignace Lopez de Loyola, Maximilien Kolbe, Benoît-Joseph Labre, les paroissiens de Saint Ambroise, et tous ceux qui ont prié pour moi.

Que toute personne qui n'est pas citée dans cette liste non exhaustive ne se sente pas exclue : il m'arrive d'oublier l'essentiel !

## Liste des abréviations

ACC : artère carotide commune

AIC : accident ischémique constitué

AIT : accident ischémique transitoire

aj. : ajusté

ALD : affection de longue durée

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ASAT : aspartate aminotransférase

AVC : accident vasculaire cérébral

*ba-PWV : brachial-ankle pulse wave velocity*

*CAVI : cardio-ankle vascular index*

CI : cardiopathie ischémique

cm/s : centimètres par seconde

CV : cardiovasculaire

CK : créatine kinase

Dress : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

ECA : évènement coronaire aigu

ECG : électrocardiogramme

EIM : épaisseur intima-média

ENO : échelle Newcastle-Ottawa

ENT : erreur type de la moyenne

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire

HDJ : hospitalisation de jour

HDL : *high density lipoprotein*

HTA : hypertension artérielle

IDM : infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : indice de masse corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IPS : index de pression systolique

IRM : imagerie par résonance magnétique

LDL : *low density lipoprotein*

MAP : maladie artérielle périphérique

MCV : maladie cardiovasculaire

Mm : millimètres

ND : non disponible

NO : Newcastle-Ottawa

NS : non significatif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odds ratio

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

*PN : Plaque number*

*PS : Plaque score*

RR : risque relatif

TG : triglycérides

VOP : vitesse de l'onde de pouls

# Table des matières

<b>I - Introduction</b> .....	<b>9</b>
A. Athérosclérose .....	9
1. Définition .....	9
2. Atteintes infra-cliniques .....	10
3. Morbidité .....	11
4. Mortalité .....	13
B. Signe de Frank .....	13
1. Origine .....	13
2. Définition .....	14
3. Signification .....	15
C. Question posée et démarche de réponse .....	16
<b>II - Matériel et méthodes</b> .....	<b>16</b>
A. Critères d'éligibilité des études .....	16
B. Sources d'information .....	17
C. Requêtes documentaires .....	17
D. Sélection des études .....	18
E. Recueil des données .....	18
F. Variables et indicateurs recueillis .....	19
G. Risque de biais dans les études individuelles .....	21
H. Synthèse des résultats .....	22
<b>III - Résultats</b> .....	<b>22</b>
A. Sélection des références (Figure 2) .....	22
B. Caractéristiques des études retenues .....	24
C. Mortalité globale .....	28
D. Mortalité cardiovasculaire .....	28
E. Morbidité cardiovasculaire .....	29
F. Cardiopathie ischémique .....	30
G. Évènements coronaires aigus .....	32
H. Accidents vasculaires cérébraux .....	34
I. Maladie artérielle périphérique .....	35
J. Lésions coronaires .....	35
K. Lésions de l'aorte .....	37
L. Lésions des artères cérébrales .....	37
M. Épaisseur intima-média / Plaques carotidiennes .....	38
N. Index de pression systolique .....	39
O. Vitesse de l'onde de pouls .....	39
<b>IV - Discussion</b> .....	<b>40</b>
A. Résumé des résultats .....	40
B. Interprétation des résultats .....	40
C. Limites .....	41
1. Qualité du matériel .....	41
2. Limites de la présente revue systématique .....	42
D. Perspectives .....	42
1. Perspectives pour la clinique .....	42
2. Perspectives pour la recherche .....	42
<b>V - Conclusion</b> .....	<b>44</b>

<b>Annexe I : Newcastle – Ottawa quality assessment scale (case control studies).....</b>	<b>50</b>
<b>Annexe II : Newcastle – Ottawa quality assessment scale (case cohort studies) .....</b>	<b>51</b>
<b>Annexe III : Évaluation méthodologique des études.....</b>	<b>52</b>
<b>Annexe IV : Mortalité globale.....</b>	<b>56</b>
<b>Annexe V : Mortalité cardiovasculaire .....</b>	<b>57</b>
<b>Annexe VI : Morbidité cardiovasculaire.....</b>	<b>59</b>
<b>Annexe VII : Cardiopathie ischémique.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexe VIII : Évènements coronaires aigus.....</b>	<b>67</b>
<b>Annexe IX : Accidents vasculaires cérébraux .....</b>	<b>72</b>
<b>Annexe X : Maladie artérielle périphérique .....</b>	<b>74</b>
<b>Annexe XI : Lésions coronaires .....</b>	<b>75</b>
<b>Annexe XII : Lésions de l'aorte .....</b>	<b>83</b>
<b>Annexe XIII : Lésions des artères cérébrales .....</b>	<b>85</b>
<b>Annexe XIV : Épaisseur intima-média / Plaques carotidiennes .....</b>	<b>87</b>
<b>Annexe XV : Index de pression systolique.....</b>	<b>89</b>
<b>Annexe XVI : Vitesse de l'onde de pouls.....</b>	<b>90</b>



## **Table des illustrations**

Figure 1 - Signe de Frank .....	14
Figure 2 - Diagramme de flux de la revue systématique.....	23
Tableau 1 - Caractéristiques générales des études incluses .....	25

# **I - Introduction**

## **A. Athérosclérose**

### **1. Définition**

Selon l'OMS en 1954, l'athérosclérose est « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides (athérome), de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la média » (1). C'est un processus évolutif dont l'*American Heart Association (AHA)* a défini 6 types lésionnels successifs, allant d'une lésion microscopique sans traduction clinique et pouvant exister dès l'enfance (type I) à une plaque fibro-lipidique plus ou moins calcifiée (type V) qui peut se compliquer (type VI) (2,3).

Il s'agit d'un phénomène physiopathologique anatomiquement diffus, bien que son expression clinique et infra-clinique puisse n'être caractérisée que dans un territoire artériel circonscrit. Ses conséquences pathologiques peuvent être définies selon deux groupes. En premier lieu, les conséquences chroniques de l'altération progressive de la paroi artérielle qui peuvent produire :

- une sténose de la lumière artérielle par épaissement de l'intima, avec une diminution du débit sanguin, une diminution de la pression sanguine locale par effet Venturi pouvant accentuer ce rétrécissement (la paroi se comprimant), une augmentation de la vitesse de l'écoulement sanguin avec l'apparition de turbulences ;
- un anévrisme ou dilatation du calibre artériel par amincissement localisé de la média perdant ses propriétés musculo-élastiques ;
- une rigidification de la paroi des artères due à l'altération des propriétés musculo-élastiques de la média.

En second lieu, les phénomènes aigus liés à l'activité de la plaque d'athérosclérose au niveau de l'intima :

- l'ulcération ou fissuration ;
- l'hémorragie ou hématome intra-plaque pouvant aller jusqu'à la dissection de la paroi ;

- la formation d'un thrombus au contact de l'ulcération, tout ou partie de celui-ci pouvant emboliser dans le territoire d'aval ;
- l'embolie athéromateuse, les dépôts lipidiques étant issus de l'ulcération.

## **2. Atteintes infra-cliniques**

Les types I à III de la classification de l'*AHA* ne donnent lieu à aucune manifestation clinique. Toutefois, les modifications pariétales précoces peuvent être identifiées par la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne (EIM), laquelle est reconnue comme un marqueur fiable d'athérosclérose systémique (4–6). Il s'agit de la distance entre les interfaces lumière-intima et média-adventice, mesurée par échographie. Le seuil habituellement considéré comme pathologique est de 0,9 mm.

De même, la mesure de l'index de pression systolique (IPS) à l'aide d'un sphygmomanomètre et d'une sonde de doppler continue peut révéler l'existence de sténoses. Il s'agit du rapport de la pression artérielle systolique au niveau de l'artère tibiale postérieure ou pédieuse sur la pression artérielle systolique de l'artère brachiale. Une valeur inférieure au seuil de 0,9 est généralement considérée comme synonyme de maladie artérielle périphérique (MAP) (7). Une valeur supérieure à 1,3 ou une incompressibilité des artères caractérise une médiocalcose.

Enfin, la vélocité de l'onde de pouls (VOP), c'est-à-dire la vitesse de propagation de l'onde de pression systolique le long de la paroi artérielle, permet d'évaluer la rigidité de la paroi artérielle (8) : plus cette dernière est grande, plus la VOP sera élevée. Elle se mesure à l'aide de capteurs pléthysmographiques disposés sur les artères carotides et fémorales (ou autres) ainsi que des données anthropométriques. Le seuil pathologique dépend de l'âge (9).

Les types IV et V ainsi que les anévrysmes non compliqués peuvent n'entraîner aucun symptôme selon leur localisation, l'éventuelle suppléance et les conditions fonctionnelles propres à chaque patient. Le diagnostic de ces lésions silencieuses est tout l'enjeu de la stratégie

de prévention primaire\* qui repose sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV). Ces derniers se scindent en deux catégories :

- les FDRCV non modifiables que sont l'âge, le sexe masculin, les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce, l'origine ethnique ;
- les FDRCV modifiables que sont le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la dyslipidémie, l'obésité, la sédentarité, un régime alimentaire déséquilibré, le mésusage d'alcool.

Une stratégie combinant efficacement mesures médicamenteuses et hygiéno-diététiques permet d'éviter l'évolution vers la maladie patente (10,11).

### **3. Morbidité**

Les conséquences pathologiques de l'athérosclérose résultent des phénomènes suivants :

- l'ischémie aiguë ou chronique selon le mode de constitution de la sténose artérielle (pouvant aller jusqu'à l'occlusion) qui est responsable d'une diminution ou d'un arrêt de l'apport en oxygène et en nutriments aux tissus (pouvant aboutir à la nécrose) ;
- l'augmentation de la post-charge et du travail myocardique qui, de même que l'ischémie chronique des tissus les plus périphériques, est secondaire d'une part à la diminution de la capacitance de l'aorte (et donc de l'amortissement de la pulsatilité du débit sanguin) et d'autre part à l'augmentation de la résistance à l'écoulement du flux ;
- la fissure puis rupture d'anévrisme.

La traduction clinique de ces phénomènes dépend évidemment de leur localisation anatomique. La morbidité cardiovasculaire due à l'athérosclérose est dominée par la cardiopathie ischémique et de la maladie cérébrovasculaire (12). A l'échelle mondiale selon l'OMS (13), les maladies cardiovasculaires sont la cause de 10% des incapacités et de la charge de morbidité globale. Au sein de ces 10%, la part pour les hommes de la cardiopathie ischémique est de 45%, celle de la maladie cérébrovasculaire de 29%, et de respectivement 37% et 33% pour les femmes.

---

\* prévention primaire s'entendant ici comme la prévention de l'apparition d'une maladie symptomatique et/ou de lésions secondaires (ischémie voire nécrose).

La cardiopathie ischémique correspond à une ou plusieurs lésion(s) du territoire coronaire. In vivo, ces lésions peuvent être diagnostiquées par angiographie ou scanner. L'ischémie myocardique s'identifie à l'aide de l'électrocardiogramme (ECG) (anomalies systématisées du segment ST), de la scintigraphie au thallium (hypoperfusion systématisée) et de l'échographie (hypo- ou akinésie segmentaire sous dobutamine) essentiellement. Lorsqu'elle est aiguë, elle provoque souvent une douleur qui est une composante d'un syndrome coronaire aigu. L'ischémie peut aboutir à la nécrose ou infarctus du myocarde (IDM), reconnu par l'ECG (ondes Q), les anomalies morphologiques de la paroi (contractilité à l'échographie par exemple), et l'ascension plasmatique percritique significative des biomarqueurs cardiaques (troponine, CK, ASAT) (14). En France (selon l'InVS en 2012), la prévalence masculine des cardiopathies ischémiques est estimée à 3,9%, contre 1,9% pour les femmes (dont respectivement 2,0% et 0,6% pour les IDM). En 2008, il y a eu 214 500 hospitalisations dont 56 100 pour IDM (hors transferts et HDJ) (15).

La maladie cérébrovasculaire s'appréhende selon deux mécanismes principaux (16) :

- l'ischémie, correspondant à 80% des accidents vasculaires cérébraux (AVC), dont les causes sont l'athérosclérose (30%), la maladie des petites artères due essentiellement à l'HTA (infarctus profonds dits « lacunaires », 20%), une cardiopathie emboligène (20%), une cause autre ou inconnue (30%),
- l'hémorragie, correspondant à 20% des AVC, secondaire à l'HTA pour 50% (le plus souvent par la lipohyalinose des petites artères profondes).

La part directe de l'athérosclérose (selon une définition restrictive) dans la maladie cérébrovasculaire n'est donc que de 24% et correspond à une ou plusieurs lésion(s) du territoire carotidovertébral, dont le diagnostic se fait par imagerie (échographie doppler, angio-IRM, angioscanner, angiographie). L'ischémie aiguë peut être transitoire (accident ischémique transitoire, AIT) ou aboutir à la nécrose (accident ischémique constitué, AIC), visible par IRM ou scanner. Elle entraîne un déficit neurologique systématisé pouvant éventuellement régresser. La prévalence des AVC en France est estimée à 1,2% (données 2008-2009) (17), avec 142 147

hospitalisations (hors transferts et HDJ) en 2007 (18), et 330 000 bénéficiaires de l'ALD n°1 ( « AVC invalidant » ) en 2009.

Parmi les autres manifestations possibles de l'athérosclérose, citons les anévrysmes de l'aorte abdominale et la maladie artérielle périphérique (MAP, ou improprement : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AOMI) correspondant à une ischémie aiguë ou chronique des membres inférieurs (due à une ou plusieurs sténose(s) reconnue(s) par la mesure de l'IPS et précisée(s) en échographie-doppler, angio-IRM ou scanner, angiographie, ou bien parfois seulement à la rigidité artérielle).

#### **4. Mortalité**

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de décès dans le monde, avec une part de 30% de la mortalité globale (48% de la mortalité due aux maladies non transmissibles), soit 17,3 millions de décès en 2008, dont 7,3 millions attribuables à la cardiopathie ischémique et 6,2 millions à la maladie cérébrovasculaire (13). En France, la cardiopathie ischémique est la deuxième cause de décès (37 700 en 2008) tant pour les hommes (21 500) que pour les femmes (16 200) (15). La maladie cérébrovasculaire avec 32 277 décès en 2008 est la première cause de mortalité chez les femmes (18 780), la troisième chez les hommes (13 497) (18).

### **B. Signe de Frank**

#### **1. Origine**

Le signe de Frank tient son nom du cardiologue Sanders T. Frank dont les rapports de cas publiés en août 1973 dans le *New England Journal of Medicine* forment le premier article à l'avoir décrit en présumant son association aux maladies cardiovasculaires (19). La première étude comparative est l'étude cas/témoin d'Edgar Lichstein initiée en juillet 1970 et achevée en juin 1973 ; elle est également publiée dans le *New England Journal of Medicine* mais en mars

1974 seulement (20). Une association statistiquement significative est trouvée dans un effectif de 836 individus entre ce signe et l'infarctus aigu du myocarde.

## 2. Définition

Le signe de Frank est une ride cutanée parcourant le lobule de l'auricule à partir de l'incisure inter-tragique en direction de son bord libre, typiquement en oblique ou diagonale dans le sens antéropostérieur (Figure 1). Sa définition exacte varie selon les auteurs, l'attitude prédominante étant de considérer ce signe présent dès qu'une ride de ce type chemine sur au moins un tiers ou la moitié du lobe d'au moins une oreille. Parfois il est reconnu positif uniquement si la ride traverse la totalité du lobe et/ou que les deux oreilles sont atteintes. Parfois un critère de profondeur de la ride est utilisé (21,22). Certains auteurs proposent une définition semi-quantitative avec une gradation du signe d'après l'un ou plusieurs des paramètres précédents. Enfin, la position du corps dans laquelle le signe est recherché pourrait ne pas être indifférente, car décrite par certains comme pouvant modifier son apparence (23,24).



**Figure 1 - Signe de Frank\***

---

\* [http://pinna.hawkelibrary.com/anatomicalvariations/1\\_12](http://pinna.hawkelibrary.com/anatomicalvariations/1_12)

### **3. Signification**

Il est quasi consensuel d'affirmer que la prévalence du signe de Frank augmente avec l'âge, et qu'il apparaît le plus souvent après 40 ans. Il est exceptionnel avant l'âge de 30 ans. Quelques cas ont toutefois été rapportés en pédiatrie, dont des enfants atteints d'un syndrome polymalformatif (syndrome de Beckwith) (25–28). Il est également plus fréquent chez les hommes.

Un lien avec l'origine ethnique a été supposé (29–31). Cependant, bien que les données soient plus nombreuses pour les caucasiens et très rares pour les populations noires, la grande diversité des pays d'origine des études disponibles combinée à l'homogénéité de leurs résultats laisse peu de crédit à cette hypothèse (32). Un lien avec la forme du lobule de l'oreille (31) ou le port de boucles d'oreille est parfois évoqué mais n'a pas été étudié.

Son association avec l'athérosclérose a été étudiée depuis sa description princeps en 1973, en particulier dans la maladie coronaire, mais reste controversée (33). La critique la plus courante est que cette relation est uniquement la résultante de facteurs de confusion : FDRCV déjà établis, singulièrement l'âge et le sexe masculin (21,31,34–39). En pratique, le signe de Frank demeure donc largement ignoré et n'est pas utilisé pour dépister les candidats aux mesures de prévention primaire.

Sur le plan anatomopathologique, les quelques études biopsiques réalisées (40–44) n'ont pas permis d'identifier un aspect lésionnel spécifique et encore moins d'établir une relation de causalité avec l'athérosclérose. Certaines trouvent une dégénérescence des fibres d'élastine et de collagène, une dilatation des capillaires ou un épaissement de la paroi des pré-artérioles. Une association avec une modification de la microcirculation (rétinopathie) n'a pas été montrée dans le diabète (38,45,46).

Certains ont supposé que le signe de Frank pourrait être un marqueur androgénique aux côtés de la calvitie et de la pilosité des oreilles, renforçant sa relation aux maladies cardiovasculaires (47–49). D'autres spéculations ont existé, parfois surprenantes comme la



tentative de rapprochement avec la médecine chinoise, bien que le lobule ne corresponde pas au myocarde sur la cartographie de l'oreille en acupuncture (37,50,51).

### **C. Question posée et démarche de réponse**

La question posée est d'établir si le signe de Frank est associé de manière indépendante aux manifestations cliniques et infra-cliniques de l'athérosclérose. Une revue systématique de la littérature a été menée afin de faire l'état des données disponibles sur cette question.

## **II - Matériel et méthodes**

### **A. Critères d'éligibilité des études**

La population cible de notre étude était celle des soins primaires. Dans la pratique, le signe de Frank a toutefois été étudié essentiellement chez les patients de cardiologie. Nous avons considéré qu'il était licite d'inclure toute étude portant sur une population adulte, le sexe étant indifférent. La population pédiatrique est en effet indemne de manifestation pathologique de l'athérosclérose.

Le facteur d'exposition évaluée devait être le signe de Frank, quelles que soient les variantes éventuelles de sa définition. L'effet de l'exposition devait porter sur au moins une maladie cardio-vasculaire ou bien au moins une conséquence infra-clinique quantifiable de l'athérosclérose. Toute étude non comparative a été exclue. Seules ont donc été retenues les études transversales cas/témoin ou exposé/non exposé, ou bien celles de cohorte exposé/non exposé, rétrospectives ou prospectives.

Les études ont été recherchées à partir de 1973, date de la publication princeps (19), sans restriction de langue. Les études non publiées n'ont pas été cherchées.

## **B. Sources d'information**

La recherche a porté sur les bases de données *Medline*, *Embase* et *Web of Science* interrogées à partir de 1973 jusqu'à juillet 2013. Elle a été étendue à l'ensemble des références bibliographiques des articles sélectionnés. Il n'y a pas eu de contact avec les auteurs.

L'intérêt d'utiliser comme source les trois bases de données sus-citées est leur complémentarité. En effet, *Medline* et *Embase* répertorient chacune environ 5000 périodiques dont 3000 sont communs. En ce qui concerne les 2000 périodiques propres à chacune, ils sont plutôt anglophones et américains pour *Medline*, et à l'inverse plutôt non-anglophones et européens pour *Embase*. Les études présentant des résultats positifs étant plus souvent publiées en anglais et dans des revues américaines, il est important de ne pas omettre *Embase* afin d'équilibrer la recherche (52). *Embase* intègre désormais les entrées *Medline*, mais la correspondance entre les deux systèmes d'indexation (respectivement *Emtree* et le *Medical Subject Headings* ou *MeSH*) est très imparfaite. *Medline* ne peut donc pas être ignorée. *Web of Science*, quant à elle, répertorie les actes de nombreux congrès et autorise des modes de recherche originaux. En particulier, elle donne accès aux références citant un article spécifique d'intérêt, comme un article princeps.

## **C. Requêtes documentaires**

Les termes de recherche employés étaient « Frank's sign » et ses synonymes (« cleft lobe sign », « ear lobe crease », « ear-lobe crease », « earlobe crease », « ear crease ») et pour les variantes des manifestations de l'athérosclérose : « atherosclerosis », « endothelium », « arteries », « aortic diseases », « coronary artery disease », « myocardial ischemia », « peripheral vascular disease », « stroke », « carotid artery diseases ».

Par exemple, la base de données *Medline* a été explorée en utilisant la requête suivante :

```
("Ear, External"[Major] OR "Frank's sign" OR ((earlobe OR ear-lobe OR lobe) AND (cleft OR crease*)) AND ("Aortic Diseases"[major] OR "Coronary Artery Disease"[major] OR "Myocardial Ischemia"[major] OR "Peripheral Vascular Diseases"[major] OR "Stroke"[major] OR "Carotid Artery Diseases"[major] OR
```

```
"Endothelium, Vascular"[major] OR "Atherosclerosis"[major] OR "Arteries"[major])) OR ("Frank's sign" OR ((earlobe OR ear-lobe OR lobe) AND (cleft OR crease*))) NOT MEDLINE[sb]).
```

Le premier membre de la requête identifie les articles indexés par des mots clés et le second membre les articles encore en attente d'indexation.

#### **D. Sélection des études**

Deux investigateurs indépendants, le docteur Olivier Steichen (praticien hospitalier dans le service de médecine interne de l'hôpital Tenon à Paris et maître de conférence des universités de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie), et moi-même (médecin généraliste doctorant par la présente à la faculté de médecine Denis Diderot) ont procédé à une sélection des références obtenues à la lecture de leurs titres, de leurs résumés et de leurs mots clés dans un premier temps. L'objectif de cette première sélection était d'exclure la littérature ne faisant manifestement pas référence au signe de Frank ou aux manifestations de l'athérosclérose. Après accord sur les différences de sélection entre les deux investigateurs, une seconde sélection sur texte intégral des articles restants a permis de ne retenir que les études comparatives présentant des données originales.

Les textes intégraux ont été cherchés à la bibliothèque interuniversitaire de médecine à Paris. Ceux qui n'y étaient pas disponibles ont été demandés gracieusement aux revues ou bien acquis à la *National Library of Medicine*. Le logiciel de gestion des références utilisé était *Jabref version 2.9.2*.

#### **E. Recueil des données**

Le recueil des données a été effectué par moi-même, sous supervision et contrôle rétroactif du co-investigateur. Des tableaux *Excel* ont été élaborés afin de procéder à l'extraction des données. Un modèle général a été établi, cumulant l'ensemble des variables d'intérêt. Celui-ci a été complété par des variables spécifiques à chaque manifestation de l'athérosclérose.

Un tableau de recueil de données a ainsi été conçu pour chaque manifestation de l'athérosclérose suivante : mortalité globale et cardiovasculaire, morbidité cardiovasculaire composite, cardiopathie ischémique, évènements coronaires aigus (ECA) (dont IDM), accidents vasculaires cérébraux (AVC), maladie artérielle périphérique (MAP), lésions coronaires, lésions aortiques, lésions des artères cérébrales, épaisseur intima-média (EIM) / plaque carotidienne, index de pression systolique (IPS), vélocité de l'onde de pouls (VOP), dysfonction endothéliale. Les données de chaque article retenu ont été abstraites dans le ou les tableau(x) correspondant(s) aux manifestations étudiées.

Pour les articles en langue polonaise, japonaise, perse et chinoise, il a été fait appel à un traducteur. Pour les articles en langue espagnole, danoise, allemande et croate, les connaissances linguistiques des auteurs éventuellement aidées d'un logiciel de traduction (*Google translate*) ont permis de satisfaire au recueil des données.

Les données numériques recherchées qui n'étaient pas directement présentées ont été calculées à partir des éléments disponibles. De même, pour l'évaluation de la significativité des différences de proportions entre les groupes, le test de Fisher a été calculé à l'aide du logiciel *QuickClacs* (numéro de version non disponible) de *GraphPad Software* le cas échéant. Pour l'évaluation de la significativité des différences de moyennes avec écart-types entre les groupes, c'est le test-t de Student pour échantillons non appariés qui a été calculé à l'aide du même logiciel.

## **F. Variables et indicateurs recueillis**

Pour l'ensemble des études ont été notés : le schéma expérimental, la période d'étude, le pays ; la population étudiée, les critères d'inclusion et d'exclusion ; la présence d'une définition du signe de Frank, son mode de reconnaissance, la prise en compte de son caractère uni ou bilatéral, sa reproductibilité ; la reproductibilité ou l'expérience des évaluateurs concernant la manifestation athérosclérotique ; la définition des sujets non-exposés ou témoins et leur origine ; la représentativité de la population (vis-à-vis de la communauté), le caractère consécutif des

inclusions ; le mode de contrôle sur l'âge et le sexe, les autres facteurs confondants considérés puis pris en compte et leur mode de contrôle le cas échéant ; le caractère aveugle des investigateurs entre le signe de Frank et les manifestations de l'athérosclérose, le mode identique d'évaluation entre les groupes, la comparabilité des données manquantes entre les groupes, la description suffisante des groupes notamment des données sur l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique, le cholestérol, les antécédents cardiovasculaires, l'hémoglobine glyquée ou la glycémie, la pression artérielle (PA), l'Index de Masse Corporelle (IMC), la proportion d'hypertendus, de diabétiques, de dyslipidémiques, d'obèses, de fumeurs ; le nombre de cas ou sujets exposés, celui de témoins ou de sujets non exposés ; la comparabilité des groupes et les facteurs déséquilibrés entre eux. Pour les études de cohorte ont été recherchés également la durée de suivi et le taux de suivi.

Pour l'ensemble des études portant sur au moins une manifestation clinique de l'athérosclérose ont été notés la présence d'une définition de celle-ci, la source et la validité de son attribution, le moment de sa survenue, la présence d'une classification de sous-types, de sévérités ou de causes, le type d'imagerie, les pourcentages de sa survenue chez les cas ou exposés et chez les témoins ou non exposés, avec le  $p$  correspondant, le Risque Relatif (RR) ou l'Odds Ratio (OR) avec l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) correspondant.

Pour les études portant sur les lésions artérielles ont été notés le seuil de définition d'une sténose, la cause et le mode de diagnostic des lésions, la mesure de leur extension par un score, leur imputabilité probable dans une manifestation clinique, une classification du nombre d'artères/troncs atteints, les pourcentages de sujets présentant une ou des lésion(s) ou bien un score lésionnel pathologique chez les cas ou exposés puis chez les témoins ou non exposés, ou encore la moyenne du score lésionnel chez les cas ou exposés et chez les témoins ou non exposés, avec pour l'ensemble de ces dernières variables numériques, le  $p$ , le RR ou OR avec l'IC 95% leur correspondant.

Pour les publications relatives à l'EIM et aux plaques carotidiennes ont été notés le nombre de mesures, le site, le côté, la paroi (antérieure ou postérieure), le mode échographique,

sa résolution, le temps de la mesure, son caractère multi-site et manuel ou (semi-)automatique, le seuil, la présence d'une définition de plaque et de plaque sténosante, leur mesure dans les limites de la paroi, la moyenne de l'EIM avec son écart-type chez les exposés et les non exposés, les pourcentages de sujets avec une EIM augmentée, avec des plaques, et enfin avec des plaques sténosantes chez les exposés et les non exposés, à chaque fois avec le  $p$  correspondant. Les données sur les plaques sténosantes étaient à destination du critère de jugement : lésions des artères cérébrales.

Pour les articles traitant de l'IPS ont été notés le nombre de mesures, leur caractère bilatéral et automatique, leur mode de traitement, leur exécution avec un protocole adéquat, la présence d'une définition de la MAP par un seuil d'IPS, la nature symptomatique ou non de la MAP et sa classification selon la sévérité, la moyenne avec son écart-type de l'IPS et les pourcentages de sujets avec un IPS supérieur au seuil chez les exposés et les non exposés, avec les  $p$  correspondants.

Enfin, pour les études relatives à la VOP ont été notés le nombre de mesures et leur technique : automatique et bilatéral ou non, selon un protocole\* adapté ou non, la distance mesurée, la mesure centrale ou périphérique de pression artérielle, le seuil considéré comme pathologique, la présence d'une maladie cardiovasculaire connue chez les sujets étudiés, la moyenne avec son écart-type de la VOP et les pourcentages de sujets avec une VOP supérieure au seuil chez les exposés et les non exposés, avec les  $p$  correspondants.

### **G. Risque de biais dans les études individuelles**

L'échelle Newcastle-Ottawa a été adaptée au sujet d'étude puis appliquée à chaque article retenu, et ce autant de fois par article qu'il y avait de critères de jugement. Tout critère de qualité non spécifié a été considéré comme étant non satisfait. L'échelle NO existante pour les études cas/ témoin a également été utilisée pour les études exposé/ non exposé afin d'éviter un biais de

---

\* « Les mesures de rigidité artérielle doivent être réalisées : dans une pièce calme à la température stabilisée (si possible 22-23°C), sur un sujet en décubitus dorsal, au repos depuis au moins 10 minutes, à la même heure de la

notation selon le schéma des études transversales. Les échelles NO correspondant aux études transversales et de cohorte sont présentées en Annexes I et II.

## **H. Synthèse des résultats**

Une évaluation qualitative des résultats a ensuite été réalisée pour chaque manifestation de l'athérosclérose pour laquelle au moins une référence a été incluse.

## **III - Résultats**

### **A. Sélection des références**

Après requêtes, 598 références ont été obtenues pour *Embase*, 202 pour *Medline*, et 147 pour *Web of Science*. L'ensemble, après suppression des doublons, correspondait à un total de 804 références, soumises à la sélection sur titres, résumés et mots clefs : 688 ont été exclues : 646 ne concernaient pas le signe de Frank, 3 n'avaient pas de rapport avec une complication de l'athérosclérose, 4 étaient des rapports de cas, 28 des revues, 7 suscitaient un autre motif de rejet. Il y avait une très bonne concordance entre les sélections des deux investigateurs, réciproquement en aveugle l'une de l'autre, avec un coefficient kappa de Cohen de 0,83. Toutes les divergences ont été résolues sans difficulté.

Les textes intégraux de 116 références ont donc été cherchés et leur lecture a permis l'identification de 18 références supplémentaires, dont les textes intégraux ont également été cherchés, conduisant à 134 références éligibles à la sélection sur texte intégral.

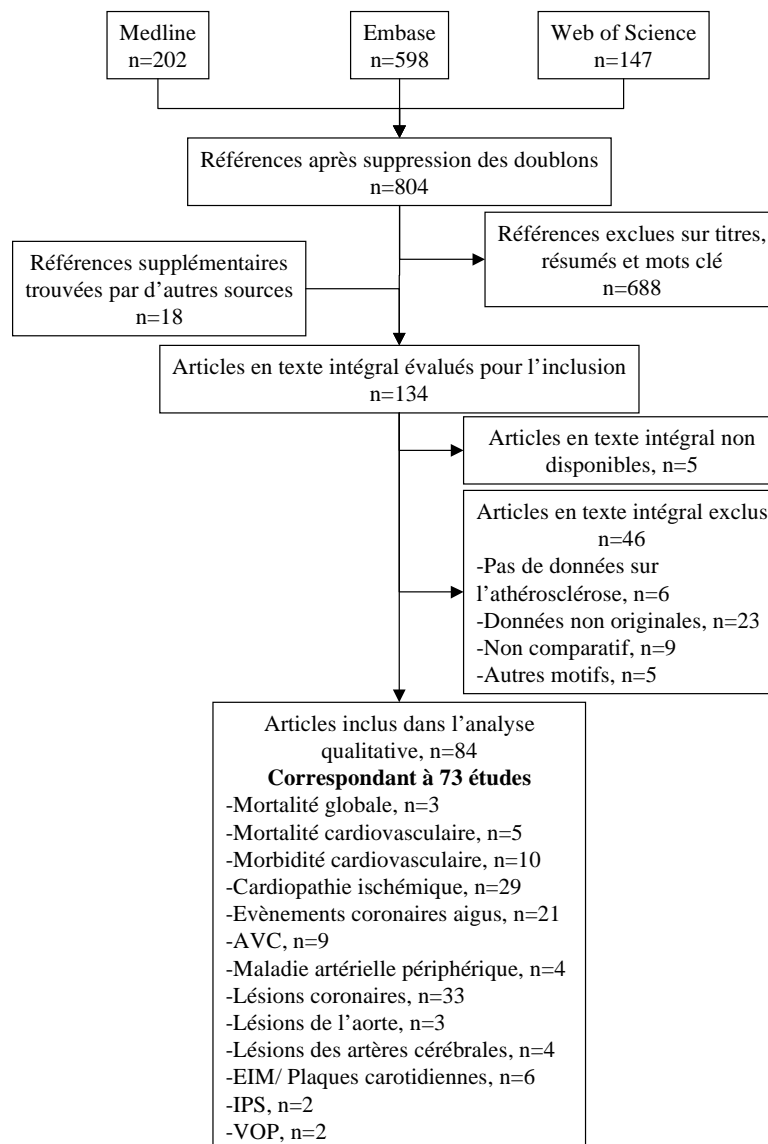
Parmi celles-ci, 5 textes intégraux n'étaient pas disponibles, dont une référence jumelle (même auteur, même année de publication, première moitié du titre étant le titre complet de sa jumelle, mais revue différente) d'une autre dont le texte intégral était disponible.

---

journée en cas de mesures répétées, au moins 3 heures après un repas, la prise de café, ou une cigarette, sur un sujet qui ne parle pas et ne dort pas, pendant une durée supérieure au cycle respiratoire (5-6 secondes) » (9).

Sur les articles disponibles, 46 ont été exclus : 6 n'offraient pas de données sur l'athérosclérose, 23 n'étaient pas des données originales, 9 étaient des études non comparatives, et 5 enfin étaient rejetées pour un autre motif. Le matériel final était donc constitué de 84 références correspondant à 73 études.

Parmi ces 73 études, le nombre de celles contenant des données relatives aux critères de jugements suivants étaient de : 3 pour la mortalité globale, 5 pour la mortalité cardiovasculaire, 10 pour la morbidité cardiovasculaire, 29 pour la cardiopathie ischémique, 21 pour les évènements coronaires aigus, 9 pour les AVC, 4 pour la MAP, 33 pour les lésions coronaires, 3 pour les lésions de l'aorte, 4 pour les lésions des artères cérébrales, 6 pour l'EIM, 2 pour l'IPS, 2 pour la VOP, et aucune pour la dysfonction endothéliale.



**Figure 2 - Diagramme de flux de la revue systématique**



## **B. Caractéristiques des études retenues**

Les 73 études retenues dans la revue systématique sont marquées par une grande hétérogénéité. En effet, 19 ont été publiées entre 1973 et 1982, 22 entre 1983 et 1992, 12 dans la période 1993-2002, et 20 depuis 2003 jusqu'à juillet 2013. Il y a 3 études de cohorte et 70 études transversales. Sept études concernent une population de soins primaires (53–59), dont une étude de cohorte notée 9/9 à l'aide de l'échelle NO. Les effectifs inclus varient très fortement de 34 à 13 164 patients. Les lieux des études sont également variés : 21 ont été réalisées en Europe, 20 en Amérique du Nord, 13 dans l'Est asiatique, 8 au Moyen Orient, 8 en Amérique centrale et du Sud, 2 dans la région Pacifique, et une dans l'Ouest asiatique. Enfin, leur qualité méthodologique est tout aussi diverse. Celles qui atteignent la note 9/9 avec l'échelle NO pour au moins un critère de jugement sont au nombre de 6. A l'inverse, 26 ont un score NO inférieur à 6/9 pour au moins un critère de jugement. Leurs évaluations pour chaque critère de l'échelle NO sont présentées en Annexe III.

**Tableau 1 - Caractéristiques générales des études incluses**

Etude	Pays	Période	Schéma expérimental	Recrutement	Signe de Frank	Critère(s) de jugement
Andersen 1975/ Christiansen 1975	Danemark	11/1974-11/1975	Cas/témoin	Hospitalier général	Unilatéral inclus	4, 5
Bahcelioglu 2005	Turquie	05/2003-06/2003	Cas/témoin	Ambulatoire général	Unilatéral inclus	4, 5
Bernabo 1983	Argentine	08/1980-08/1982	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	5, 6
Brady 1986/1987	Etats-Unis	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Buchaca Faxas 1995	Cuba	04/1987-01/1989	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	4, 5, 8
Celik 2007	Turquie	ND	Exposé/non exposé	Communauté	Unilatéral inclus	11
Choi 2009	Corée du Sud	11/2007-03/2008	Exposé/non exposé	Ambulatoire général	Unilatéral inclus	8
Cumberland 1987	Etats-Unis	ND	Cas/témoin	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral inclus	8
Davis 2000	Australie	ND	Exposé/non exposé	Ambulatoire spécialiste	ND	4
Doering 1977	Etats-Unis	ND (10 semaines)	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	4
Dytfelt 2002	Pologne	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral à part	5, 8
Eber 1993	Autriche	ND (12 mois)	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	1
Edston 2006	Suède	1999-2004	Exposé/non exposé	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral inclus	2, 3, 4, 5, 8, 9, 10
Ekici 2013	Turquie	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Elliott 1983	Etats-Unis	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste et général	ND	4, 5, 8
Elliott 1989/1990/1991	Etats-Unis	1979-1989	Cohorte prospective	Hospitalier général	Unilatéral inclus	1, 2, 4, 5
Elliott 1992/1996	Etats-Unis	04/1982-06/1992	Cohorte prospective	Hospitalier spécialiste	Unilatéral à part	1, 2, 3, 4, 5, 8
Evrengul 2004	Turquie	2001-2002	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral exclu	8
Farrell 1980	Irlande du Nord	12/1979	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	5
Fisher 1980	Etats-Unis	ND	Cas/témoin	Hospitalier général	Unilatéral inclus	4
Gibson 1986	Etats-Unis	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Gini 1980	Argentine	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	4
Glavic 2007/2008	Croatie	04/2006	Exposé/non exposé	Ambulatoire spécialiste	ND	11
Gral 1983	Etats-Unis	ND	Exposé/non exposé	Ambulatoire général	Unilatéral inclus	3, 4, 6, 7
Gutiu 1986	Roumanie	1984-1986	Exposé/non exposé	Hospitalier général	Unilatéral inclus	4
Haft 1979	Etats-Unis	ND (12 mois)	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	ND	8
Higuchi 2009	Japon	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral exclu	3, 8, 11, 12, 13
Ishii 1990	Japon	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	3, 8, 9

Critères de jugement : mortalité globale (1), mortalité cardiovasculaire (2), morbidité cardiovasculaire (3), cardiopathie ischémique (4), événements coronaires aigus (5), AVC (6), MAP (7), lésions coronaires (8), lésions de l'aorte (9), lésions des artères cérébrales (10), EIM/ Plaques carotidiennes (11), IPS (12), VOP (13)

Etude	Pays	Période	Schéma expérimental	Recrutement	Signe de Frank	Critère(s) de jugement
Kaukola 1978/1979	Finlande	03/1976-04/1977	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral à part	5, 8
Kenny 1989	Irlande	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	ND	5, 8
Kim 2004	Canada	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	ND	5, 6, 10, 11
Kirkham 1989	Angleterre	ND	Exposé/non exposé	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral inclus	2
Kitayama 2000	Japon	ND	Exposé/non exposé	Communauté	ND	11
Korkmaz 2013	Turquie	ND	Exposé/non exposé	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral inclus	7, 12
Kristensen 1980	Danemark	ND	Exposé/non exposé	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral exclu	3, 4, 5, 6
Kuon 1995	Allemagne	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	ND	5, 8
Kuri 2001	Japon	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	4
Suen 2012	Hong-Kong	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	4
Lamot 2007	Argentine	03/2004-12/2004	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	4
Lesbre 1986/1987	France	ND (6 mois)	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Levine 1993	Etats-Unis	ND (1 an)	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	3, 4, 6
Lichstein 1974	Etats-Unis	07/1970-06/1973	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	5
Lichstein 1976/1976a	Etats-Unis	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral à part	8
Madre 1993	Espagne	ND (6 mois)	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	ND	4
Malek 2009	Iran	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	ND	6
Mehta 1974	Etats-Unis	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	ND	8
Miot 2006	Brésil	01/2004-09/2005	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral exclu	8
Miric 1990	Croatie	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	ND	4
Miric 1998	Croatie	01/1991-11/1997	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	5
Moncada 1979	Mexique	ND	Exposé/non exposé	Communauté	ND	4
Moraes 1992	Irlande	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier général	ND	4, 6, 7
Motamed 1998	Angleterre	ND	Cas/témoin	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral inclus	4
Murai 1983	Japon	ND	Cas/témoin	ND	ND	3, 4, 6
Nyboe 1989	Danemark	01/1976- 12/1983	Cohorte prospective	Communauté	Unilatéral inclus	5
Pasternac 1982	Canada	ND	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Patel 1992	Angleterre	ND	Exposé/non exposé	ND	Unilatéral exclu	2, 3, 5, 8, 9, 10
Ramos 2010	Brésil	ND	Cas/témoin	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral exclu	7
Rhoads 1977	Hawaï	04/1974-12/1974	Cas/témoin	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral inclus	5
Salamati 2008	Iran	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Shibuya 1982/1983	Japon	03/1981-09/1982	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Shmilovich 2012	Etats-Unis	ND (9 mois)	Exposé/non exposé	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral inclus	8

Critères de jugement : mortalité globale (1), mortalité cardiovasculaire (2), morbidité cardiovasculaire (3), cardiopathie ischémique (4), événements coronaires aigus (5), AVC (6), MAP (7), lésions coronaires (8), lésions de l'aorte (9), lésions des artères cérébrales (10), EIM/ Plaques carotidiennes (11), IPS (12), VOP (13)

Etude	Pays	Période	Schéma expérimental	Recrutement	Signe de Frank	Critère(s) de jugement
Shoenfeld 1980	Israël	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	5
Shrestha 2009	Japon	ND	Exposé/non exposé	Ambulatoire spécialiste	Unilatéral inclus	4, 6, 7, 10, 11
Sprague 1976	Etats-Unis	ND	Cas/témoin	Hospitalier général	Unilatéral inclus	3, 4
Sternlieb 1974	Etats-Unis	04/1973-08/1973	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	ND	8
Toyosaki 1982	Japon	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	ND	4, 8
Toyosaki 1986	Japon	ND	Cas/témoin	Ambulatoire et hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	4, 8
Tranchesi 1992	Brésil	02/1990-04/1990	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Verma 1988/1989	Inde	ND	Cas/témoin	Ambulatoire et hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	4
Wagner 1984	Etats-Unis	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	ND	8
Wermut 1980	Pologne	ND	Cas/témoin	ND	Unilatéral inclus	4
Zheng 2011	Chine	ND	Cas/témoin	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8
Zhu 2012	Chine	10/2008-10/2011	Exposé/non exposé	Hospitalier spécialiste	Unilatéral inclus	8

### **C. Mortalité globale**

Trois études disposaient de données sur la mortalité toutes causes (Annexe IV).

Une première cohorte prospective a été constituée à partir de patients hospitalisés en médecine polyvalente, dont la moitié avait une cardiopathie ischémique au départ, formant 4 sous-groupes appariés sur l'âge et le sexe, selon la présence ou l'absence du signe de Frank (60). Le taux de suivi était de 100% à 8,1-10,5 ans, avec un score NO de 8/9. La mortalité globale était plus élevée au sein des Frank+ : 69% vs 40% pour l'effectif total ( $p=0,003$ ), 70% vs 44% pour les patients sans CI au départ ( $p>0,05$ ), 67% vs 33% pour les patients avec CI au départ ( $p=0,03$ ).

Des patients d'unité de soins coronaires dont 175 Frank+ et 89 Frank- formaient la seconde cohorte, avec un taux de suivi de 100% à 10 ans (score NO 6/9) (61). La mortalité globale était de 55% pour les Frank+ contre 48% pour les Frank-, la différence n'étant pas significative ( $p=0,16$ ), y compris en isolant les Frank+ bilatéraux (58% vs 49%,  $p=0,14$ ).

Enfin, le signe de Frank n'était pas associé à une mortalité supérieure parmi 198 patients Frank+ (93% vs 91% pour les 35 Frank-, score NO 7/9) admis en réanimation pour un évènement coronaire aigu (62).

### **D. Mortalité cardiovasculaire**

Cinq articles portaient sur la mortalité cardiovasculaire (Annexe V), dont les 2 cohortes prospectives d'Elliott. La mortalité CV était toujours significativement plus élevée chez les Frank+ : 63% vs 35% ( $p=0,013$ ) parmi les patients avec cardiopathie ischémique (27 Frank+ vs 27 Frank-) dès le début du suivi (de 8,1 à 10,5 ans), 52% vs 7% ( $p<0,001$ ) pour ceux qui n'en avaient pas initialement (27 Frank+ vs 27 Frank-), soit 56% vs 17% ( $p<0,001$ ) en réunissant les sous-groupes (NO 8/9) (60) ; 43% vs 24% (signe uni ou bilatéral,  $p=0,003$ ) ou 46% vs 28% (signe bilatéral,  $p<0,001$ ) parmi les 264 patients suivis pendant 10 ans à partir d'une hospitalisation en unité de soins coronaires, dont 175 Frank+ (122 bilatéraux) (NO 6/8) (61).

Les 3 autres études étaient autopsiques. Deux étaient médico-légales, donc plus proches de la population générale. Edston a trouvé un OR de 3,0 ( $p < 0,001$ , IC 95% non disponible) grâce à 520 autopsies consécutives (286 Frank+), mais l'analyse en sous-groupe montre une mortalité cardiovasculaire significativement supérieure pour les Frank+ seulement chez les hommes ( $p < 0,04$ ) et dans la classe d'âge 40-59 ans ( $p = 0,03$ ) (score NO 8/9) (63). Les 303 autopsies consécutives de Kirkham (NO 9/9) trouvaient 73% de causes cardiovasculaires de décès chez les 211 Frank+ contre 45% sinon ( $p < 0,001$ ). Cependant, du fait de petits effectifs, l'analyse en sous-groupes n'était concluante que dans certains cas : la classe d'âge 75-84 ans (76% vs 41%,  $p = 0,002$ ), les hommes (81% vs 54%,  $p < 0,001$ ) avec un RR de 1,5 (IC 95% 1,1-2,0), les femmes (63% vs 44%,  $p < 0,003$ ) avec un RR de 1,8 (IC 95% 1,2-2,9) (64).

### **E. Morbidité cardiovasculaire**

Dix études présentaient des données plus générales de morbidité CV (Annexe VI).

Deux d'entre elles analysaient la cardiopathie ischémique chez des patients hospitalisés pour AVC ischémiques. La prévalence du signe de Frank était plus grande chez les malades : 62% de 106 malades contre 29% de 242 témoins ( $p < 0,001$ ) (65) ; 57% de 84 malades contre 18% de 104 témoins ( $p < 0,001$ ) (63% vs 26%,  $p < 0,001$  chez les hommes ; 42% vs 10%,  $p = 0,004$  chez les femmes) (23) ; les scores NO sont respectivement de 6/9 et 3/9.

Trois autres étaient autopsiques, dont 2 médico-légales : le score d'athérosclérose combiné pour les artères coronaires et cérébrales et pour l'aorte était plus élevé chez 286 Frank+ comparés à 234 Frank-, quel que soit le niveau d'analyse ( $p$  variant de  $< 0,001$  à 0,04 selon la classe d'âge et de sexe) (NO 8/9) (63) ; le score incluant les coronaires et l'aorte lors de 100 autres autopsies médico-légales (NO 7/9) était également supérieur chez les Frank+, indifféremment de la classe d'âge (66). Cela n'était toutefois significatif ( $p < 0,01$ ) que quand le score du signe de Frank\* était de 3 ou 4 (41 cas).

---

\* Score signe de Frank : somme des 2 oreilles (aucune ride=0; ride superficielle ou incomplète=1 ; ride profonde complète=2)

Par ailleurs, Sprague a étudié (NO 6/9) la relation du signe de Frank avec les complications cardiovasculaires per- et postopératoires (chirurgie programmée) : le signe était identifié dans 93% des cas de complications peropératoires (N=28) contre 47% chez les témoins ( $p<0,001$ ) (88% des postopératoires (N=17) vs 54% des 85 témoins,  $p=0,02$ ) (25).

Le plus remarquable est la cohorte d'Elliott, comportant 175 Frank+ et 89 Frank- hospitalisés en unité de soins coronaires au recrutement et suivis pendant 10 ans (NO 8/9). Le RR d'évènement cardiaques (IDM fatals ou non, pontages coronaires, décès d'origine cardiaque) en présence du signe de Frank est de 1,5 après ajustement sur l'ensemble des FDRCV (IC 95% 1,0-2,2,  $p=0,02$ ). En effet, la prévalence des évènements cardiaques était de 44% chez les Frank-, 68% chez les 53 Frank+ unilatéraux ( $p=0,006$  vs Frank-), et 80% chez les 122 Frank+ bilatéraux ( $p<0,001$  vs Frank-) (61).

Seul Gral (55) n'a pas trouvé de lien significatif entre le signe de Frank et la morbidité CV. Cependant, son étude classait les personnes (vivant en maison de retraite ou visités pour des soins infirmiers, donc en soins primaires) selon un seul des diagnostics présents dans leur dossier médical, bien que les polyopathologies ne soient pas rares dans ce contexte de soins.

## **F. Cardiopathie ischémique**

Les 29 études (Annexe VII) correspondant à ce critère de jugement sont dans l'ensemble de qualité moyenne, la définition de la cardiopathie ischémique étant très variable et ne répondant pas toujours à des critères diagnostiques validés. Néanmoins, plusieurs d'entre elles méritent d'être remarquées.

Tout d'abord, une première étude de cohorte prospective ayant évalué la mortalité par cardiopathie ischémique (données issues de certificats de décès dans presque tous les cas, registres hospitaliers sinon) au sein de patients (54 Frank+ et 54 Frank-) initialement hospitalisés en médecine polyvalente, et dont la moitié avait une cardiopathie ischémique diagnostiquée dès l'initiation du suivi, l'autre moitié étant contrôlée négative pour ce diagnostic. Les 4 sous-groupes de 27 patients étaient appariés sur l'âge et le sexe (NO 8/9). Au décours du suivi d'une

durée de 8,1 à 10,5 ans, 48% des Frank+ étaient décédés par CI contre 13% des Frank- ( $p<0,001$ ), mais la différence n'était pas significative parmi les patients avec CI connue au départ ( $p=0,002$  pour les autres) (60). Une seconde cohorte prospective de patients initialement hospitalisés en unité de soins coronaires (NO 6/9) était suivie pendant 10 ans pour la survenue d'IDM et de pontages coronaires (61). Parmi les 175 Frank+, 72% ont en effet présenté un IDM ou un pontage coronaire, contre 37% pour les 89 Frank- ( $p<0,001$ ).

Toutes les autres études sont transversales. Mille patients de divers services hospitaliers, dont 373 Frank+, ont ainsi été étudiés pour la CI, le diagnostic étant bien documenté (NO 6/9). La différence est significative pour l'effectif complet ( $p<0,001$ ) ainsi que pour chaque tranche d'âge de 10 ans (74% chez les Frank+ vs 16% chez les Frank-) (67). Une telle différence a également été observée pour toutes les tranches d'âge à partir de 40 ans et pour l'effectif total parmi 957 patients hospitalisés et consultants externes (NO 6/9) : la prévalence de la CI est de 25% chez les Frank+ et de 5% chez les Frank- ( $p<0,001$ ) (68). Remarquons que la référence identifiée « Toyosaki 1982 » (69) et comptabilisée comme étude dans notre revue systématique n'est sans doute qu'un abstract publié lors de l'initiation de cette étude publiée en 1986 par Toyosaki.

Deux études ont inclus des patients de soins primaires. Ainsi, les antécédents de CI (données « documentées » mais sans plus de précisions) recueillis en centres de soins primaires concernaient 177 patients dont 54% étaient porteurs du signe de Frank, contre seulement 22% des 3512 témoins ( $p<0,001$ ) (56). Cependant, le score NO n'est que de 4/9 car il n'y avait pas de contrôle ni de l'âge ni du sexe. Par ailleurs, les signes ischémiques à l'ECG ont été évalués isolément chez des sujets issus de la communauté appariés sur l'âge. Leur prévalence était de 23% parmi les 150 Frank+ et de 7% parmi les 150 Frank- ( $p<0,001$ , NO 6/9) (53).

Seules 4 études ne trouvent pas de lien significatif entre signe de Frank et CI (31,38,55,70). Par exemple, 37% de 559 Frank+ avaient un antécédent de CI contre 29% des 463 Frank- ( $p<0,05$ ), mais après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, la PA, l'ancienneté du diabète, les lipides, le tabagisme, l'HbA1c, l'insulinothérapie, les difficultés linguistiques, et l'origine



ethnique,  $p=0,45$  (NO 6/9). Cette étude concernait des patients diabétiques ambulatoires appartenant à une cohorte (dont 36% de la population éligible exclue pour une raison inconnue), et les données manquantes pour le signe de Frank correspondaient à 21% des patients inclus (38).

### **G. Évènements coronaires aigus**

Les 21 études (Annexe VIII) ayant examiné les évènements coronaires aigus se répartissent ainsi : 6 ont inclus des patients hospitalisés pour IDM aigu, 4 dont 3 cohortes sont des études sur dossier avec documentation fiable, 8 sont des études sur dossier, 1 est mixte (patients hospitalisés pour IDM ou une autre cause, avec alors recours au dossier), et enfin 2 sont des études autopsiques.

Parmi les 7 études réalisées sur des patients hospitalisés pour IDM aigu, 6 trouvent une association significative entre l'IDM et le signe de Frank. L'étude discordante comporte seulement 46 patients et n'est pas d'excellente qualité méthodologique (NO 6/9) (71). Le plus gros effectif est celui de Miric avec 842 cas (dont 63% de Frank+) et 712 témoins (dont 30% de Frank+) ( $p<0,001$ ). Parmi ces hommes âgés de moins de 60 ans, le RR correspondant est de 1,3 (IC 95% 1,2-1,4) après ajustement sur l'âge, l'HTA, l'IMC, le tabac, le diabète, la dyslipidémie, et les antécédents familiaux (49). Cependant, seuls les pourcentages sont donnés, et il n'est pas précisé si les patients sont consécutifs et évalués en aveugle (NO 6/9). Une autre étude (40) a un contingent respectable de 421 patients consécutifs hospitalisés pour IDM aigu appariés sur l'âge, le sexe et l'origine ethnique avec 421 autres patients consécutifs (NO 8/9). Les Frank+ sont 77% parmi les cas contre 40% parmi les témoins ( $p=0,005$ ). Cette différence demeure significative, indifféremment de la classe d'âge ou du sexe. Une autre étude (42) comparait (NO 7/9) 219 cas d'IDM aigu avec 290 sujets issus de la communauté appariés sur l'âge et le sexe. Les Frank+ étaient 69% parmi les premiers contre 24% parmi les seconds ( $p<0,001$ ). À l'exception des 30-39 ans, cette différence gardait la même significativité selon l'âge (hommes et femmes réunis) et le sexe (tous âges réunis).

En outre, 3 des 4 études sur dossier documenté trouvaient également une relation significative entre le signe de Frank et l'IDM (3 cohortes). L'une d'elles est une cohorte prospective en population générale avec un suivi de 6,5 ans de 13 164 sujets (taux de suivi >99,5%, NO 9/9), après exclusion de ceux avec un antécédent d'IDM et des moins de 30 ans (54). Les événements coronaires ont été cherchés activement dans les registres nationaux de santé, les registres d'admissions à l'hôpital et les diagnostics de sortie, avec obtention des dossiers, rapports d'autopsie le cas échéant. Ils ont aussi été recueillis lors de l'examen final (12 698 participants) avec confirmation par le dossier médical. Seule l'oreille droite était examinée, entraînant une sous-estimation de la prévalence du signe de Frank et donc du RR. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la mort subite des parents, la taille et les conditions de vie familiale, ce RR était de 1,4 (IC 95% 1,1-1,7). En effet, 5% des 2896 Frank+ avaient eu un premier épisode d'IDM durant le suivi, tandis qu'ils ne représentaient que 2% des Frank- (p<0,001). Ceux qui ne se sont pas déplacés pour l'examen initial (4438 des 19 329 sujets sollicités) ont été suivis via les registres de décès et d'hospitalisation seulement. Ils n'ont pas été inclus dans l'analyse mais leur suivi a permis de vérifier l'incidence de l'IDM parmi eux (3% vs 2% chez les inclus, p<0,001\*). Cette différence traduit probablement des facteurs confondants, et n'est pas un argument qui diminuerait le résultat de l'étude. Une autre cohorte prospective (NO 8/9) formée à partir de patients hospitalisés en médecine a été étudiée pour les IDM fatals et les morts subites qui sont survenus pour 44% des 54 Frank+ contre 13% des 54 Frank- (p<0,001) au bout de 8 à 10 ans (60). La différence est significative autant pour les patients avec cardiopathie ischémique initialement que pour les autres (4 sous-groupes de 27 appariés sur l'âge et le sexe). Une dernière cohorte prospective, constituée par des patients d'unité de soins coronaires, a quant à elle été suivie pendant 10 ans pour la survenue d'IDM fatals ou non. Parmi 175 Frank+, 41% ont présenté un IDM fatal ou non, contre 25% parmi les Frank- (p=0,01) (NO 6/9) (61).

Les autres études sur dossier ne donnent pas de précision sur leur documentation. Cinq trouvent un lien significatif entre l'IDM et le signe de Frank tandis que 3 n'en trouvent pas. Les

---

\* calcul de  $p$  avec le test du chi-2 et la correction de Yates

2 études restantes étaient autopsiques. Parmi 520 autopsies médico-légales, donc approchant de la population générale, il y avait 286 Frank+ et 234 Frank-. La proportion de lésions coronaires aiguës correspondant anatomiquement à un IDM (thromboses, hémorragies, ulcérations de plaques) était significativement supérieure chez les Frank+ (p variant de <0,001 à 0,4 selon la classe d'âge et le sexe) (score NO 8/9) (63). La deuxième étude autopsique trouvait un RR d'IDM fatal en présence d'une ride bilatérale et profonde de 100% du lobe auriculaire était de 2,5 (IC 95% 1,5-4,3) chez les hommes, et de 3,7 (IC 95% 1,7-7,9) chez les femmes d'après 236 autres autopsies (NO 6/9) (72).

## **H. Accidents vasculaires cérébraux**

Neuf publications traitaient de ce critère de jugement (Annexe IX). Toutes sont de piètre qualité, le score NO maximal étant de 6/9. En effet, les AVC ne sont pas l'objet principal de la plupart d'entre elles.

La mieux notée est celle de Levine (65), qui trouve une prévalence du signe de Frank de 59% parmi 116 cas d'AVC ischémiques démontrés par scanner (AVC cardio-emboliques évidents, AIT et AVC hémorragiques exclus) contre 29% (p=0,005) chez 232 témoins appariés sur l'âge et le sexe. Cela correspond à un RR de 2,4 (IC 95% non disponible). Le degré de significativité s'accroît lorsque les 9 infarctus lacunaires sont retirés de l'analyse : 61% vs 30%, p<0,001. Cela concorde avec un lien spécifique du signe de Frank avec l'athérosclérose. On trouve un p<0,001 aussi bien chez les hommes (60% vs 34%) que chez les femmes (56% vs 20%).

Deux autres études isolent les AVC ischémiques. Malek (73) a calculé un OR de 7,8 (IC 95% non disponible) d'après les 74% de Frank+ parmi 55 malades, tandis qu'ils ne sont que 27% parmi 55 autres hommes de 50 à 70 ans appariés sur l'âge et le sexe (p<0,001). Murai (23) a trouvé 44% de Frank+ parmi 36 cas seulement contre 18% parmi les 104 témoins (p<0,01) (NO 3/9). A l'inverse de Levine, p=0,03 à la fois avec les 18 infarctus profonds et les 18 corticaux. Il

n'y a que 9 femmes parmi les cas dont aucune ne présente le signe de Frank contre 5/49 chez les témoins. Pour les hommes,  $p=0,004$  (58% vs 26%).

Relevons également une étude où la prévalence des AIT était significativement plus élevée après ajustement chez 190 patients Frank+ consécutifs que chez 190 autres Frank- (détails non disponibles dans cet abstract de Kim, score NO à 5/9) (74).

En revanche, Bernabo (28) n'a pas exclu les AVC hémorragiques. Malgré cela, 88% des 49 malades présentaient un signe de Frank contre 24% des 323 témoins ( $p=0,01$ ) (NO 4/9). L'analyse en 3 classes d'âge à partir de 31 ans confirmait une différence significative.

Les quatre autres études n'ont pas trouvé de différence significative (55,75,70,76). Toutes ont recueilli le diagnostic d'AVC sur des dossiers ou antécédents relevés à l'interrogatoire. L'effectif de cas était très faible (76) ou non précisé (75). L'étude de Gral (55) ne contrôle ni l'âge ni le sexe et a un score NO de 3/9, conséquence d'un schéma expérimental contestable.

### **I. Maladie artérielle périphérique**

Quatre études transversales contenaient des données pour la MAP (Annexe X). La MAP était l'objet spécifique d'une seule d'entre elles qui compare la prévalence du signe de Frank chez des patients avec MAP confirmée par artériographie avec celle parmi des consultants externes de dermatologie (score NO 6/9). Le résultat est significatif (73% contre 25%,  $p<0,001$ ) et est renforcé par l'ajustement sur les variables dont  $p<0,2$  entre les cas et les témoins : OR ajusté 8,1 (IC 95% 2,8-23,3) (77).

Les 3 autres études (scores NO de 5/9, 5/9 et 3/9) ne trouvent pas de différence significative avec de très petits effectifs de cas (55,75,70).

### **J. Lésions coronaires**

Parmi les 33 études (comptabilisant la référence « Toyosaki 1982 » (69) qui est probablement l'abstract de « Toyosaki 1986 » (68)) (Annexe XI), 27 (ou bien 26 le cas échéant) utilisaient la coronarographie, 5 des autopsies, et une le coroscanner. Seules 5 études (toutes sur

coronarographies) n'ont pas trouvé d'association significative entre les lésions coronaires et le signe de Frank (21,34,35,39,78). La meilleure d'entre elles (score NO 9/9) a trouvé 55% de sténoses coronaires (seuil de 70%) au sein des 400 Frank+ et 56% au sein des 270 Frank- (34).

Un coroscanner a été pratiqué pour diverses indications (douleur thoracique (46%), dépistage avant chirurgie (11%) ou FDRCV multiples (9%), autres examens douteux (34%)) chez 430 patients dont 307 Frank+ (79). Quel que soit le critère utilisé (présence de plaques, de sténose >50%, nombre de troncs ou de segments avec plaque(s), prévalence de maladie multitrunculaire ou multivaisseaux), la différence était significativement supérieure ( $p < 0,001$ ) entre porteurs du signe de Frank et autres sujets. Cette différence était même confirmée après ajustement sur l'âge, le sexe, l'HTA, la dyslipidémie, le diabète, le tabac, les antécédents familiaux, et tout type de douleur thoracique ( $p$  compris entre 0,002 et 0,02 selon le critère de jugement). L'OR ajusté ainsi calculé pour les sténoses >50% était de 3,3 (IC 95% 1,4-7,7), et de 1,9 (IC 95% 1,2-3,1) pour la prévalence de la maladie multitrunculaire.

L'une des meilleures études (NO 8/9) utilisant la coronarographie a trouvé 51% de sujets Frank+ parmi les 296 patients avec une sténose >70%, tandis qu'ils ne représentaient que 15% des témoins ( $p < 0,001$ ). Le RR ajusté sur l'âge, les antécédents familiaux et le diabète était de 6,2 (IC 95% 3,3-11,8), celui ajusté sur le sexe, le tabagisme et la dyslipidémie était de 5,6 (IC 95% 3,0-10,4) (80). Une autre bonne étude porte sur 200 patients ayant passé une coronarographie pour suspicion de cardiopathie ischémique (68). Le signe de Frank restait associé avec la présence de lésions coronaire significatives (> 50%) après ajustement sur l'âge, le sexe, l'HTA, le tabagisme, le diabète, la dyslipidémie et l'obésité ( $p = 0,01$ , NO 8/9).

Enfin, parmi les études autopsiques, la publication d'Edston rapporte un OR de 2,8 (ajusté sur l'âge, l'IMC, la calvitie, et la pilosité du méat auriculaire externe, IC 95% non disponible) pour le signe de Frank comme facteur prédictif de lésions coronaires significatives (63).

## **K. Lésions de l'aorte**

Les 3 références avec des données pour l'aorte correspondent à des autopsies (Annexe XII). Les autopsies sont médicolégales pour Edston (NO 8/9), qui trouve un score d'athérosclérose aortique supérieur parmi les 286 sujets Frank+ (vs 234 Frank–), dans chaque classe d'âge et pour les 2 sexes (p variant de <0,001 à <0,04) (63). Une deuxième étude s'intéresse à 100 hommes décédés sans maladie cardiovasculaire connue, dont Ishii a évalué la part de la surface intimale aortique présentant des lésions en relief (NO 7/9). Cette surface est plus importante au sein de l'effectif avec signe de Frank (N=74) : 64% contre 28% (écart-type non disponible). La différence est significative lorsque le score du signe de Frank\* est de 3 ou 4 avec  $p < 0,01$  pour chaque classe d'âge (66). Dans la dernière étude, une prévalence plus grande d'athérosclérose aortique concorde avec le signe de Frank selon une méthodologie plus discutable (NO 5/9) (72) : 45% de 121 sujets contre 30% de 115,  $p = 0,02$ .

## **L. Lésions des artères cérébrales**

Quatre études présentaient des données sur les lésions des artères cérébrales (Annexe XIII), dont 2 étaient autopsiques.

Celle d'Edston est de bonne qualité (score NO 8/9, les effectifs n'étant pas précisés) avec 520 autopsies médicolégales consécutives et un score d'athérosclérose incluant un seuil de sténose à 50%. Pour toutes les classes d'âge et les 2 sexes, le score lésionnel est significativement supérieur chez les patients avec signe de Frank ( $p < 0,001$  au global) (63).

La seconde utilise une évaluation quantitative† du signe de Frank, mais l'analyse exclut les scores les moins représentés (140 sujets sur 376) (NO 5/9). La prévalence d'athérosclérose sévère n'est significativement plus élevée que lorsque l'on compare l'effectif avec ride profonde

---

\* score signe de Frank, somme des 2 oreilles : (0) aucune ride, (1) ride superficielle ou incomplète, (2) ride profonde complète.

† score signe de Frank : (0) aucune ride, (1) ride profonde >50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule, (2) ride profonde 100% du lobule pour chaque oreille, soit : (00) aucune ride sur chaque oreille, (22) ride profonde >50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule sur chaque oreille, (33) ride profonde 100% du lobule sur chaque oreille; scores intermédiaires (10), (11), (20), (21), (30), (31), (32) exclus de l'analyse.

bilatérale (N=81) avec les patients sans ride (N=115) ( $p<0,005$ ) mais ne l'est plus dans l'analyse en sous-groupes selon le sexe (72).

Les deux autres études évaluent les plaques carotidiennes. Dans la première, 48% des 61 patients Frank+ ont un score modéré à sévère contre seulement 27% des 151 patients Frank- ( $p<0,006$ ) (NO 9/9) (70). Dans la seconde étude, incluant 380 patients, les plaques sténosantes sont significativement plus nombreuses après ajustement (variables non spécifiées) chez les patients avec signe de Frank (NO 5/9) (74).

### **M. Épaisseur intima-média / Plaques carotidiennes**

Cinq références concernaient l'EIM carotidienne et 3 les plaques carotidiennes (Annexe XIV). À l'exception d'Higuchi (78), tous les auteurs trouvent une association indépendante entre le signe de Frank et une EIM augmentée et/ou une présence accrue de plaques.

Deux études ont été réalisées avec des sujets sains. Celle de Celik (score NO 9/9) montre une EIM de  $0,88\pm 0,14$  mm chez les 65 sujets Frank+ contre  $0,69\pm 0,14$  mm chez les 65 sujets Frank- ( $p<0,001$ ). L'analyse en sous-groupes d'âge et de sexe confirme cette association, de même que l'ajustement sur l'âge, l'HTA, le diabète et l'IMC. En revanche, la différence selon le signe de Frank bi- ou unilatéral n'est pas significative (respectivement  $0,90\pm 0,14$  mm et  $0,84\pm 0,15$  mm) (57). Parmi 115 sujets, Kitayama trouve un lien restant significatif après ajustement ( $p<0,001$ ) entre le signe de Frank et la présence des plaques, et entre leurs sévérités respectives. Le mauvais score NO de 4/9 est dû au manque de détails dans cet abstract.

L'OR de la prévalence du signe de Frank chez les patients avec une  $EIM<0,8$ mm contre ceux avec une  $EIM>0,8$  mm est de 0,4 (IC 95%=0,2-0,8) parmi les 212 patients consécutifs étudiés par Shrestha (score NO 9/9) (70). L'EIM est de  $0,90\pm 0,24$  mm chez les Frank+ contre  $0,77\pm 0,15$  mm chez les Frank- ( $p<0,001$ ). L'ajustement sur l'âge, le sexe et l'HTA montre que cette association est indépendante ( $p<0,001$ ) malgré la perte de significativité au-delà de 75 ans dans l'analyse en sous-groupes. Les *PS* (*plaque score*) et *PN* (*plaque number*) sont également plus élevés chez les Frank+ ( $5,72\pm 3,84$ mm et  $3,83\pm 2,50$  vs  $4,21\pm 2,73$  et  $2,53\pm 1,61$ , avec

$p < 0,008$  et  $p < 0,001$  respectivement). Cela correspond à un *PS* modéré à sévère pour 48% des patients Frank+ contre 27% pour les Frank- ( $p < 0,006$ ).

L'EIM est  $\geq 0,9$  mm pour 73% des patients Frank+ et 30% des Frank- ( $p < 0,001$ ) parmi 60 sujets consécutifs appariés pour l'âge et le sexe (score NO 8/9) dans l'étude de Glavic (81,82). Enfin, l'aire totale des plaques carotidiennes est significativement plus élevée chez les Frank+ après ajustement dans l'abstract de Kim (sans précisions sur les variables d'ajustement, diminuant le score NO à 5/9) (74).

### **N. Index de pression systolique**

Seules 2 études transversales étudient l'IPS (Annexe XV).

Korkmaz (83) a étudié l'IPS chez 150 patients ambulatoires hypertendus asymptomatiques appariés pour l'âge et le sexe. L'IPS est de  $0,98 \pm 0,21$  chez les patients avec signe de Frank contre  $0,86 \pm 0,16$  sinon ( $p < 0,001$ ). La relation entre signe de Frank et augmentation de l'IPS reste significative après ajustement sur l'âge, le sexe, les autres FDRCV et les traitements CV est de (IPS augmenté de 0,06 à 0,17 (IC 95%) en présence du signe de Frank,  $p = 0,009$ ). Le sexe masculin et l'âge sont associés indépendamment à un IPS plus bas. Le score NO est de 7/9 car les patients ne sont pas consécutifs et il n'y a pas d'aveugle.

Higuchi (78) en revanche ne trouve pas ce lien chez 34 hommes avec syndrome métabolique, dont la moitié avec signe de Frank (NO 4/9).

### **O. Vitesse de l'onde de pouls**

Seules 2 études transversales étudient la VOP (Annexe XVI).

Avec 573 coréens de 20 à 80 ans issus de la communauté, indemnes de maladie cardiovasculaire, HTA ou diabète, Choi (58) trouve une association significative après ajustement sur l'âge et les autres FDRCV entre le signe de Frank et une VOP augmentée chez les hommes, les femmes ménopausées et non ménopausées (respectivement  $p < 0,001$ ,  $p = 0,02$ ,  $p = 0,02$ ). Avant ajustement, la différence n'est pas significative chez les femmes ménopausées :



toujours respectivement,  $1491 \pm 201$  cm/s vs  $1385 \pm 147$  cm/s ( $p < 0,001$ ),  $1522 \pm 196$  cm/s vs  $1427 \pm 172$  cm/s ( $p = 0,06$ ),  $1550 \pm 259$  cm/s vs  $1298 \pm 144$  cm/s ( $p = 0,04$ ). Cette étude est de bonne qualité (score NO 7/9) mais il n'y a pas de précision concernant l'aveugle et l'inclusion consécutive.

A l'inverse, l'autre étude est de mauvaise qualité (score NO 4/9) et concerne un petit effectif de 34 hommes japonais avec syndrome métabolique dont certains admis pour coronarographie. Il n'y a pas de différence significative de VOP selon l'existence du signe de Frank, dont 17 d'entre eux sont atteints (78).

## **IV - Discussion**

### **A. Résumé des résultats**

La revue de la littérature a trouvé 73 études évaluant l'association entre le signe de Frank et différentes manifestations cliniques ou infracliniques de l'athérosclérose. Seules 7 études portent sur une population générale ou de soins primaires, les autres sur une population parfois très sélectionnée. Toutes les études, sauf trois cohortes prospectives, sont transversales. La définition du signe de Frank est variable, qualitative ou quantitative, incluant ou pas les atteintes unilatérales. La définition des événements cliniques et des atteintes infracliniques de l'athérosclérose est également très variable. Une grande majorité des études, notamment celles qui contrôlent les facteurs de confusion potentiels (âge, sexe et parfois facteurs de risque modifiables), trouve néanmoins une association significative entre le signe de Frank et les manifestations étudiées.

### **B. Interprétation des résultats**

La grande cohérence des résultats est un élément supplémentaire en faveur de la réalité de l'association. En effet, tous les territoires et toutes les manifestations de l'athérosclérose sont concernés par cette association. De même, l'amplitude de l'effet est importante avec des OR

généralement supérieurs à 3, plus difficile à expliquer par des facteurs confondants résiduels qu'un effet moins marqué.

La physiopathologie du lien entre signe de Frank et athérosclérose a été explorée par 2 des 73 études incluses. Un examen histologique a été conduit sur 12 patients décédés : une altération des fibres d'élastine n'a été trouvée que chez les Frank+ et l'épaississement de la paroi des préartérioles était plus fréquent chez eux (40). Une autre étude (42) a comporté un examen post mortem des lobes d'oreilles de 10 patients : il y avait des capillaires dilatés et une altération des fibres de collagène, 1 seul patient avait une sclérose significative des petites artères. Ces études suggèrent un lien entre perte de l'élasticité du tissu sous-cutané et de celle des artères.

D'autres signes facilement accessibles et témoignant d'un vieillissement accéléré et/ou d'une forte imprégnation androgénique ont été proposés, et parfois étudiés conjointement avec le signe de Frank. Ainsi, Miric s'est aussi intéressé dans son étude à la calvitie et à la pilosité thoracique avec des RR après ajustement de 1,4 (IC 95% 1,2-1,6) et 1,5 (IC 95% 1,3-1,8) respectivement (49). D'autres études ont aussi étudié la pilosité des oreilles (48,50,63). Edston après ajustement sur l'âge, l'IMC, le signe de Frank, et la calvitie trouve un OR de 1,6 pour la mort subite et de 0,9 pour la sévérité des lésions coronaires, avec un *p* non significatif, à l'inverse de la calvitie dont l'OR est de 2,1 (IC 95% non disponible, *p*<0,001), mais pour la mort subite seulement.

## **C. Limites**

### **1. Qualité du matériel**

Considérées comme des études d'association, les articles disponibles à ce jour souffrent de limites essentiellement liées : à la définition discutable du signe de Frank, sans évaluation de sa reproductibilité ; au diagnostic approximatif des manifestations de l'athérosclérose ; à la population non représentative ; aux analyses statistiques défectueuses ; à la description imprécise des méthodes et des résultats. Néanmoins, certaines de ces études sont de bonne qualité méthodologique et leurs résultats sont concordants avec l'ensemble.

## **2. Limites de la présente revue systématique**

Cette revue systématique de la littérature répond aux critères de qualité habituellement retenus pour ce type de travail. On peut critiquer les modalités de l'évaluation méthodologique des études, des critères plus détaillés que l'échelle de Newcastle Ottawa ayant été récemment proposés (84). On peut également regretter l'absence de synthèse quantitative pour les critères de jugement très étudiés (cardiopathie ischémique, syndrome coronaire aigu, lésions coronaires). L'hétérogénéité des méthodes et de présentation des résultats n'a pas rendu possible une méta-analyse dans le temps disponible.

## **D. Perspectives**

### **1. Perspectives pour la clinique**

Dans l'état actuel des données de la science, le signe de Frank peut être considéré comme un signe d'alerte. Néanmoins, même si l'association entre signe de Frank et complications de l'athérosclérose est acceptée, cela ne suffit pas à en établir l'intérêt en pratique clinique, au plan diagnostique comme au plan pronostique.

### **2. Perspectives pour la recherche**

La suite programmée pour la présente revue systématique est de finaliser la méta-analyse à partir de l'ensemble des données quantitatives exploitables, puis de publier le travail fini.

Compte tenu des résultats de cette revue, il semble peu intéressant de réaliser de nouvelles études d'association, hormis éventuellement en population générale ou en soins primaires, et alors en utilisant une définition reproductible du signe et consensuelle des critères de jugement. Toutefois, l'association entre signe de Frank et complications de l'athérosclérose semblant devoir être acceptée, il serait plus judicieux pour les futurs investigateurs de dépasser l'étude d'association, même bien conduite, et d'utiliser un schéma expérimental qui permette de définir la valeur ajoutée clinique (diagnostique ou pronostique) du signe de Frank.

L'étude idéale pour évaluer la valeur diagnostique du signe de Frank devrait porter sur des patients suspects d'une complication de l'athérosclérose (par exemple un syndrome coronaire aigu devant une douleur thoracique) et évaluer la sensibilité et la spécificité du signe en comparaison avec la référence diagnostique (par exemple les modifications électrocardiographiques et enzymatiques). Cette étude devrait vérifier en outre que l'information diagnostique apportée par le signe de Frank est au moins partiellement indépendante de celle qui est apportée par les autres données cliniques facilement accessibles (âge, sexe et tabagisme notamment).

L'étude idéale pour évaluer la valeur pronostique du signe de Frank devrait porter sur des patients non sélectionnés et sans complication patente de l'athérosclérose, et vérifier que la présence du signe de Frank prédit la survenue ultérieure d'un événement pour lequel il existe des moyens de prévention efficaces. Comme pour la valeur diagnostique, il faudrait que cette étude s'assure que la valeur pronostique du signe de Frank est indépendante des autres données cliniques facilement accessibles. À ce jour, aucune étude publiée ne répond à ces schémas.

## V - Conclusion

Les maladies cardiovasculaires occasionnent une lourde morbidité dans le monde. La prise en charge des facteurs de risque modifiables permet d'en prévenir les manifestations cliniques. L'identification des personnes à risque susceptibles de bénéficier de cette prévention repose actuellement sur des scores complexes à utiliser. Notre revue systématique a permis de confirmer l'existence d'une association indépendante entre le signe de Frank et les complications cliniques et infracliniques de l'athérosclérose. En effet, la très grande majorité des 73 études comparatives, dont celles contrôlant facteurs de confusion potentiels (l'âge, le sexe et parfois les autres FDRCV), est concordante et trouve une prévalence ou une incidence des manifestations de l'athérosclérose significativement supérieure parmi les sujets porteurs du signe de Frank, indifféremment du territoire artériel examiné. Une étude de cohorte prospective suivant plus de 13 000 sujets de la population générale pendant 6,5 ans avec une excellente méthodologie suggère un risque de premier épisode d'IDM augmenté de 40% chez les patients porteurs du signe de Frank.

Une méta-analyse à partir de l'ensemble des données exploitables est prévue afin de produire une estimation plus précise de l'association. Néanmoins, sa réalité est d'ores et déjà indiscutable et la question de son utilisation en pratique clinique se pose maintenant. À cette fin, il faudrait établir une définition du signe de Frank simple, consensuelle et reproductible chez les acteurs de soins primaires et évaluer sa valeur ajoutée pour classer les patients éligibles à des soins de prévention primaire ou pour contribuer au diagnostic des complications cliniques de l'athérosclérose (infarctus du myocarde devant une douleur thoracique, par exemple). L'heure est donc venue d'envisager des études au schéma expérimental rigoureux pour répondre à ces questions en soins primaires et aux Urgences.

## Bibliographie

1. Giral P. Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention. *Rev Prat.* 1998;48:99–106.
2. Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89(5):2462–78.
3. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(5):1355–74.
4. Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ. The carotid artery as a non-invasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28:1231 – 1238.
5. Roederr GO, Langlois YE, Jager KA et al. The natural history of carotid arterial disease in asymptomatic patients with cervical bruits. *Stroke.* 1984;15:605–13.
6. Crouse JR, Toole JF, McKinney WM et al. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke.* 1987;18:990–6.
7. Feigelson HS, Criqui MH, Fronek A et al. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol.* 1994;140:526–34.
8. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens.* 2002;15:1101–8.
9. Laurent S., Boutouyrie P. Mesure de la rigidité artérielle, fiche technique. Société française d’HTA; 2013. p. 2–3.
10. Dariush Mozaffarian, MD, DrPH; Beyond Established and Novel Risk Factors, Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2008;117(23):3031–8.
11. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002;106(3):388–91.
12. Joshua A Salomon. New disability weights for the global burden of disease. *Bull World Health Organ.* 2010;88(12):879.
13. Global atlas on CVD prevention and control. WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization; 2011. p. 1–11.
14. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525–38.
15. Drees. Objectif 69. L’état de santé de la population en France - Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique - Rapport 2011. 2011. p. 282–5.
16. Collège des enseignants de neurologie. Item n°133: Accidents vasculaires cérébraux (AVC). polycopié national des enseignants en neurologie. 2010.

17. Peretti C, Grimaud O, Tuppin P, Chin F, Woimant F. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne : apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012;(1):1–6.
18. Drees. Objectif 72. L'état de santé de la population en France - Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique - Rapport 2011. 2011. p. 292–5.
19. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1973;289(6):327–8.
20. 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(11):615–6.
21. Kenny DJ, Gilligan D. Ear lobe crease and coronary artery disease in patients undergoing coronary arteriography. *Cardiology.* 1989;76(4):293–8.
22. Ekici B, Unullur M, Erkan AF, Korkmaz FS, Tore HF. Is the diagonal ear lobe crease associated with the severity of coronary artery disease? *Int J Cardiol.* 2013;163(3):S168–S169.
23. Murai A, Miyahara T, Kameyama M. Ear lobe crease and atherosclerotic vascular disease. *Doumyakukoka Atheroscler.* 1983;11:579–83.
24. Rhoads GG, Klein K, Yano K, Preston H. The earlobe crease: sign of obesity in middle aged Japanese men. *Hawaii Med.* 1977;36(3):74–7.
25. Sprague DH. Diagonal Ear-Lobe Crease as an Indicator of Operative Risk. *Anesthesiology.* 1976;45(3):362–4.
26. Wiedemann HR. Ear-lobe creases, congenital and acquired (letter). *N Engl J Med.* 1979;301:111.
27. Merlob P, Amir J, Reisner SH. Diagonal Earlobe Crease in Newborn-Infants and in Children. *Clin Pediatr (Phila).* 1981;20(11):739–40.
28. Bernabo JG, Rentschler PA, Pedemonte NC. Pliegue diagonal del lobulo de la oreja y enfermedad vascular aterosclerotica. *Prensa Med Argent.* 1983;70(11):471–5.
29. Petrakis NL, Koo L. Earlobe crease. *Lancet.* 1980;1(8164):376.
30. Cheng TO. Ear lobe crease and coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(3):315–6.
31. Fisher JR, Sievers ML. Ear-lobe crease in American Indians. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):512.
32. Tranchesi Jr. B, Barbosa V, De Albuquerque CP, Caramelli B, Gebara O, Dos Santos Filho RD, et al. Diagonal earlobe crease as a marker of the presence and extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1992;70(18):1417–20.
33. Koracevic G, Atanaskovic V. Ear lobe crease: point of disagreement in evidence-based medicine. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009;30(1):89.
34. Kuon E, Pfahlbusch K, Lang E. [The diagonal ear lobe crease for evaluating coronary risk]. *Z Kardiol.* 1995;84(7):512–9.
35. Brady PM, Zive MA, Goldberg RJ, Gore JM, Dalen JE. A new wrinkle to the earlobe crease. *Arch Intern Med.* 1987;147(1):65–6.
36. Zumwalt RE, Lantz P, Sperry K. Earlobe creases and coronary atherosclerosis. *Am J Forensic Med Pathol.* 1988;9(1):90.

37. Cheng TO. Earlobe crease and coronary artery disease: association or coincidence? *Am J Med.* 1992;93(5):587–90.
38. Davis TM, Balme M, Jackson D, Stuccio G, Bruce DG. The diagonal ear lobe crease (Frank's sign) is not associated with coronary artery disease or retinopathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Aust N Z J Med.* 2000;30(5):573–7.
39. Mehta J, Hamby RI. Letter: Diagonal ear-lobe crease as a coronary risk factor. *N Engl J Med.* 1974;291(5):260.
40. 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.
41. Isunado T, Ito I, Katabira Y. Histological study on ear-lobe crease (in Japanese). *Hihu.* 1982;24:352–60.
42. Kaukola S. The diagonal ear-lobe crease, a physical sign associated with coronary heart disease. *Acta Med Scand Suppl.* 1978;619:1–49.
43. Pasternac A, Du Cailar C, Vorhe P, et al. Correlation between dermal degenerative changes and coronary atherosclerosis (abstr). *Clin Res.* 1979;27:193A.
44. Wermut W, Jaszczenko S, Ruszel A. [Ear lobe crease as a risk factor in coronary disease]. *Wiad Lek.* 1980;33(6):435–8.
45. Raman R, Rani PK, Kulothungan V, Sharma T. Diagonal Ear Lobe Crease in Diabetic South Indian Population: Is It Associated With Diabetic Retinopathy? Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular-Genetics Study (Sn-Dreams, Report No. 3). *BMC Ophthalmol.* 2009;9:.
46. Andresen AR, Christiansen JS, Jensen JK. Letter: diagonal ear-lobe crease and diabetic retinal angiopathy. *N Engl J Med.* 1976;294(21):1182–3.
47. Wagner Jr. RF, Reinfeld HB, Dineen Wagner K. Ear-canal hair and the ear-lobe crease as predictors for coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1984;311(20):1317–8.
48. Verma SK, Khamesra R, Mehta LK, Bordia A. Ear-lobe crease and ear-canal hair as predictors of coronary artery disease in Indian population. *Indian Heart J.* 1989;41(2):86–91.
49. Miric D, Fabijanic D, Giunio L, Eterovic D, Culic V, Bozic I, et al. Dermatological indicators of coronary risk: a case-control study. *Int J Cardiol.* 1998;67(3):251–5.
50. Suen LKP, Lau YK, Ma HC, Lai KW, Holroyd E. Predictive Value of Auricular Diagnosis on Coronary Heart Disease. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;.
51. Dang CV. The Ear Lobe Crease - Chromosomes, Acupuncture, and Atherosclerosis. *Lancet.* 1984;1(8385):1083.
52. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R, John, PDS, Viola R, et Raina P. Should meta-analysts search Embase in addition to Medline? *J Clin Epidemiol.* 2003;56(10):943–55.
53. Moncada B, Ruiz JM, Rodriguez E, Leiva JL. Ear-lobe crease. *Lancet.* 1979;1(8109):220–1.
54. Nyboe J, Jensen G, Appleyard M, Schnohr P. Risk factors for acute myocardial infarction in Copenhagen. I: Hereditary, educational and socioeconomic factors. Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 1989;10(10):910–6.



55. Gral T, Thornburg M. Earlobe Creases in a Cohort of Elderly Veterans. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31(3):134–6.
56. Bahcelioglu M, Isik AF, Demirel B, Senol E, Aycan S. The diagonal ear-lobe crease. As sign of some diseases. *Saudi Med J.* 2005;26(6):947–51.
57. Celik S, Erdogan T, Gedikli O, Kiris A, Erem C. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):428–31.
58. Choi SI, Kang HC, Kim CO, Lee SB, Hwang WJ, Kang DR. Relationship Between Earlobe Crease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Non-hypertensive, Non-diabetic Adults in Korea. *Epidemiol Health.* 2009;31:e2009002.
59. Kitayama J, Yao H, Sadanaga F, Yuzuriha T, Ibayashi S, Uchimura H, et al. Ear-Lobe Crease - as a Novel Predictor of Carotid Atherosclerosis (Hizen-Sefuri Brain Mri Study). *Stroke.* 2000;31(11):2853.
60. Elliott WJ, Karrison T. Increased all-cause and cardiac morbidity and mortality associated with the diagonal earlobe crease: a prospective cohort study. *Am J Med.* 1991;91(3):247–54.
61. Elliott WJ, Powell LH. Diagonal earlobe creases and prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med.* 1996;100(2):205–11.
62. Eber B, Delgado P. More on the diagonal earlobe crease as a marker of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993;72(11):861.
63. Edston E. The earlobe crease, coronary artery disease, and sudden cardiac death: an autopsy study of 520 individuals. *Am J Forensic Med Pathol.* 2006;27(2):129–33.
64. Kirkham N, Murrells T, Melcher DH, Morrison EA. Diagonal Earlobe Creases and Fatal Cardiovascular-Disease - a Necropsy Study. *Br Heart J.* 1989;61(4):361–4.
65. Levine. Diagonal Earlobe crease and ischemic stroke: preliminary report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1993;3:106–11.
66. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y, Shimada K, Takemoto S. Earlobe crease and atherosclerosis. An autopsy study. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(8):871–6.
67. Elliott WJ. Ear lobe crease and coronary artery disease. 1,000 patients and review of the literature. *Am J Med.* 1983;75(6):1024–32.
68. Toyosaki N, Tsuchiya M, Hashimoto T, Kawasaki K, Shiina A, Toyooka T, et al. Earlobe crease and coronary heart disease in Japanese. *Heart Vessels.* 1986;2(3):161–5.
69. Toyosaki N, Hosoda S. Diagonal ear-lobe crease and coronary heart disease. *Jpn Circ J.* 1982;46(8):770.
70. Shrestha I, Ohtsuki T, Takahashi T, Nomura E, Kohriyama T, Matsumoto M. Diagonal ear-lobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries. *Circ J.* 2009;73(10):1945–9.
71. Farrell RP, Gilchrist AM. Diagonal ear-lobe crease: an independent risk factor in coronary heart disease? *Ulst Med J.* 1980;49(2):171–2.
72. 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(3):274–7.
73. Malek F, Malek M, Toosi JA, Tammadon MR, Zahmatkesh M, Arzhangnia L. Association between ear lobe crease and cerebrovascular accidents. *Koomesh.* 2009;10(2):137–141+20.

74. Kim EG, Spence JD, Decicco MR, Des Roches J. Ear Lobe Crease and Carotid Artery Disease. *Stroke*. 2004;35(6):E207.
75. Moraes D, McCormack P, Tyrrell J, Feely J. Ear lobe crease and coronary heart disease. *Ir Med J*. 1992;85(4):131–2.
76. Kristensen BO. Ear-lobe crease and vascular complications in essential hypertension. *Lancet*. 1980;1(8162):265.
77. Ramos PM, Gumieiro JH, Miot HA. Association between ear creases and peripheral arterial disease. *Clin Sao Paulo*. 2010;65(12):1325–7.
78. Higuchi Y, Maeda T, Guan J-Z, Oyama J, Sugano M, Makino N. Diagonal earlobe crease are associated with shorter telomere in male japanese patients with metabolic syndrome -A pilot study-. *Circ J*. 2009;73(2):274–9.
79. Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, Dey D, Tamarappoo BK, Nakazato 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.
80. Evrengul H, Dursunoglu D, Kaftan A, Zoghi M, Tanriverdi H, Zungur M, et al. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association. *Dermatology*. 2004;209(4):271–5.
81. Glavic J, Cerimagic D, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Frank's Sign as a Risk Factor for Cerebrovascular Disease. *Acta Clin Croat*. 2007;46(1):11–+.
82. Glavic J, Cerimagic D, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Frank's sign as a risk factor for cerebrovascular disease. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):477–8.
83. Korkmaz L, Agac MT, Acar Z, Erkan H, Gurbak I, Kurt IH, et al. Earlobe Crease May Provide Predictive Information on Asymptomatic Peripheral Arterial Disease in Patients Clinically Free of Atherosclerotic Vascular Disease. *Angiology*. 2013;.
84. Jill A. Hayden, DC, PhD; Danielle A. van der Windt, PhD; Jennifer L. Cartwright, MSc; Pierre Co<sup>^</sup>te', DC, PhD; and Claire Bombardier,. Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors. *Ann Intern Med*. 2013;(158):280–6.

## **Annexe I : Newcastle – Ottawa quality assessment scale (case control studies)**

Note : A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### **Selection**

- 1) Is the outcome definition adequate?
  - a) yes, with independent validation or validated diagnostic criteria ✱
  - b) yes, eg record linkage ✱
  - c) no, based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive series of cases ✱
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls or same source ✱
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no outcome of interest ✱
  - b) no description of source

### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for age ✱
  - b) study controls for any additional factor ✱ (other cardiovascular risk factors)

### **Exposure**

- 1) Ascertainment of Frank's sign
  - a) physical examination blind to case/control status ✱
  - b) physical examination not blinded to case/control status
  - c) medical record only
  - d) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes ✱
  - b) no or not stated
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups ✱
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## **Annexe II : Newcastle – Ottawa quality assessment scale (case cohort studies)**

Note : A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection**

- 1) Representativeness of the patients with Frank's sign
  - a) truly representative of the average patients in the community ✱
  - b) somewhat representative of the average patients in the community ✱
  - c) selected group of users eg candidate to coronarography...
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the patients without Frank's sign
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of Frank's sign
  - a) clinical examination ✱
  - b) medical record
  - c) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ✱
  - b) no

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for age ✱
  - b) study controls for any additional factor ✱ (other cardiovascular risk factors)

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ✱
  - b) record linkage ✱
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost > 20% ✱
  - c) follow up rate < 80% and no description of those lost
  - d) no statement

### Annexe III : Évaluation méthodologique des études

Etude transversale	Sélection				Comparabilité		Exposition			Score NO /9
	Validité du diagnostic	Cas consécutifs	Contrôles :		Contrôle pour:		Diagnostic du signe de Frank		Taux de données manquantes identique selon les groupes	
			Communauté ou source identique	Négatifs pour le diagnostic	L'age	Le sexe/ un autre FDRCV	Examen physique en aveugle	Même méthode pour les 2 groupes		
Andersen 1975/ Christiansen 1975	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	8
Bahcelioglu 2005	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	4
Bernabo 1983	Oui/Non	Oui/Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	4-6
Brady 1986/1987	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	6
Buchaca Faxas 1995	Oui/Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui/Non	Non	Oui	Oui	4-6
Celik 2007	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	9
Choi 2009	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	7
Cumberland 1987	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	6
Davis 2000	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	6
Doering 1977 appariement:	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	4
	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	5
Dytfelt 2002	Oui/Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	4-5
Eber 1993	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	7
Edston 2006	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	8
Ekici 2013	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	5
Elliott 1983	Oui/Non	Oui/Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui/Non	Oui	Oui	4-6
Elliott 1992/1996	Oui	Non	Oui	Oui	Oui/Non	Oui/Non	Oui	Oui	Oui	6-8
Evrengul 2004	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	8

Etude	Sélection				Comparabilité		Exposition			Score NO /9
Farrell 1980	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	6
Fisher 1980	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	8
Gibson 1986	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	7
Gini 1980	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	6
Glavic 2007/2008	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	8
Gral 1983	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	3
Gutiu 1986	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	5
Haft 1979	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	8
Higuchi 2009	Oui/ Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	4-5
Ishii 1990	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	7
Kaukola 1978/1979	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui/ Non	Non	Oui	Oui	6-7
Kenny 1989	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui/Non	Oui	Oui	6-7
Kim 2004	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	5
Kirkham 1989	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	9
Kitayama 2000	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	5
Korkmaz 2013	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	7
Kristensen 1980	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	6
Kuon 1995	Oui/Non	Oui	Oui	Oui	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui	Oui/Non	4-9
Kuri 2001	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	7
Lamot 2007	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	7
Lesbre 1986/1987	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	7
Levine 1993	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	6
Lichstein 1974	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	4
Lichstein 1976/1976a	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	8
Madre 1993	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	5
Malek 2009	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	4
Mehta 1974	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	5
Miot 2006	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	7

Etude	Sélection				Comparabilité		Exposition			Score NO /9
Miric 1990	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	5
Miric 1998	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	6
Moncada 1979	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	6
Moraes 1992	Oui/ Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	5-6
Motamed 1998	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	7
Murai 1983	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	3
Pasternac 1982	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	7
Patel 1992	Oui/ Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	5-6
Ramos 2010	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	6
Rhoads 1977	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	8
Salamaty 2008	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	8
Shibuya 1983 /1982 Appariement	Oui	Non Oui	Oui	Oui	Non Oui	Non Oui	Non	Oui	Oui	5 6 7
Shmilovich 2012	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	9
Shoenfeld 1980	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	8
Shrestha 2009	Oui/ Non	Oui	Oui	Oui	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui	Oui	5-9
Sprague 1976	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	6
Sterlieb 1974	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	5
Suen 2012	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	7
Toyosaki 1982	Oui	Non	Oui/Non	Oui/Non	Non	Non	Non	Non	Oui/Non	1-4
Toyosaki 1986	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui/Non	Non	Oui	Oui	6-7
Tranchesi 1992	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	5
Verma 1988/1989	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	8
Wagner 1984	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	5
Wermut 1980	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	5
Zheng 2011	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	8
Zhu 2012	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	8

Etude de cohorte	Sélection				Comparabilité		Critère évalué			Score NO /9
	Exposés représentatifs de la communauté	Source identique des non exposés	Diagnostic du signe de Frank par examen physique	Critère évalué non présent au départ	Contrôle pour :		Diagnostic réalisé en aveugle	Durée de suivi adaptée	Complétude du suivi	
					L'âge	Le sexe/ un autre FDRCV				
Elliott 1989/1990/1991	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	oui	Oui	Oui	8
Elliott 1992/1996	Non	Oui	Oui	Oui/Non	Oui/Non	Oui	oui	Oui	Oui	6-8
Nyboe 1989	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	9



## Annexe IV : Mortalité globale

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%décès toutes causes chez les Frank+	Effectif Frank-	%décès toutes causes chez les Frank-	p	Remarques	Score NO /9
Eber 1993	Effectif global	198	92.9	35	91.4	NS	Patients en réanimation pour évènement coronaire aigu. Score Frank: (I) ride incomplète, (II) ride complète mais plate, (III) ride étendue bilatérale.	7
	Frank I	55	94.5	35	91.4	NS		
	Frank II	75	93.3	35	91.4	NS		
	Frank III	68	91.2	35	91.4	NS		
Elliott 1989/1990/1991	Effectif global	54	68.5	54	38.9	0.0036	Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en médecine générale dont la moitié ayant une cardiopathie ischémique (CI) et l'autre moitié négative pour ce diagnostic au départ; les 4 sous-groupes étant appariés pour l'âge et le sexe. Taux de suivi 100% à 8.1-10.5 ans. Données issues de certificats de décès dans presque tous les cas, registres hospitaliers sinon.	8
	Avec cardiopathie ischémique connue	27	70.4	27	44.4	NS		
	Sans cardiopathie ischémique connue	27	66.7	27	33.3	0.028		
Elliott 1992/1996	Effectif global	175	55.4	89	48.3	NS 0.30	Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en unité de soins coronaires. Taux de suivi 100% à 10 ans. Données corroborées par au moins 2 sources: dossiers médicaux complets (N=263), rapports d'autopsies (N=19), certificats de décès (N=140), questionnaires de patients (N=121) ou apparentés survivants (N=201).	6
	Frank unilatéral	53	49.1	89	48.3	NS 1		
	Frank bilatéral	122	58.2	89	48.3	NS 0.16		
	Frank bilatéral	122	58.2	142 +uni.*	48.6	NS 0.14		

\* Frank bilatéral vs. Frank unilatéral et Frank-

## Annexe V : Mortalité cardiovasculaire

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%décès CV chez les Frank+	Effectif Frank-	%décès CV chez les Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Edston 2006	Effectif global	286	ND	234	ND	<0.0001	OR=3.000, p<0.0001 IC 95% ND 520 autopsies médico-légales consécutives	8
	<40ans	20	ND	83	ND	NS>0.05		
	40-59ans	100	ND	99	ND	<0.03		
	=/>60ans	166	ND	52	ND	NS>0.05		
	Hommes	226	ND	194	ND	<0.04		
	Femmes	60	ND	40	ND	NS>0.05		
Elliott 1989/1990/1991	Effectif global	54	55.5	54	16.7	0.0001	Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en médecine générale dont la moitié ayant une cardiopathie ischémique (CI) et l'autre moitié négative pour ce diagnostic au départ; les 4 sous-groupes étant appariés pour l'âge et le sexe. Taux de suivi 100% à 8.1-10.5 ans Données issues de certificats de décès dans presque tous les cas, registres hospitaliers sinon	8
	Avec cardiopathie ischémique connue	27	63.0	27	35.0	0.013		
	Sans cardiopathie ischémique connue	27	51.8	27	7.4	0.0007		
Elliott 1992/1996	Effectif global	175	42.9	89	23.6	0.0028	Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en unité de soins coronaires. Taux de suivi 100% à 10 ans. Données corroborées par au moins 2 sources: dossiers médicaux complets (N=263), rapports d'autopsies (N=19), certificats de décès (N=140), questionnaires de patients (N=121) ou apparenté survivant (N=201).	6
	Frank unilatéral	53	35.8	89	23.6	NS 0.13		
	Frank bilatéral	122	45.9	89	23.6	0.0009		
	Frank bilatéral	122	45.9	142 +uni. *	28.2	0.0006		
Kirkham 1989	Effectif global	211	73	92	45	0.0001	303 autopsies médico-légales consécutives	9
	<55ans	11	45.5	17	11.8	NS0.08		
	55-64ans	25	72.0	9	66.7	NS1		
	65-74ans	58	77.6	20	65.0	NS 0.37		
	75-84ans	75	76.0	27	40.7	0.0016		
	=/>85ans	33	66.7	13	53.8	NS 0.5		
	age inconnu	9		6		NS		
	Hommes	123	80.5	48	54.2	0.0009		

\* Frank bilatéral vs. Frank unilatéral et Frank-

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%décès CV chez les Frank+	Effectif Frank-	%décès CV chez les Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Kirkham 1989 (suite)	<55ans	7	71.4	8	12.5	0.04	RR=5.71 IC 95%=0.86-37.9	
	55-64ans	16	81.2	8	75.0	NS 1	RR=1.08 IC 95%=0.68-1.72	
	65-74ans	45	77.8	14	78.6	NS 1	RR=0.99 IC 95%=0.72-1.36	
	75-84ans	39	87.2	12	33.3	0.0006	RR=2.62 IC 95%=1.16-5.87	
	=/>85ans	10	70.0	3	100	NS 0.53	RR=0.70 IC 95%=0.47-1.05	
	age inconnu	6		3		NS		
	Femmes	88	62.5	44	34.1	0.0029	RR=1.83 IC 95%=1.18-2.85	
	<55ans	4	0	9	11.1	NS 1		
	55-64ans	9	55.5	1	0	NS 1	<65ans: RR=3.85 IC 95%=0.53-27.9	
	65-74ans	13	76.9	6	33.3	NS 0.39	RR=2.31 IC 95%=0.72-7.44	
	75-84ans	36	63.9	15	46.7	NS 0.35	RR=1.37 IC 95%=0.76-2.48	
	=/>85ans	23	65.2	10	40.0	NS 0.25	RR=1.83 IC 95%=0.72-3.69	
	age inconnu	3		3		NS		
	Patel 1992	Effectif global 22+33	121	60.3	115 Frank 00	28.7	0.0001	
Frank 22		40	45.0	115	28.7	NS 0.08		
Frank 33		81	67.9	115	28.7	<0.0001		
Hommes		67	67.2	68	35.3	0.007		
H(22)		15	60.0	68	35.3	NS 0.09	RR=1.70 IC 95%=0.98-2.96	
H(33)		52	69.2	68	35.3	0.0004	RR=1.94 IC 95%=1.28-2.95	
Femmes		54	51.8	47	19.2	0.0009		
F(22)		25	36.0	47	19.2	NS 0.15	RR=1.96 IC 95%=0.90-4.28	
F(33)		29	65.5	47	19.2	0.0001	RR=3.42 IC 95%=1.80-6.52	

\* score signe de Frank :

(0) aucune ride, (1) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule, (2) ride profonde 100% du lobule pour chaque oreille, soit :

(00) aucune ride sur chaque oreille

(22) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule sur chaque oreille

(33) ride profonde 100% du lobule sur chaque oreille

scores intermédiaires (10), (11), (20), (21), (30), (31), (32) exclus de l'analyse.

## Annexe VI : Morbidité cardiovasculaire

Etude	Niveau d'analyse	Effectif malades CV+	%Frank+ chez malades CV	Effectif témoin	%Frank+ chez malades CV-	p	Remarques	Score NO /9
Levine 1993	Effectif global	106	62.3	242	28.5	<0.0001	Cardiopathies ischémiques + AVC ischémiques Patients hospitalisés pour AVC ischémiques diagnostiqués par scanner dont cardio-emboliques évidents exclus, AIT et AVC hémorragiques exclus.	6
Murai 1983	Effectif global	84	57.1	104	18.3	<0.0001	Cardiopathie ischémique + AVC ischémiques. Peu d'informations.	3
	Hommes	60	63.3	55	25.5	<0.0001		
	Femmes	24	41.7	49	10.2	0.0041		
Sprague 1976	Complications per-op.	28	92.9	74	47.3	<0.0001	complications CV per- et post-opératoires Patients >40ans, chirurgie programmée	6
	Complications post-op.	17	88.2	85	54.1	0.013		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%maladies CV chez Frank+	Score lésions CV chez Frank+	Effectif Frank-	%maladies CV chez Frank-	Score lésions CV chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Edston 2006	Effectif global	286	ND	>Frank-	234	ND	<Frank+	<0.001	Autopsies médico-légales consécutives. Score d'athérosclérose (coronaires + aorte + artères cérébrales)	8
	<40ans	20		>Frank-	83		<Frank+	<0.005		
	40-59ans	100		>Frank-	99		<Frank+	<0.001		
	=/>60ans	166		>Frank-	52		<Frank+	<0.001		
	Hommes	226		>Frank-	194		<Frank+	<0.001		
	Femmes	60		>Frank-	40		<Frank+	<0.04		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%maladies CV chez Frank+	Score lésions CV chez Frank+	Effectif Frank-	%maladies CV chez Frank-	Score lésions CV chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Elliott 1992/1996	Effectif global	175	76	ND	89	44	ND	<0.001 aj. 0.02 0.0058 <0.001	RR ajusté*=1.53 IC 95% ajusté=1.06-2.20 RR=1.28 IC 95%=1.06-1.56 RR=1.65 IC 95%=1.36-2.00 Evènements cardiaques (IDM fatals ou non, pontages coronaires, décès d'origine cardiaque) Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en unité de soins coronaires, taux de suivi 100% à 10 ans	8
	Frank unilatéral	53	68		89	44				
	Frank bilatéral	122	80		89	44				
Gral 1983	Effectif global	119	61.3	ND	115	60.0	ND	NS	Maison de retraite et soins infirmiers à domicile pour vétérans américains, étude sur dossiers, patients classifiés selon une seule pathologie dans le schéma de l'étude, donc biais.	3
Higuchi 2009	Effectif global	17	76.5	ND	17	29.4	ND	0.015	Hommes < 70ans avec syndrome métabolique et suivi CV	4
Ishii 1990	Effectif global	74	ND	35.0±ND	26	ND	14.7±ND	ND	Score lésionnel, moyenne des % de surface intimale aortique et coronaire avec lésions macroscopiques à l'autopsie, écart-type ND.  Score signe de Frank: somme des 2 oreilles (aucune ride=0; ride superficielle ou incomplète=1; ride profonde complète=2)	7
	50-59ans	19		21.4±ND	13		12.0±ND	ND		
	60-69ans	24		33.2±ND	7		18.3±ND	ND		
	70-79ans	31		44.9±ND	6		17.8±ND	ND		
	Score Frank 1-2	33		19.6±ND	26		14.7±ND	ND		
	50-59ans	11		13.6±ND	13		12.0±ND	NS		
	60-69ans	13		23.2±ND	7		18.3±ND	NS		
	70-79ans	9		21.6±ND	6		17.8±ND	NS		
	Score Frank 3-4	41		47.6±ND	26		14.7±ND	<0.01		
	50-59ans	8		32.2±ND	13		12.0±ND	<0.01		
	60-69ans	11		45.1±ND	7		18.3±ND	<0.01		

\* ajustement sur âge, sexe, HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, obésité, antécédents familiaux, origine ethnique, FEVG

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%maladies CV chez Frank+	Score lésions CV chez Frank+	Effectif Frank-	%maladies CV chez Frank-	Score lésions CV chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Ishii 1990 (suite)	70-79ans	22		54.5±ND	6		17.8±ND	<0.01		
Kristensen 1980	Effectif global	19	68	ND	15	13	ND	0.0019	RR=10 IC 95% ND. Hommes avec HTA essentielle appariés sur l'âge.	6
Patel 1992	Effectif global (22+33)*	121	ND	ND	115 Frank 00	ND	5.24±ND	ND	Score d'athérosclérose 3-9, somme des scores: coronaire 1-3 aorte 1-3 artères cérébrales 1-3, moyenne, écarts-types ND %MCV: %score=9  Coefficient de corrélation du score d'athérosclérose avec le score de Frank: hommes 0.78 (p=0.08) femmes 0.64 (p<0.05)	6
	Frank(22)	40	ND	ND	115	ND	5.24±ND	ND		
	Frank(33)	81		7.03±ND	115		5.24±ND	ND		
	Frank(33)	81	>Frank-		115	<Frank-		<0.05		
	Hommes	67	ND	ND	68	ND	5.60±ND	ND		
	H(22)	15	ND	ND	68	ND	5.60±ND	ND		
	H(33)	52	ND	6.95±ND	68	ND	5.60±ND	ND		
	Femmes	54	ND	ND	47	ND	4.71±ND	ND		
	F(22)	25	ND	ND	47	ND	4.71±ND	ND		
	F(33)	29	ND	7.16±ND	47	ND	4.71±ND	ND		

\* score signe de Frank: (0) aucune ride, (1) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule, (2) ride profonde 100% du lobule pour chaque oreille, soit :  
(00) aucune ride sur chaque oreille, (22) ride profonde >50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule sur chaque oreille, (33) ride profonde 100% du lobule sur chaque oreille, scores intermédiaires (10), (11), (20), (21), (30), (31), (32) (140/376) exclus de l'analyse.

## Annexe VII : Cardiopathie ischémique

Etude	Niveau d'analyse	Effectif CI+	%Frank+ chez les CI+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Andersen 1975 / Christiansen 1975	Effectif global	177	45	300	17	<0.0001	Hospitalisations pour ce motif ou antécédents (admissions consécutives en médecine ou chirurgie)	8
	>50ans	175	45	225	26	<0.001		
	30-39ans	0	0	27	3.7	NS 1		
	40-49ans	1	100	49	2.0	NS 0.5		
	50-59ans	32	46.9	66	1.36	0.0008		
	60-69ans	40	42.5	66	24.2	NS 0.19		
	70-79ans	64	51.6	58	34.5	NS 0.07		
	=/>80ans	40	40.0	34	35.3	NS 0.8		
	Hommes	119	47.9	201	20.4	<0.0001		
Femmes	65	38.5	138	13.0	<0.0001			
Bahcelioglu 2005	Effectif global	177	53.7	3512	21.7	<0.0001	Antécédents de CI (dossier médicaux, données prouvées) recueillis en centres de soins primaires. Score Frank: (1) au moins une ride <50% du lobe, (2) au moins une ride >50% mais <100% du lobe, (3) au moins une ride profonde de 100% du lobe.	4
	Frank 1	49	27.7	558	15.9	<0.0001		
	Frank 2	26	14.7	162	4.6	<0.0001		
	Frank 3	20	11.3	41	1.7	<0.0001		
Buchaca Faxas 1995	Effectif global	115	57.4	29	34.5	0.0369	Patients hospitalisés pour coronarographie, recueil des antécédents de cardiopathie ischémique.	4
Doering 1977	Effectif global	50	88.0	28	36.8	<0.001	Patients consécutifs de réanimation	4
	Appariement pour l'age et le sexe	18	94.4	18	44.4	<0.01		
Fisher 1980	Effectif global	17	64.7	97	58.8	NS	Indiens américains hospitalisés >50ans, consécutifs Ajustement sur l'âge et le sexe.	9
	Hommes	9	55.5	47	74.5	NS		
	Femmes	8	75.0	50	44.0	NS		
Gini 1980	Effectif global	37	64.8	97	42.6	<0.001	Patients hospitalisés.	6
	Hommes	24	70.8	46	56.5	NS		
	Femmes	13	53.8	51	29.4	NS		
Kuri 2001	Effectif global	47	85.1	483	17.2	<0.0001	Patients hospitalisés pour chirurgie programmée (hors pontages coronaires), diagnostic d'après l'interrogatoire et investigations paracliniques le cas échéant.	7
	40-49ans	1	100	87	1.1	0.0227		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif CI+	%Frank+ chez les CI+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Kuri 2001 (suite)	50-59ans 60-69ans =>70ans	8 19 19	75.0 78.9 94.7	153 150 93	10.5 20.0 38.7	NS NS NS		
Suen 2012	Effectif global	50	ND	50	ND	<0.05	OR ajusté=1.02 IC 95% ajusté=1.00-1.04, p=0.047 Ajustement sur PA et tabac. Patients (25 chroniques, 25 aigus) appariés pour l'âge et le sexe avec des sujets de la communauté. Absence de données claires et erreurs de calculs dans l'article: le score NO de 7/9 fait illusion.	7
Lamot 2007	Effectif global 30-59ans 60-80ans Hommes Femmes	49 21 28 35 14	61.2 61.9 60.7 60.0 64.3	55 31 24 36 19	21.8 9.7 45.8 25.0 15.8	<0.001 <0.001 NS 0.095 0.003 0.004	OR=5.6 IC 95%=2.4-13.4 OR=15.10 IC 95%=3.4-66 OR=2.54 IC 95%=1.2-7.8 OR=4.5 IC 95%=1.6-12.4 OR=9.6 IC 95%=1.8-49.4 Patients accueillis pour coronarographie (seuil sténose >70%) ou scintigraphie au thallium (diagnostiques) appariés pour l'âge et le sexe. Frank bilatéral vs unilatéral: p=0.88	7
Miric 1990	Effectif global </=50ans >50ans	143 36 107	72.7 55.5 78.5	100 ND ND	48.0 37 59	<0.001 NS <0.05	Patients hospitalisés, peu de précisions.	5
Motamed 1998	Effectif global	52	48.0%	1148	9.4%	<0.0001	La stratification par le test de Mantel-Haenszel confirme que cette association significative n'est pas due à des facteurs confondants comme l'âge (p<0.001), ni le sexe (p<0.001) Interrogatoire de consultants en ORL	7
Murai 1983	Effectif global Hommes Femmes	48 33 15	66.7 66.7 66.7	104 55 49	18.3 25.4 10.2	<0.001 <0.001 <0.001	Etude hospitalière. Peu d'informations	3
Sprague 1976	Effectif global	50	67.2	52	32.8	<0.0001	Patients >40ans, chirurgie programmée.	6



Etude	Niveau d'analyse	Effectif CI+	%Frank+ chez les CI+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Toyosaki 1982	Effectif global	ND		ND			Probable début de l'étude publiée en 1986	1
	Frank typique	ND	23	ND	5	ND		
	Frank atypique	ND	39	ND	31	ND		
Toyosaki 1986	Effectif global	237	24.5	720	4.8	<0.001	Consultants externes et patients internes d'un hôpital, explorations paracliniques dont 200 coronarographies. Ajustement sur age, sexe, HTA, tabac, diabète, dyslipidémie, obésité pour les 200 patients avec coronarographie: p<0.01 (âge p<0.05)	6
	<40ans	9	ND	161	ND	ND		
	40-49ans	29	10.3	158	1.9	<0.05		
	50-59ans	89	21.3	184	7.1	<0.001		
	60-69ans	70	27.1	120	5.0	<0.001		
	=/>70ans	40	42.5	97	12.4	<0.001		
Verma 1988/1989	Effectif global	64	53.1	151	35.0	0.03	Patients externes et internes. Biais car 40.4% des témoins <40ans	8
	10-19ans	0	0	6	0	NS		
	20-29ans	0	0	34	5.9	NS		
	30-39ans	3	0	21	19.0	NS		
	40-49ans	6	16.7	34	20.6	NS		
	50-59ans	18	55.5	26	46.2	NS		
	60-69ans	26	61.5	25	32.0	NS 0.0505		
	70-79ans	8	75.0	2	100	NS		
	80-89ans	3	50.0	1	100	NS		
	90-99ans	0	0	1	0	NS		
=/>100ans	0	0	1	100	NS			
Wermut 1980	Effectif global	175	41	325	9	<0.0001	Patients hospitalisés.	5
	<50ans	22	27.3	124	0.8	<0.0001		
	>50ans	153	37.2	201	10.9	<0.0001		
	Hommes	106	41.5	148	5.4	<0.0001		
	<50ans	20	30	76	1.3	<0.001		
	>50ans	86	44	72	10	<0.001		
	Femmes	69	27.5	177	8.5	0.0003		
	<50ans	2	0	48	0	NS		
	>50ans	67	28	129	12	0.0208		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%CI+ chez les Frank+	Effectif Frank-	%CI+ chez les Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Davis 2000	Effectif global	559	37	463	29	<0.05 aj. 0.45	Après ajustement sur âge, sexe, IMC, PA, ancienneté du diabète, HDL et lipides, tabac, HbA1c, insulinothérapie, difficultés linguistiques, origine ethnique: p=0.45 Patients diabétiques ambulatoires appartenant à une cohorte dont 36% de la population éligible exclue pour une raison inconnue. Données manquantes pour le signe de Frank pour 21% des patients inclus. Au total, seulement 49% de la population éligible incluse dans l'analyse.	6
Elliott 1983	Effectif global 30-39ans 40-49ans 50-59ans 60-69ans 70-79ans 80-89ans	373 ND ND ND ND ND ND	73.7 ND ND ND ND ND ND	627 ND ND ND ND ND ND	16.1 ND ND ND ND ND ND	0.0001 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	Antécédents de CI (documentés) chez 1000 patients hospitalisés dans divers services.	6
Elliott 1989/1990/1991	Effectif global Avec cardiopathie ischémique connue Sans cardiopathie ischémique connue	54 27 27	48.2 48.2 48.2	54 27 27	13.0 25.9 7.4	0.0009 NS 0.16 0.0018	Décès par cardiopathie ischémique. Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en médecine générale dont la moitié ayant une cardiopathie ischémique (CI) et l'autre moitié négative pour ce diagnostic au départ; les 4 sous-groupes étant appariés pour l'âge et le sexe. Taux de suivi 100% à 8.1-10.5 ans. Données issues de certificats de décès dans presque tous les cas, registres hospitaliers sinon	8
Elliott 1992/1996	Effectif global Frank unilatéral Frank bilatéral IDM fatal ou non Frank unilatéral Frank bilatéral	175 53 122 175 53 122	72 76 71 41 41 41	89 89 89 89 89 89	37 37 37 25 25 25	<0.0001 <0.0001 <0.0001 0.0097 0.041 0.018	Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en unité de soins coronaires, taux de suivi 100% à 10 ans Survenue d'IDM et de pontages coronaires. Données corroborées par au moins 2 sources: dossiers médicaux complets (N=263), rapports d'autopsies (N=19), certificats de décès (N=140), questionnaires de patients (N=121) ou apparenté survivant (N=201).	6

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%CI+ chez les Frank+	Effectif Frank-	%CI+ chez les Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Elliott 1992/1996 (suite)	Pontage coronaire Frank unilatéral Frank bilatéral	175 53 122	31 32 30	89 89 89	12 12 12	0.0008 0.008 0.0026		
Gral 1983	Effectif global	119	7.6	115	9.6	NS	Maison de retraite et soins infirmiers à domicile pour vétérans américains, étude sur dossiers, patients classifiés selon une seule pathologie dans le schéma de l'étude, donc biais.	3
Gutiu 1986	Effectif global Frank unilatéral Frank bilatéral	129 87 42	65 60 77	151 151 151	23 23 23	<0.0001 <0.0001 <0.0001	Patients hospitalisés, examen cardiologique complet.	5
Kristensen 1980	Effectif global	19	47.4	15	7.2	0.02	Hommes avec HTA essentielle appariés sur l'âge.	6
Levine 1993	Effectif global Patients AVC+ Patients AVC-	135 68 67	49 62 36	213 48 165	19 42 12	<0.005 <0.05 <0.005	RR=2.98 IC 95% ND RR=1.48 IC 95% ND RR=3.27 IC 95% ND Patients hospitalisés pour AVC ischémiques diagnostiqués par scanner dont cardio-emboliques évidents exclus, AIT et AVC hémorragiques exclus. CI si : antécédent d'IDM, test d'effort+, coronarographie+, thérapie antiangineuse	6
Madre 1993	Effectif global	163	60.7	59	23.7	<0.001	Patients de réanimation (CI correspondant à IDM aigu et angor instable) Ajustement sur âge, sexe, tabac, cholestérol, TG, glycémie, HTA, IMC, mais n'incluant pas la CI : association du signe de Frank avec âge (p<0.001)	5
Moncada 1979	Effectif global	150	22.7	150	7.3	<0.0005	Signes ischémiques à l'ECG seulement chez des sujets issus de la communauté appariés sur l'âge.	6
Moraes 1992	Effectif global	38	>Frank-	208	<Frank+	<0.0001	247 patients consécutifs hospitalisés en médecine. Diagnostic sur angine de poitrine, IDM, insuffisance cardiaque congestive et d'après les ECG et coronarographies.	6
Shrestha 2009	Effectif global	61	8	151	12	NS	Patients consécutifs avec indications variées de doppler.	5

## Annexe VIII : Évènements coronaires aigus

Etude	Niveau d'analyse	Effectif ECA+	%Frank+ chez les ECA+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Andersen 1975/ Christiansen 1975	Effectif global	91	46	432	23	0.002	IDM: épisodes aigus lors de l'étude et antécédents (admissions consécutives en médecine ou chirurgie)	8
	>50ans	85	46	315	31	0.02		
	Hommes	63	47.6	257	26.5	0.002		
	Femmes	28	42.9	175	17.7	0.005		
Bahcelioglu 2005	Effectif global	109	53.2	3527	22.3	<0.0001	Antécédents d'IDM (documentés sur dossiers médicaux) recueillis en centres de soins primaires. Score Frank: (1) au moins une ride <50% du lobe, (2) au moins une ride >50% mais <100% du lobe, (3) au moins une ride profonde de 100% du lobe.	4
	Frank 1	109	25.7	565	16.0	0.0295		
	Frank 2	109	11.9	175	5.0	0.0086		
	Frank 3	109	15.6	44	1.2	<0.0001		
Bernabo 1983	Effectif global	101	75.2	323	23.8	<0.0001	Patients consécutifs hospitalisés pour IDM aigu.	6
	0-10ans	0	0	34	2.9	NS		
	11-30ans	0	0	87	2.3	NS		
	31-50ans	17	58.8	81	4.9	<0.01		
	51-70ans	46	78.3	71	49.3	<0.01		
71-90ans	38	78.9	50	70.0	NS			
Buchaca Faxas 1995	Effectif global	42	73.8	102	44.1	0.0016	Patients hospitalisés pour coronarographie, recueil des antécédents d'IDM	4
Farrell 1980	Effectif global	23	73.9	23	87	NS 0.55	Patients hospitalisés pour IDM aigu appariés sur l'âge et le sexe avec des patients de chirurgie.	6
Kaukola 1978/1979	Effectif global	219	69	290	24	<0.0001	Patients hospitalisés pour IDM aigu, appariés sur l'âge et le sexe avec des sujets issus de la communauté. 10 biopsies post mortem de lobes d'oreille	7
	30-39ans	10	70	13	8	NS		
	40-49ans	57	58	99	21	<0.0001		
	50-59ans	92	71	155	28	<0.0001		
	60-65ans	60	77	23	22	<0.0001		
	Hommes	165	69	236	28	<0.0001		
	30-39ans	10	70	13	8	0.0059		
	40-49ans	46	61	87	24	<0.0001		
50-59ans	68	71	131	31	<0.0001			

Etude	Niveau d'analyse	Effectif ECA+	%Frank+ chez les ECA+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Kaukola 1978/1979 (suite)	60-65ans	41	76	5	60	NS		
	Femmes	54	69	54	9	<0.0001		
	30-39ans	0	0	0	0	NS		
	40-49ans	11	46	12	0	0.0137		
	50-59ans	24	71	24	12	NS		
	60-65ans	19	79	18	11	0.0005		
Lichstein 1974	Effectif global	531	47	305	30	<0.001	Première étude comparative. Patients hospitalisés pour IDM aigu.	4
	30-39ans	ND	15	ND	14	ND		
	40-49ans	ND	46	ND	39	ND		
	50-59ans	ND	48	ND	28	ND		
	60-69ans	ND	54	ND	40	ND		
	70-79ans	ND	42	ND	29	ND		
	80-89ans	ND	44	ND	27	ND		
Miric 1998	Effectif global	842	62.9	712	46.0	<0.0001	RR=1.37 IC 95%=2.25-1.5 RR ajusté=1.30 IC 95% ajusté= 1.22-1.42 Ajustement sur âge, HTA, IMC, tabac, diabète, dyslipidémie, antécédents familiaux. Hommes <60ans hospitalisés pour premier épisode d'IDM aigu non fatal. Calvitie : RR ajusté=1.40 IC 95%=1.19-1.63 Pilosité thoracique: RR ajusté=1.48 IC 95%=1.33-1.77 Frank+calvitie : RR=1.65 IC 95%=1.31-1.77	6
Roads 1977	Effectif global	71	29.6	1166	31.9	NS	IDM + insuffisance coronaire aiguë, informations recueillies sur dossier médical lors du 3ème examen de suivi d'une cohorte d'hommes obèses d'origine japonaise. Grande variabilité inter-évaluateurs de la prévalence du signe de Frank, 50% de la population Frank- avec des rides sur les lobes d'oreille	8
	IDM	37	21.6	1166	33.0	NS		
	50-54ans	8	37.5	174	25.3	NS		
	55-59ans	26	23.1	418	32.5	NS		
	60-64ans	15	20.0	255	35.7	NS		
	65-69ans	10	40.0	219	34.2	NS		
	70-74ans	12	41.7	100	26.0	NS		
Shoenfeld 1980	Effectif global	421	77	421	40	<0.005	Patients consécutifs hospitalisés pour IDM aigu appariés sur l'âge, le sexe et l'origine ethnique avec d'autres patients consécutifs. 12 biopsies post mortem de lobes d'oreille	8
	30-50ans	ND	72	ND	25	<0.005		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif ECA+	%Frank+ chez les ECA+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Shoenfeld 1980 (suite)	51-60ans	ND	80	ND	40	<0.005		
	61-70ans	ND	75	ND	38	<0.005		
	71-80ans	ND	80	ND	48	<0.005		
	81-90ans	ND	85	ND	40	<0.05		
	Hommes	145	89	96	38	<0.005		
	Femmes	49	90	31	48	<0.005		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%ECA+ chez les Frank+	Effectif Frank-	%ECA+ chez les Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Dytfelt 2002	Effectif global	70	58.6	22	90.9	<0.004	Antécédents d'IDM, patients hospitalisés pour pontage coronarien. Biais car maladie coronaire probablement plus aiguë chez les jeunes (Frank-).	4
	Frank unilatéral	25	56.0					
	Frank bilatéral	45	60.0					
Edston 2006	Effectif global	286	ND	234	ND	<0.0001	520 autopsies médico-légales consécutives.  Lésions coronaires aiguës (ulcérations, hémorragies, thromboses de plaque)	8
	<40ans	20	ND	83	ND	<0.005		
	40-59ans	100	ND	99	ND	<0.0001		
	=/>60ans	166	ND	52	ND	<0.0001		
	Hommes	226	ND	194	ND	<0.0001		
	Femmes	60	ND	40	ND	<0.04		
Elliott 1983	Effectif global	76	43.4	36	25.0	NS 0.06	Antécédents d'IDM, patients consécutifs de coronarographie.	5
Elliott 1989/1990/1991	Effectif global	54	44.4	54	13.0	0.0005	IDM fatals + morts subites (certificats de décès dans presque tous les cas, registres hospitaliers sinon) Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en médecine générale dont la moitié ayant une cardiopathie ischémique (CI) et l'autre moitié négative pour ce diagnostic au départ; les 4 sous-groupes étant appariés pour l'âge et le sexe. Taux de suivi 100% à 8.1-10.5 ans	8
	Avec CI connue	27	48.1	27	18.5	0.0042		
	Sans CI connue	27	40.7	27	7.4	0.009		
	IDM aigu fatal	54	24.1	54	3.7	0.004		
	Avec CI connue	27	25.9	27	3.7	NS 0.0504		
	Sans CI connue	27	22.2	27	3.7	NS 0.1		
	Mort subite	54	20.4	54	9.3	NS 0.17		
	Avec CI connue	27	22.2	27	14.8	NS 0.73		
Sans CI connue	27	18.5	27	3.7	NS 0.19			

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%ECA+ chez les Frank+	Effectif Frank-	%ECA+ chez les Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Elliott 1992/1996	Effectif global Frank unilatéral Frank bilatéral IDM non fatals Frank unilatéral Frank bilatéral IDM fatals Frank unilatéral Frank bilatéral	175 53 122 175 53 122 175 53 122	41 41 41 23 21 25 18 21 16	89 89 89 89 89 89 89 89 89	25 25 25 16 16 16 9 9 9	0.0097 0.041 0.018 NS 0.15 NS 0.50 NS 0.13 NS 0.07 NS 0.07 NS 0.15	IDM fatals + non fatals Cohorte prospective à partir de patients hospitalisés en unité de soins coronaires Taux de suivi 100% à 10 ans. Données corroborées par au moins 2 sources: dossiers médicaux complets (N=263), rapports d'autopsies (N=19), certificats de décès (N=140), questionnaires de patients (N=121) ou apparenté survivant (N=201).	6
Kenny1989	Effectif global	65	44.6	60	43.3	NS	Antécédents d'IDM (documentés) lors de coronarographies consécutives.	6
Kim 2004	Effectif global	190	>Frank-	190	<Frank+	ND aj. <0.05	Ajustement sur variables non précisées (abstract): non comptabilisé dans le score NO. Antécédents d'IDM recueillis lors de dopplers carotidiens consécutifs.	5
Kristensen 1980	Effectif global	19	10.5	15	0	NS	Antécédents d'IDM Hommes avec HTA essentielle appariés sur l'âge.	6
Kuon 1995	Effectif global	400	ND	270	ND	NS	Antécédents d'IDM chez des patients hospitalisés pour coronarographie.	4
Nyboe 1989	Effectif global	2896	5.0	10268	2.4	<0.0001	RR ajusté =1.4 IC 95% ajusté =1.1-1.7 Ajustement sur age, sexe, taille, mort subite parentale. IDM aigus fatals ou non, premier épisode. Cohorte prospective dans la communauté, suivi de 6.5ans >99.5%. Données recherchées activement dans les registres nationaux de santé, les admissions à l'hôpital et les diagnostics de sortie, avec obtention des dossiers, rapports d'autopsie. Elles étaient aussi recueillies lors de l'examen final avec confirmation par le dossier médical. Seule l'oreille droite était examinée, donc sous-estimation du RR.	9

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%ECA+ chez les Frank+	Effectif Frank-	%ECA+ chez les Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse.	Score NO /9
Patel 1992	Effectif global 22+33	121	52.9	115	20.0	<0.0001	IDM fatals. Autopsies de patients >40ans Score* signe de Frank, scores intermédiaires (140/376) exclus de l'analyse.  RR=2.27 IC 95%=1.14-4.50 RR=2.50 IC 95%=1.45-4.31  RR=2.42 IC 95%=1.02-5.71 RR=3.70 IC 95%=1.74-7.91	6
	Frank 22	40	42.5	115	20.0	0.0108		
	Frank 33	81	58.0	115	20.0	<0.0001		
	Hommes	67	58.2	68	23.5	<0.0001		
	H(22)	15	53.3	68	23.5	0.0297		
	H(33)	52	58.8	68	23.5	<0.0001		
	Femmes	54	46.3	47	14.9	0.0011		
	F(22)	25	36.0	47	14.9	NS 0.07		
	F(33)	29	55.2	47	14.9	0.0003		

\* score signe de Frank : (0) aucune ride, (1) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule, (2) ride profonde 100% du lobule pour chaque oreille, soit : (00) aucune ride sur chaque oreille, (22) ride profonde >50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule sur chaque oreille, (33) ride profonde 100% du lobule sur chaque oreille, scores intermédiaires (10), (11), (20), (21), (30), (31), (32) (140/376) exclus de l'analyse.



## Annexe IX : Accidents vasculaires cérébraux

Etude	Niveau d'analyse	Effectif AVC+	%Frank+ chez AVC+	Effectif AVC-	%Frank+ chez AVC-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Bernabo 1983	Effectif global	49	87.7	323	23.8	<0.01	Patients hospitalisés pour AVC ischémique ou hémorragique	4
	0-10ans	0	0	34	2.9	NS		
	11-30ans	0	0	87	2.3	NS		
	31-50ans	6	50	81	4.9	<0.05		
	51-70ans	13	84.6	71	49.3	<0.05		
	71-90ans	30	96.7	50	70	<0.01		
Levine 1993	Effectif global	116	58.6	232	28.9	<0.005	RR=2.38 IC 95% ND AVC ischémiques diagnostiqués par scanner dont cardio-emboliques évidents exclus, AIT et AVC hémorragiques exclus. Appariement sur l'âge et le sexe.	6
	Infarctus non lacunaires	107	60.7	232	28.9	<0.0001		
	Infarctus lacunaires	9	33.3	232	28.9	NS		
	Hommes	84	59.5	151	33.8	0.0002		
	Femmes	32	56.2	81	19.8	0.0002		
Malek 2009	Effectif global	55	74.1	55	26.8	<0.001	OR=7.81 IC 95% ND Hommes de 50 à 70 ans hospitalisés pour AVC ischémique (exclusion si cardiopathie ischémique)	4
Murai 1983	Effectif global	36	44.4	104	18.3	<0.01	AVC ischémiques. Peu d'informations, étude hospitalière.	3
	Infarctus corticaux	18	44.4	104	18.3	0.029		
	Infarctus profonds	18	44.4	104	18.3	0.029		
	Hommes	27	57.6	55	25.5	0.0038		
	Femmes	9	0	49	11.4	NS		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%AVC+ chez Frank+	Effectif Frank-	%AVC+ chez Frank-	p	Remarques	Score NO /9
Gral 1983	Effectif global	119	17.6	115	20.9	NS	Maison de retraite et soins infirmiers à domicile pour vétérans américains, étude sur dossiers, patients classifiés selon une seule pathologie dans le schéma de l'étude, donc biais.	5
Kim 2004	Effectif global	190	>Frank-	190	<Frank+	ND aj. <0.05	Ajustement sur variables non précisées (abstract): non comptabilisé dans le score NO. AIT, patients CV consécutifs.	5
Kristensen 1980	Effectif global	19	15.8	15	0	NS	Hommes avec HTA essentielle appariés sur l'âge.	6
Moraes 1992	Effectif global	38	ND	208	ND	NS	AVC 247 patients consécutifs hospitalisés en médecine	5
Shrestha 2009	Effectif global	61	54	151	40	NS	AVC et AIT. Patients consécutifs avec indications variées de doppler.	5

## Annexe X : Maladie artérielle périphérique

Etude	Niveau d'analyse	Effectif MAP+	% Frank+ chez MAP+	Effectif MAP-	% Frank+ chez MAP-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Ramos 2010	Effectif global	60	73.3	60	25.0	<0.0001	OR ajusté=8.1 IC 95% ajusté=2.8-23.3 Ajustement sur les variables dont p<0.2: IDM, HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, rides préauriculaires. Hommes avec MAP confirmée par artériographie appariés sur l'âge et le sexe avec des consultants en dermatologie.	6

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	% MAP+ chez Frank+	Effectif Frank-	% MAP+ chez Frank-	p	Remarques	Score NO /9
Gral 1983	Effectif global	119	5.2	115	5.4	NS	Maison de retraite et soins infirmiers à domicile pour vétérans américains, étude sur dossiers, patients classifiés selon une seule pathologie dans le schéma de l'étude, donc biais.	3
Korkmaz 2013	Effectif global*	75	65.3	75	45.3	0.00212	Patients ambulatoires hypertendus asymptomatiques. Appariement sur l'âge et le sexe. Mesure automatisée: VaSera VS-1000 CAVI instrument	7
Moraes 1992	Effectif global	38	ND	208	ND	NS	247 patients consécutifs hospitalisés en médecine	5
Shrestha 2009	Effectif global	61	3	151	4	NS	Patients consécutifs avec indications variées de doppler.	5

\* IPS exprimé en index vasculaire cœur-cheville (*cardio-ankle vascular index, CAVI*) :  
normal CAVI<8  
limite CAVI=[8;9[  
pathologique CAVI ≥9.

## Annexe XI : Lésions coronaires

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Lésions coronaires+	%Frank+ chez les lésions coronaires+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Buchaca Faxas 1995	Effectif global Hommes Femmes	84 71 14	74.1 73.2 78.6	60 29 30	21.7 31.0 13.3	<0.0001 0.0002 <0.0001	Coronarographie, seuil sténose >50% Tables et figures erronées, donc contrôle sur l'âge difficile, mais l'association apparaît significative >50ans Association significative entre Frank bilatéral et nombre de vaisseaux atteints	6
Cumberland 1987	Effectif global	139	55.4	538	19.9	<0.01	Autopsies médico-légales consécutives Seuil sténose >75%	6
Evrengul 2004	Effectif global	296	51.4	119	15.1	<0.0001	Ajustement sur âge, antécédents familiaux, diabète: RR=6.2 IC 95%=3.30-11.75 Ajustement sur sexe, tabac, dyslipidémie: RR=5.59 IC 95%=3.01-10.39 Coronarographie, seuil de sténose >70%	8
Gibson 1986	Effectif global	59	81.4	41	61	0.03 aj. < 0.001	Ajustement sur âge, sexe, IMC Coronarographie, seuil de sténose >50% Patients avec rétrécissement aortique	7
Haft 1979	Effectif global <40ans 40-59ans =/>60ans Hommes <40ans 40-59ans =/>60ans Femmes <40ans 40-59ans =/>60ans	306 18 213 75 243 14 173 56 63 4 40 19	52.0 11.1 51.6 62.7 54.3 14.3 54.9 62.5 42.9 37.5 63.2 42.9	139 34 88 17 66 19 37 10 73 15 51 7	23.7 0 27.3 52.9 28.8 37.8 50.0 28.8 19.2 19.6 57.1 19.2	<0.0001 NS 0.11 0.0001 NS 0.58 <0.0005 NS 0.17 NS 0.07 NS 0.50 <0.005 NS 1 NS 0.06 NS 1	Coronarographie, seuil de sténose >50%	8
Higuchi 2009	Effectif global	14	85.7	5	40.0	NS 0.08	Coronarographie, seuil de sténose >75% Hommes < 70ans avec syndrome métabolique et suivi cardiovasculaire	5

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Lésions coro- naires+	%Frank+ chez les lésions coronaires+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Kaukola 1978/1979	Effectif global	200	72	86	21	<0.0001	Coronarographie, seuil de sténose >50%. Patients hospitalisés pour coronarographie (et parfois pontage), et cas de coronarographies précédentes examinés pour le signe de Frank.	6
	20-29ans	1	100	2	0	NS 0.33		
	30-39ans	27	37	17	6	0.0309		
	40-49ans	78	65	39	20.5	<0.0001		
	50-59ans	80	87	25	28	<0.0001		
	60-66ans	14	86	3	66.7	NS 0.46		
	Frank unilatéral	200	21.5	86	7	0.002		
	Frank bilatéral	200	50.5	86	14	<0.0001		
	Monotronculaire	50	52	86	14	0.0003		
	Bitronculaire	66	79	86	14	<0.0001		
Tritronculaire	84	79	86	14	<0.0001			
Lesbre 1986/1987	Effectif global	120	75.0	52	42.3	<0.0001	Coronarographie, seuil de sténose >75% Pas de relation nombre-effet entre la sévérité des lésions (mono-, bi-, tritronculaire) et celle du signe de Frank (uni-, bilatéral; superficiel, profond)	7
	Hommes	106	77.4	32	46.9	0.0017		
	Femmes	14	57.1	20	35.0	NS 0.3		
	Monotronculaire	43	79.0	52	42.3	0.0004		
	Bitronculaire	39	69.2	52	42.3	0.0121		
Tritronculaire	38	76.9	52	42.3	0.0023			
Mehta 1974	Effectif global	159	56	52	50	NS	Coronarographie, seuil de sténose ND	5
Miot 2006	Effectif global	80	60	30	30	<0.05 aj. < 0.05	RR ajusté=3.1 IC 95% ajusté=1.2-8.3 Ajustement sur âge, IMC, HTA, diabète, tabac, antécédents familiaux, dyslipidémie: p<0.05 Coronarographie, seuil de sténose >50% hommes	7
Salamati 2008	Effectif global	57	59.6	49	26.5	0.0008 aj. <0.05	Ajustement sur âge: p<0.05 Stratification par test de Mantel-Haenszel : tous les sujets avec signe de Frank sévère avaient des sténoses. Coronarographie, seuil de sténose >50%	8
	<40ans	3	33.3	9	0	NS 0.25		
	40-49ans	15	40.0	17	21.4	NS 0.24		
	50-59ans	25	60.0	17	29.4	NS 0.07		
	=/>60ans	14	85.7	6	83.3	NS 1		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Lésions coro- naires+	%Frank+ chez les lésions coronaires+	Effectif témoin	%Frank+ chez les témoins	p	Remarques	Score NO /9
							RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	
Shibuya 1982/1983	Effectif global	82	75.6	65	27.7	<0.01	RR=8.1 IC 95% ND	5
	Patients consécutifs	56	78.6	44	27.3	<0.01	Coronarographie, seuil de sténose >75%	6
	Appariement âge et sexe	34	70.6	34	32.4	<0.02	Abstract Shibuya 1982: patients consécutifs RR=4.7 IC 95% ND	7
Toyosaki 1982	Effectif global	39	86	26	19	0.0016	Coronarographie, seuil de sténose >75%	4
Toyosaki 1986	Effectif global	119	26.1	81	3.7	<0.01	Ajustement sur âge, sexe, HTA, tabac, dyslipidémie, diabète, obésité: p<0.01 (age p<0.05, autres FDRCV NS) Coronarographie, seuil de sténose >50%	7
	40-49ans	29	10.3	158	1.9	aj. <0.01		
	50-59ans	89	21.3	184	7.1	<0.05		
	60-69ans	70	27.1	120	5.0	<0.001		
	=/>70ans	40	42.5	97	12.4	<0.001		
Tranchesi 1992	Effectif global	338	65	1086	28	<0.0001	Coronarographie, seuil de sténose > 70% Patients avec sténose(s) comparés à des patients hospitalisés en médecine polyvalente sans CI à l'interrogatoire. Ajustement sur âge et sexe.  Prévalence des multitrunculaires > prévalence des monotrunculaires chez les Frank+ (p<0.01)  Pas d'association significative entre l'étendue des lésions et le signe de Frank bilatéral.	5
	Ajustement	338	39	1086	24	<0.001		
	<40ans	9	33.3	295	8.1	0.040		
	40-49ans	48	39.6	262	21.4	<0.001		
	50-59ans	115	68.7	209	33.5	<0.001		
	60-69ans	114	72.8	203	41.9	<0.001		
	=/>70ans	49	73.5	117	59.0	NS 0.070		
	Blancs	285	68	785	31	<0.001		
	Non-blancs	53	47	300	19	<0.001		
	Monotrunculaire	ND	55	1086	ND	0.015		
	Bitrunculaire	ND	61	1086	ND	0.015		
	Titrunculaire	ND	78	1086	ND	0.015		
Frank bilatéral	338	43.8	1086	16.0	<0.0001			
Wagner 1984	Effectif global	43	65.1	20	20.0	<0.001	Coronarographie, seuil de sténose >50%	5
Zheng 2011	Effectif global	139	74.1	68	11.8	<0.0001 aj. <0.01	Ajustement (aj.) sur âge, PA, glycémie, tabac: p<0.01 (age p<0.01) Coronarographie, seuil de sténose >50% Femmes	8

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions coronaires+ chez Frank+	Score lésionnel coronaire chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions coronaires+ chez Frank-	Score lésionnel coronaire chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Brady 1986/1987	Effectif global	175	85.1	ND	86	84.9	ND	NS	Hommes. Coronarographie, seuil de sténose <50% sauf pour monotronculaire (>50%) : seulement 14.9% de sujets lésions-	6
	<50ans	ND	70		ND	75		ND		
	50-59ans	ND	84		ND	86		ND		
	60-69ans	ND	88		ND	100		ND		
	=/>70ans	ND	94		ND	100		ND		
	Monotronc.	175	49.0		86	58.1		NS		
	Bitronc.	175	61.2		86	60.6		NS		
Tritronc.	175	76.1		86	72.9		NS			
Dytfeld 2002	Effectif global	70	ND	236.9±ND	22	ND	191.8±ND	ND	Coronarographie, seuil >70% Score: somme des sténoses >70% Patients hospitalisés pontage coronarien. Biais car maladie coronaire probablement plus aiguë chez les jeunes (Frank-).	5
	Unilatéral	25		207.2±ND	22		191.8±ND	NS		
	Bilatéral	45		253.4±ND	22		191.8±ND	0.018		
Edston 2006	Effectif global	286	56.6		234	36.8		<0.0001	OR ajusté=2.772 IC 95% ND (p=0.016) ajustement sur âge, IMC, calvitie, pilosité du méat auriculaire externe. % lésions coronaires+, score d'athérosclérose significatif avec au moins une sténose >50% dans un tronc principal. Autopsies médico-légales consécutives	8
	Effectif global	286		8.5±3.8	234		4.5±3.7	<0.0001		
	<40ans	20		4.4±2.8	83		2.1±2.1	<0.0028		
	40-59ans	100		7.3±4.0	99		5.1±3.4	<0.0001		
	=/>60ans	166		9.8±3.2	52		7.9±3.3	<0.0001		
	Hommes	226		8.8±3.8	194		4.8±3.6	<0.0001		
	Femmes	60		7.5±3.7	40		4.1±4.2	<0.0001		
Ekici 2013	Effectif global	61	ND	42.0±ND	17	ND	10.1±22.4	ND	Coronarographie, score de Gensini : étendue et sévérité des sténoses dès le seuil de >25%, significatif si >19	5
	Score* Frank 1	3		31.7±23.9	17		10.1±22.4	NS 0.14		
	Score Frank 2	23		29.0±38.2	17		10.1±22.4	NS 0.08		
	Score Frank 3	12		27.0±30.3	17		10.1±22.4	NS 0.09		
	Score Frank 4	23		64.1±39.9	17		10.1±22.4	0.001		

\*score du signe de Frank, somme pour les 2 oreilles : 2 points pour une ride profonde sur 100% du lobe, 1 point pour une ride superficielle ou profonde <100% du lobe, 0 point si aucune ride.

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions coronaires+ chez Frank+	Score lésionnel coronaire chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions coronaires+ chez Frank-	Score lésionnel coronaire chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Elliott 1983	Effectif global	139	87	ND	66	40.9	ND	<0.0001	Coronarographies, seuil de sténose >75%	4
	Patients consécutifs	80	81.2		32	31.2		<0.0001		5
Elliott 1992/1996	Effectif global	100	86.0	ND	46	45.6	ND	<0.0001	Ajustement*: p<0.001 incluant Frank uni/bilatéral: p=0.0002 Coronarographie, seuil de sténose>50%	8
	Frank unilat.	32	84.4		46	45.6		aj<0.001		
	Frank bilatéral	68	86.8		46	45.6		0.0008		
	Monotronic.	100	11.0		46	15.2		<0.0001		
	Bitronic.	100	26.0		46	8.6		NS		
Tritronic.	100	49.0		46	21.7		0.016			
Ishii 1990	Effectif global	74	ND	21.2±ND	26	ND	6.7±ND	ND	Score lésionnel: % moyen de la surface intima coronaire avec plaques, écart-type ND. *Score signe de Frank, somme des 2 oreilles: (0) aucune ride, (1) ride superficielle ou incomplète, (2) ride profonde complète. Autopsies d'hommes 50-79ans, décès sans maladie CV connue.	7
	50-59ans	19		15.0±ND	13		5.8±ND	ND		
	60-69ans	24		19.5±ND	7		8.3±ND	ND		
	70-79ans	31		26.5±ND	6		6.7±ND	ND		
	Score* Frank									
	1-2	33		8.7±ND	26		6.7±ND	NS		
	50-59ans	11		7.2±ND	13		5.8±ND	NS		
	60-69ans	13		9.2±ND	7		8.3±ND	NS		
	70-79ans	9		10.8±ND	6		6.7±ND	NS		
	Score* Frank									
	3-4	41		31.2±ND	26		6.7±ND	<0.01		
	50-59ans	8		25.8±ND	13		5.8±ND	<0.01		
60-69ans	11		31.7±ND	7		8.3±ND	<0.01			
70-79ans	22		33.0±ND	6		6.7±ND	<0.01			

\* ajustement sur âge, sexe, HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, obésité, antécédents familiaux, origine ethnique, FEVG.



Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions coronaires+ chez Frank+	Score lésionnel coronaire chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions coronaires+ chez Frank-	Score lésionnel coronaire chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Kenny 1989	Effectif global (Score jeopardy>0)	65	86.1	ND	60	75.0	ND	NS 0.17	Coronarographies consécutives, score jeopardy (0-12: 2 points par segment coronaire en aval d'une sténose >50%, modéré à sévère >6)	7
Kuon 1995	Effectif global <50ans 50-59ans 60-69ans =/>70ans Hommes Femmes Monotronic. Bitronculaire >Bitronculaire	400 19 113 168 100 291 109 400 400 400	55.0 52.6 42.5 56.5 67.0 61.5 37.6 25.8 14.5 14.8	ND	270 45 101 82 42 183 87 270 270 270	55.9 51.1 51.5 63.4 57.1 60.7 46.0 26.7 14.4 14.8	ND	NS NS NS NS NS NS NS NS NS NS	Coronarographies consécutives, seuil de sténose >70%	9
Lichstein 1976/ 1976a	Score plaques Effectif global Frank unilatéral Frank bilatéral Score sténose Effectif global Frank unilatéral Frank bilatéral	81 22 59 81 22 59	ND	7.37±ND 6.75±0.64 7.60±0.39	32 32 32	ND	6.03±0.53 6.03±0.53 6.03±0.53	ND NS <0.01 aj. <0.05	Autopsies de patients >40ans  Ajustement sur âge : p<0.05 Score (étendue des plaques ou degré de sténose dès >25%) donné en score moyen+/-ETM (erreur type de la moyenne)	8
				2.16±ND 2.08±0.53 2.20±0.32	32 32 32		1.31±0.44 1.31±0.44 1.31±0.44	ND NS NS		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions coronaires+ chez Frank+	Score lésionnel coronaire chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions coronaires+ chez Frank-	Score lésionnel coronaire chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Pasternac 1982	Effectif global <41ans 41-50ans 51-60ans >60ans Hommes Femmes Score sténose 1 Score sténose 2 Score sténose 3 Sténose >50% (2+3)	168 12 46 85 28 141 27 168 168 168 168	91.1 93.1 93.1 93.1 93.8 95.7 66.7 16.7 27.4 47.0 74.4	ND	172 41 78 46 7 111 61 172 172 172 172	60.5 55.4 62.3 62.3 73.1 58.2 36.1 13.4 26.2 20.3 46.5	ND	<0.0001 <0.05 <0.01 <0.0001 NS <0.0001 0.0107 NS NS <0.0001 <0.0001	Coronarographie, score: (1) sténose 30-50% dans au moins 1 tronc, (2) sténose >50% dans 1 ou 2 troncs, (3) sténose >50% tritronculaire. Données manquantes ou erreurs dans les analyses en sous-groupes.	7
Patel 1992	Effectif global (22+33*) Frank (22) Frank (33) Hommes H(22) H(33) Femmes F(22) F(33)	121 40 81 67 15 52 54 25 29	67.3 66.7 67.6 68.2 60.0 70.6 66.1 70.8 62.1	ND	115 Frank 00 115 115 68 68 68 47 47 47	32.4 32.4 32.4 43.1 43.1 43.1 17.0 17.0 17.0	ND	<0.0001 0.0002 <0.0001 0.0032 NS 0.26 0.0029 <0.0001 <0.0001 0.0001	Autopsies, seuil de sténose >75% IC: IC 95%  RR1.39 IC=0.83-2.34 RR1.64 IC=1.14-2.35  RR4.16 IC=2.11-8.23 RR3.65 IC=1.82-7.29	6

\* score signe de Frank: (0) aucune ride, (1) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule, (2) ride profonde 100% du lobule pour chaque oreille, soit: (00) aucune ride sur chaque oreille, (22) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule sur chaque oreille, (33) ride profonde 100% du lobule sur chaque oreille; scores intermédiaires (10), (11), (20), (21), (30), (31), (32) (140/376) exclus de l'analyse.

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions coronaires+ chez Frank+	Score lésionnel coronaire chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions coronaires+ chez Frank-	Score lésionnel coronaire chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Shmilovich 2012	Effectif global Plaques	307	77		123	55		<0.001 aj. 0.017	Ajustement* OR=2.6 IC 95%=1.7-4.1 OR aj=1.8 IC 95% aj=1.1-3.0 OR=4.4 IC 95%=1.9-9.8 OR aj=3.3 IC 95% aj=1.4-7.7  OR=2.8 IC 95%=1.8-4.3 OR aj=1.9 IC 95% aj=1.2-3.1  OR=3.2 IC 95%=2.0-5.0 OR aj=2.2 IC 95% aj=1.3-3.7 Coroscanner pour douleur thoracique (46%), dépistage avant chirurgie (11%) ou FDRCV multiples (9%), autres examens douteux (34%).	9
	Sténose >50%	307	21		123	6		<0.001 aj. 0.005		
	Nb de troncs avec plaques > monotrunc.	307 307	59	1.7±0.1	123 123	34	1.1±0.1	<0.0001 <0.001 aj. 0.010		
	Nb de segments avec plaques > 2 segments	307 307	55	3.9±0.2	123 123	28	2.2±0.3	<0.0001 <0.001 aj. 0.002		
Sternlieb 1974	Effectif global	133	90	ND	11	9	ND	<0.0001	Coronarographie, seuil de sténose ND	5
Zhu 2012	Effectif global	110	91.0	36.46 ±31.29	56	35.7	15.24 ±21.83	<0.0001 aj. <0.01	Ajustement sur âge: p<0.01 (âge p<0.01) Coronarographie, seuil de sténose >50% Hommes Corrélation significative entre le score du signe de Frank et celui d'athérosclérose (p<0.01)	8
		110			56			>0.01		

\* Ajustement (aj.) sur âge, sexe, HTA, dyslipidémie, diabète, tabac, antécédents familiaux, douleur thoracique.

## Annexe XII : Lésions de l'aorte

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions aorte+ chez Frank+	Score lésions aorte chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions aorte+ chez Frank-	Score lésions aorte chez Frank-	p	Remarques	Score NO /9
Edston 2006	Effectif global	286	ND	>Frank-	234	ND	<Frank+	<0.0001	Autopsies médico-légales consécutives.  Score d'athérosclérose de l'aorte.	8
	<40ans	20		>Frank-	83		<Frank+	<0.005		
	40-59ans	100		>Frank-	99		<Frank+	<0.0001		
	=/>60ans	166		>Frank-	52		<Frank+	<0.0001		
	Hommes	226		>Frank-	194		<Frank+	<0.0001		
	Femmes	60		>Frank-	40		<Frank+	<0.04		
Ishii 1990	Effectif global	74	ND	48.8±ND	26	ND	22.7±ND	ND	Score lésionnel: % moyen de la surface intima aortique avec plaques, écart-type ND.  Score signe de Frank, somme des 2 oreilles: (0) aucune ride, (1) ride superficielle ou incomplète, (2) ride profonde complète.  Autopsies d'hommes 50-79ans, décès sans maladie CV connue.	7
	50-59ans	19		27.8±ND	13		18.2±ND	ND		
	60-69ans	24		47.0±ND	7		28.3±ND	ND		
	70-79ans	31		63.3±ND	6		29.0±ND	ND		
	Score Frank 1-2	33		30.2±ND	26		22.7±ND	ND		
	50-59ans	11		20.0±ND	13		18.2±ND	NS		
	60-69ans	13		37.2±ND	7		28.3±ND	NS		
	70-79ans	9		32.4±ND	6		29.0±ND	NS		
	Score Frank 3-4	41		64.0±ND	26		22.7±ND	<0.01		
	50-59ans	8		38.6±ND	13		18.2±ND	<0.01		
	60-69ans	11		58.6±ND	7		28.3±ND	<0.01		
	70-79ans	22		75.9±ND	6		29.0±ND	<0.01		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions aorte+ chez Frank+	Score lésions aorte chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions aorte+ chez Frank-	Score lésions aorte chez Frank-	p	remarques	Score NO /9
Patel 1992	Effectif global (22+33)*	121	45.5	ND	115 Frank 00	30.4	ND	0.0225	Autopsies, %lésions= athérosclérose sévère (évaluation grossière) RR et IC (IC 95%) correspondent à la ligne d'analyse.  RR1.40 IC=0.72-2.72 RR1.47 IC=0.91-2.37  RR1.68 IC=0.83-3.22 RR1.76 IC=0.93-3.31	5
	Frank(22)	40	42.5		115	30.4		NS 0.18		
	Frank(33)	81	46.9		115	30.4		0.024		
	Hommes	67	47.8		68	33.8		NS 0.12		
	H(22)	15	46.7		68	33.8		NS 0.38		
	H(33)	52	48.1		68	33.8		NS 1		
	Femmes	54	42.6		47	25.5		NS 0.09		
	F(22)	25	40.0		47	25.5		NS 0.8		
	F(33)	29	44.8		47	25.5		NS 0.13		

\* score signe de Frank :

(0) aucune ride, (1) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule, (2) ride profonde 100% du lobule pour chaque oreille, soit :

(00) aucune ride sur chaque oreille

(22) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule sur chaque oreille

(33) ride profonde 100% du lobule sur chaque oreille

scores intermédiaires (10), (11), (20), (21), (30), (31), (32) exclus de l'analyse.

### Annexe XIII : Lésions des artères cérébrales

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions artères cérébrales + chez Frank+	Score lésions AC chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions artères cérébrales+ chez Frank-	Score lésions AC chez Frank-	p	Remarques	Score NO /9
Edston 2006	Effectif global	286	ND	>Frank-	234	ND	<Frank+	<0.0001	Autopsies médico-légales consécutives. Score d'athérosclérose des artères cérébrales (dont seuil de sténose >50%)	8
	<40ans	20		>Frank-	83		<Frank+	<0.005		
	40-59ans	100		>Frank-	99		<Frank+	<0.0001		
	=/>60ans	166		>Frank-	52		<Frank+	<0.0001		
	Hommes	226		>Frank-	194		<Frank+	<0.0001		
	Femmes	60		>Frank-	40		<Frank+	<0.04		
Kim 2004	Effectif global	190		> score** Frank-	190		< score** Frank+	<0.05	Ajustement sur variables non précisées (abstract): non comptabilisé dans le score NO. * % sténoses carotidiennes. ** aire totale plaques carotidiennes. Patients CV consécutifs	5
		190	>%plaques* Frank-		190	< %plaques* Frank+		aj. <0.05 aj. ND		

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%lésions artères cérébrales + chez Frank+	Score lésions AC chez Frank+	Effectif Frank-	%lésions artères cérébrales+ chez Frank-	Score lésions AC chez Frank-	p	Remarques	Score NO /9
Patel 1992	Effectif global (22+33*)	121	20.7	ND	115 Frank 00	11.3	ND	NS0.054	Autopsies, %lésions= athérosclérose sévère (évaluation grossière) RR et IC (IC 95%) correspondent à la ligne d'analyse.  RR0.57 IC=0.07-4.35 RR2.33 IC=1.12-4.87  RR2.12 IC=0.74-6.09 RR1.30 IC=0.38-4.44	5
	Frank(22)	40	17.5		115	11.3		NS 0.4		
	Frank(33)	81	22.2		115	11.3		0.0474		
	Hommes	67	22.4		68	11.8		NS 0.11		
	H(22)	15	6.7		68	11.8		NS 1		
	H(33)	52	27.5		68	11.8		NS0.055		
	Femmes	54	18.5		47	10.6		NS 0.4		
	F(22)	25	24.1		47	10.6		NS 0.17		
	F(33)	29	13.8		47	10.6		NS 0.72		
Shrestha 2009	Effectif global	61	48		151	27		<0.006	%plaques+: %score plaques modéré à sévère (PS≥5) Plaque: EIM ≥1.1mm Patients consécutifs avec indications variées de doppler.	9
	PS†	61		5.72±3.84	151		4.21±2.73	<0.008		
	PN‡	61		3.83±2.50	151		2.53±1.61	<0.0001		

\* score signe de Frank:

(0) aucune ride, (1) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule, (2) ride profonde 100% du lobule pour chaque oreille, soit:

(00) aucune ride sur chaque oreille

(22) ride profonde > 50% du lobule ou ride superficielle 100% du lobule sur chaque oreille

(33) ride profonde 100% du lobule sur chaque oreille

scores intermédiaires (10), (11), (20), (21), (30), (31), (32) exclus de l'analyse.

† PS, *plaque score*: somme en millimètres (mm) des plaques des 2 carotides communes et internes (moyenne+/-écart-type).

‡ PN, *plaque number*: nombre de plaque des 2 carotides communes et internes (moyenne+/-écart-type).

## Annexe XIV : Épaisseur intima-média / Plaques carotidiennes

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	EIM* carotide Frank+	% EIM>0.9mm chez Frank+	Effectif Frank-	EIM carotide Frank-	% EIM>0.9m m chez Frank-	p	Remarques	Score NO /9
Celik 2007	Effectif global	65	0.88+/-0.14	ND	65	0.69+/-0.14	ND	<0.0001	Ajustement sur variables dont p<0.1 entre les groupes (HTA, diabète, IMC). Communauté, bilans de santé de 65 sujets sains >45 ans consécutifs (malades CV exclus) appariés pour l'age et le sexe. EIM de l'artère carotide commune (ACC) droite mesurée par le même investigateur (moyenne de 4 mesures tous les 1mm à 1cm de la bifurcation).	9
	45-54ans	ND	0.83+/-0.15		ND	0.67+/-0.11		aj. <0.05		
	55-64ans	ND	0.89+/-0.14		ND	0.67+/-0.12		<0.0001		
	=/>65ans	ND	0.93+/-0.12		ND	0.79+/-0.20		<0.0001		
	Hommes	38	0.88+/-0.16		36	0.68+/-0.15		0.02		
	Femmes	27	0.88+/-0.11		29	0.71+/-0.13		<0.0001		
	Frank bilat.	ND	0.90+/-0.14					<0.0001		
	Frank unilat	ND	0.84+/-0.15					bilatéral vs unilatéral: NS 0.1		
Glavic 2007/2008	Effectif global	30	ND	73.3	30	ND	30.0	<0.001	60 patients consécutifs appariés pour l'age et le sexe. Mesure semi-automatisée (ACC à 1.5cm de la bifurcation)	8
Higuchi 2009	Effectif global	17	0.91+/-0.15	ND	17	0.94+/-0.24	ND	NS	Hommes < 70ans avec syndrome métabolique et suivi cardiovasculaire. Moyenne des mesures des ACC.	5
Kitayama 2000	Effectif global	59	> Frank-	ND	56	< Frank+	ND	ND	Communauté, 115 sujets sains volontaires.	4
Shrestha 2009	Effectif global	61	0.90+/-0.24	ND	151	0.77+/-0.15	ND	<0.0001	Ajustement (aj.) sur âge, sexe, HTA (p<0.05 entre les groupes). OR (Frank+ chez EIM<0.8mm vs EIM>0.8mm)= 0.41 IC 95%=0.22-0.76 Mesure bilatérale à 10mm du bulbe de l'ACC (moyenne), far wall. Patients consécutifs avec indications variées de doppler	9
	0-25 ans	ND	0.72+/-0.02		ND	0.69+/-0.16		aj. <0.0001		
	26-50ans	ND	0.84+/-0.09		ND	0.78+/-0.13		0.036		
	51-75ans	ND	0.96+/-0.34		ND	0.78+/-0.11		0.027		
	76-100ans	ND	0.97+/-0.11		ND	0.91+/-0.15		0.008		
								NS 0.193		

\* EIM, épaisseur intima-média carotidienne exprimée en moyenne+/-écart-type, en millimètres



Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	%plaques*+ chez Frank+	Score plaques chez Frank+	Effectif Frank-	%plaques+ chez Frank-	Score plaques chez Frank-	p	Remarques	Score NO /9
Kim 2004	Effectif global	190 190	>%plaques* Frank-	> score** Frank-	190 190	< %plaques* Frank+	< score** Frank+	<0.05 aj. <0.05 <0.05 aj. ND	Ajustement sur variables non précisées (abstract): non comptabilisé dans le score NO. * % sténoses carotidiennes. ** aire totale plaques carotidiennes. Patients CV consécutifs	5
Kitayama 2000	Effectif global	59	> % plaques Frank-	ND	56	< % plaques Frank+	ND	ND aj. <0.0001	Ajustement sur l'age†: p<0.0001 (age p=0.00238) Communauté, 115 sujets sains volontaires. Sévérité des plaques progresse avec sévérité du signe de Frank.	4
Shrestha 2009	Effectif global PS† PN§	61 61 61	48	5.72+/-3.84 3.83+/-2.50	151 151 151	27	4.21+/-2.73 2.53+/-1.61	<0.006 <0.008 <0.0001	%plaques+: %score plaques modéré à sévère (PS≥5) Plaque: EIM ≥ 1.1mm Patients consécutifs avec indications variées de doppler.	9

\* Plaques carotidiennes

† les variables d'ajustement ne sont pas précisées dans cet abstract, seul l'âge est certain et compté dans le score NO (autres variables citées en analyse univariée donc très probablement incluses: sexe, HTA, diabète, tabac, hémocrite, créatinine plasmatique, uricémie).

‡ PS, *plaque score*: somme en millimètres (mm) des plaques des 2 carotides communes et internes (moyenne+/-écart-type).

§ PN, *plaque number*: nombre de plaque des 2 carotides communes et internes (moyenne+/-écart-type).

## Annexe XV : Index de pression systolique

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	IPS* chez Frank+	%catégorie IPS chez Frank+	Effectif Frank-	IPS chez Frank-	%catégorie IPS chez Frank-	p	Remarques RR/OR et IC 95% correspondent à la ligne d'analyse	Score NO /9
Higuchi 2013	Effectif global	17	1.12±0.08	ND	17	1.14±0.10	ND	NS	Hommes <70ans avec syndrome métabolique et suivi cardiovasculaire.	4
Korkmaz 2013	Effectif global†	75	9.8±2.1		75	8.6±1.6		<0.001 aj. 0.009	IC 95% ajusté=0.6-1.74 Ajustement‡: p=0.009 (âge p<0.001, sexe masculin p=0.03) Patients ambulatoires hypertendus asymptomatiques, appariement sur l'age et le sexe. Mesure automatisée: VaSera VS-1000 CAVI instrument	7
	CAVI normal	75	14.7		75		38.7	0.0015		
	CAVI limite	75	20.0		75		16.0	NS		
	CAVI patho.	75	65.3		75		45.3	0.0212		

\* IPS index de pression systolique, moyenne+/-écart-type

† IPS exprimé en index vasculaire cœur-cheville (*cardio-ankle vascular index, CAVI*):

normal CAVI<8

limite CAVI=[8;9[

pathologique CAVI =/>9.

‡ ajustement sur : âge, sexe, HTA, diabète, tabac, dyslipidémie, IMC, thérapie par IEC, inhibiteurs calciques, beta-bloquants, hypolipémiants, aspirine.

## Annexe XVI : Vitesse de l'onde de pouls

Etude	Niveau d'analyse	Effectif Frank+	VOP* chez les Frank+	Effectif Frank-	VOP chez les Frank-	p	remarques	Score NO /9
Choi 2009	Effectif global	109	1499.00±ND	464	1379.19±ND	ND	Communauté, 825 sujets en bonne santé de 20 à 80 ans (MCV, diabète, HTA exclus <sup>†</sup> ) <i>ba-PWV</i> , <i>brachial-ankle pulse wave velocity</i> : trajet artère brachiale - artère tibiale postérieure. Ajustement (aj.) sur âge, tabac, IMC, PAS, PAD, tour de taille, glycémie à jeun, TG, cholestérol HDL et LDL <sup>‡</sup> .	7
	Hommes	87	1490.90±200.98	306	1385.40±147.22	<0.0001		
	Femmes	22	1531.04±ND	158	1367.16±ND	aj. <0.0001		
	Non ménopausées	7	1550.00±259.15	73	1297.60±143.80	ND		
Ménopausées	15	1522.20±196.07	85	1426.90±171.55	0.0419	aj. 0.0162		
Higuchi 2013	Effectif global	17	1793±286	17	1613±337	NS	Hommes < 70ans avec syndrome métabolique et suivi cardiovasculaire <i>ba-PWV</i>	4

\* VOP, vitesse de l'onde de pouls, moyenne+/-écart-type en centimètres/seconde.

<sup>†</sup> MCV maladie cardio vasculaire, HTA hypertension artérielle.

<sup>‡</sup> IMC indice de masse corporelle, PAS pression artérielle systolique, PAD pression artérielle diastolique, TG triglycérides, HDL *high density lipoprotein*, LDL *low density lipoprotein*.

## **Annexe XVII : Résumé long**

### **Signe de Frank et complications de l'athérosclérose : revue systématique de la littérature**

**Jean-Charles Pellen, Olivier Steichen**

**Introduction** – Le dépistage des maladies cardiovasculaires en soins primaires est ciblé par les manifestations cliniques et l'évaluation des facteurs de risque. Le signe de Frank est une ride oblique du lobe de l'oreille décrite pour la première fois en 1973 comme marqueur de d'athérosclérose compliquée (19). Cependant, la réalité et l'indépendance de cette association sont discutées. Une revue systématique de la littérature a été menée pour faire l'état des données disponibles sur cette question.

**Matériel et méthode** - Les bases de données *Medline*, *Embase*, et *Web of science* ont été interrogées de 1973 (description princeps) à juillet 2013 sans restriction de langue. Les études transversales et les cohortes évaluant l'association entre signe de Frank et complications cliniques ou infracliniques de l'athérosclérose ont été sélectionnées sur titre et résumé puis sur texte intégral par deux lecteurs indépendants. Le risque de biais a été évalué par l'échelle de Newcastle-Ottawa. Une synthèse qualitative a été réalisée pour chaque complication évaluée, suivie d'une méta-analyse pour les données s'y prêtant.

**Résultats** - Parmi les 822 références identifiées, 84 ont été retenues, correspondant à 73 études évaluant différents critères. Seules 7 études portent sur une population générale ou de soins primaires, les autres sur une population parfois très sélectionnée. Toutes les études, sauf trois cohortes prospectives, sont transversales. La définition du signe de Frank est variable, qualitative ou quantitative, incluant ou pas les rides unilatérales. La définition des événements cliniques et des atteintes infracliniques est également très variable.

La très grande majorité des études, notamment celles qui contrôlent les facteurs de confusion potentiels (âge, sexe et parfois facteurs de risque modifiables), trouve néanmoins une association significative entre le signe de Frank et les manifestations étudiées. Ainsi, les trois études de cohortes montrent un risque indépendamment accru d'événement coronaire aigu (*hazard ratio* ~1,4) et de décès cardiovasculaire. Dans la plupart des études qui font la distinction, le signe de Frank uni- et bilatéral est associé aux manifestations étudiées avec une relation nombre-effet.

**Conclusion** - Il existe une association indépendante entre le signe de Frank et les complications cliniques et infracliniques de l'athérosclérose. Les études en population générale sont cependant peu nombreuses. Elles permettraient de préciser la valeur diagnostique et pronostique du signe de Frank avant de pouvoir l'intégrer à la stratégie préventive et diagnostique en soins primaires.

## **PERMIS D'IMPRIMER**

**VU :**

**Le Président de thèse  
Université Paris Diderot - Paris 7  
Le Professeur Patrick Henry**

**VU :**

**Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Université Paris Diderot - Paris 7  
Professeur Benoît Schlemmer**

**Date**

*Vu et Permis d'Imprimer*  
**Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7  
et par délégation**

**Le Doyen**

**Benoît SCHLEMMER**

## **Signe de Frank et manifestations de l'athérosclérose : revue systématique de la littérature**

**Introduction** - La stratégie de dépistage des maladies cardiovasculaires repose sur leurs facteurs de risque. Le signe de Frank est une ride oblique du lobe de l'oreille. Sa signification comme facteur de risque cardiovasculaire est discutée. Une revue systématique de la littérature a été menée.

**Matériel et méthode** - Les bases de données Medline, Embase, et Web of science ont été interrogées à partir de 1973 jusqu'à juillet 2013. Les études transversales et de cohorte évaluant le lien entre signe de Frank et manifestations cliniques et infra-cliniques de l'athérosclérose chez les adultes des deux sexes ont été sélectionnées par deux lecteurs indépendants. Le risque de biais a été jugé avec l'échelle Newcastle-Ottawa.

**Résultats** - Parmi les 822 références identifiées, 84 ont été retenues, correspondant à 73 études. Toutes, sauf trois cohortes prospectives, sont transversales. 7 portent sur une population générale ou de soins primaires.

La très grande majorité, dont celles contrôlant les facteurs de confusion (âge, sexe et parfois FDRCV modifiables), trouve un lien significatif entre le signe de Frank et les manifestations étudiées. Les trois études de cohortes montrent un risque indépendamment accru d'événement coronaire aigu (RR~1,4) et de décès cardiovasculaire. Dans la plupart des études qui font la distinction, le signe de Frank uni- et bilatéral est associé aux manifestations étudiées avec une relation nombre-effet.

**Conclusion** - Un lien indépendant entre le signe de Frank et les manifestations de l'athérosclérose existe. Mais il y a peu d'études en population générale : celles-ci pourraient confirmer ce lien pour intégrer le signe de Frank à la stratégie de dépistage.

**Mots clefs** - Signe de Frank ; Athérosclérose ; Revue de la littérature ; Maladie des artères coronaires ; Infarctus du myocarde ; Ischémie myocardique.