



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Critères cliniques et biologiques pertinents pour poser un diagnostic de déficit androgénique lié à l'âge (DALA)

Relevant clinical and biological criteria for the diagnosis of androgen deficiency in the aging male (ADAM)

T. Seisen^a, M. Rouprêt^{a,*}, J.-L. Gallais^b, P. Costa^c

^aService d'Urologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Université Paris VI, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, France, 83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^bCabinet de Médecine Générale, 5 rue de la Vacquerie, 75011 Paris

^cService d'Urologie du CHU de Nîmes, place du Pr Robert Debré 30029 Nîmes cedex 9 ; Université Montpellier 1, France

MOTS CLÉS

Déficit androgénique lié à l'âge (DALA) ; Testostérone ; Hypogonadisme ; Vieillesse

Résumé

Introduction. - Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA) concerne 30 % des hommes au-delà de 70 ans. Il entraîne souvent l'apparition de symptômes aspécifiques sans gravité mais peut parfois être responsable de certaines complications. L'objectif de ce travail était d'établir les critères cliniques et biologiques objectifs permettant de poser le diagnostic de DALA.

Matériel et méthode. - Les données concernant les critères cliniques et biologiques de DALA ont été explorées dans Medline et Embase en utilisant les mots-clés MeSH suivants : *androgen deficiency* ; *testosterone deficiency* ; *late-onset hypogonadism* ; *aging*. Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés par les auteurs en fonction de leur méthodologie, pertinence, date et langue de publication.

Critères cliniques pertinents pour le diagnostic de DALA. - La prévalence d'un DALA symptomatique chez l'homme âgé varie entre 6 et 12 %. Les principales manifestations cliniques du DALA incluent différents troubles sexuels associés à de nombreux symptômes aspécifiques retrouvés parfois chez des hommes ne présentant pas de déficit androgénique. Le DALA peut cependant favoriser l'apparition d'un diabète de type 2 ou de certaines complications cardio-vasculaires augmentant le risque de décès. La faible spécificité de certains outils diagnostiques utilisés pour dépister le DALA ne permet pas de recommander leur usage.

Variation de la sécrétion androgénique au cours du vieillissement. - La décroissance annuelle du taux de testostérone est de l'ordre 1,6 % après 30 ans conduisant à un déficit

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : morgan.roupret@psl.aphp.fr

KEYWORDS

Androgen deficiency
in the aging male
(ADAM);
Testosterone;
Late-onset
hypogonadism;
Aging

androgénique chez 50 % des patients après 80 ans. Le DALA est consécutif à une diminution concomitante de la sécrétion périphérique de testostérone et centrale de gonadotrophine. *Critères biologiques pertinents pour le diagnostic de DALA.* - Le diagnostic biologique du déficit androgénique repose sur deux dosages de la testostérone totale prélevée entre 7 h 00 et 11 h 00 du matin. Un taux inférieur à 8 nmol/L est une indication à une substitution hormonale alors que les patients présentant un taux supérieur à 12 nmol/L ne semblent pas bénéficier de ce type de traitement. Entre 8 et 12 nmol/L, il est recommandé d'évaluer le taux de testostérone libre. La diminution de la sécrétion de gonadotrophine liée au vieillissement est responsable d'un taux de LH anormalement normal au cours du DALA.

Conclusion. - Le DALA est un syndrome clinique et biologique caractérisé par l'apparition d'une symptomatologie aspécifique associée à une diminution du taux de testostérone. Le bénéfice du traitement hormonal substitutif semble concerner certains patients spécifiques, à risque de complications métabolique, cardiovasculaire ou osseuse.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. - The androgen deficiency in the aging male (ADAM) affects 30 % of men after 70. It's responsible for many minor symptoms but also major complications. The objective of this study was to establish the clinical and biological criteria for the diagnosis of ADAM.

Material and method. - Data on clinical and biological criteria for the diagnosis of ADAM have been explored in Medline and Embase using the MeSH keywords : androgen deficiency ; testosterone deficiency ; late-onset hypogonadism ; aging. The articles were selected based on their methodology, relevance, date and language of publication.

Relevant clinical criteria for the diagnosis of ADAM. - The prevalence of symptomatic ADAM in the old male ranges from 6 % to 12 %. The main clinical manifestations of ADAM include various sexual disorders associated with many nonspecific symptoms which can even be present without androgen deficiency. ADAM may induce type 2 diabetes or some cardiovascular complications which increase the risk of death. Because of low specificity, the use of diagnostic tools is not recommended to screen ADAM.

Variation in the androgen secretion during aging. - The annual decrease rate of testosterone is 1.6 % after 30 leading to androgen deficiency in 50 % of patients after 80. ADAM is due to a concomitant reduction of testosterone and gonadotropin secretion.

Relevant biological criteria for the diagnosis of ADAM. - The biological diagnosis of androgen deficit is based on two determinations of total testosterone obtained between 7AM and 11AM. Levels below 8 nmol/L are an indication to hormonal substitution while patients with levels above 12 nmol/L don't seem to benefit from this type of treatment. Between 8 and 12 nmol/L, it is recommended to assess free testosterone levels. Because of a decrease in gonadotrophin secretion during aging, the LH levels are abnormally normal in ADAM.

Conclusion. - ADAM is a biological and clinical syndrome characterized by the association of nonspecific symptoms and decrease testosterone levels. Hormone replacement therapy appears to benefit patients at risk of metabolic, cardiovascular or bone complications.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA) concerne 30 % des hommes au-delà de 70 ans [1]. Contrairement à la diminution brutale et importante de la production d'œstradiol au cours de la ménopause, la sécrétion d'androgènes chez l'homme diminue progressivement de 1,6 % chaque année [2]. Parallèlement, une augmentation du taux plasmatique de la *sex hormone-binding globulin* (SHBG) de 1,3 % tous les ans aggrave le déficit en testostérone libre et biodisponible conduisant ainsi à l'apparition de symptômes aspécifiques, communément appelée andropause [2].

Le DALA n'est pas systématiquement associé à une symptomatologie impliquant un risque pour la santé [3]. Une diminution du taux de testostérone peut cependant favoriser l'apparition d'un diabète, d'une ostéoporose, d'une sarcopénie

et de dysfonctions sexuelles [4]. Toute la difficulté reste donc d'identifier les patients présentant un déficit androgénique symptomatique pouvant bénéficier d'une substitution hormonale. L'objectif de cette étude était d'établir les critères cliniques et biologiques objectifs permettant de poser le diagnostic de DALA.

Matériel et méthode

Les données concernant les critères cliniques et biologiques de DALA ont été explorées dans Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) et Embase (<http://www.embase.com/>) en utilisant les mots-clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots-clés : *androgen deficiency ; testosterone deficiency ;*

late-onset hypogonadism ; aging. Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés par les auteurs en fonction de la combinaison des éléments suivants : méthodologie, langue de publication (anglais/français), pertinence par rapport au sujet traité et date de publication.

Critères cliniques pertinents pour le diagnostic de DALA

La prévalence d'un DALA symptomatique chez l'homme âgé varie entre 6 et 12 % [5]. Les principales manifestations cliniques du DALA incluent une diminution de la libido, une dysfonction érectile (DE) et une atrophie testiculaire souvent associées à un syndrome dépressif [6,7]. La sarcopénie et l'augmentation de la masse grasse sont responsables d'une diminution de la force physique et de l'énergie alors que le risque fracturaire est majoré par l'apparition d'une ostéoporose [8,9]. Les bouffées de chaleur ou une transpiration

excessive peuvent entraîner une altération de la qualité de vie. Également présents, dans une moindre mesure au cours du vieillissement physiologique, ces différents symptômes sont parfois insuffisants pour poser le diagnostic de DALA.

Certains troubles sexuels sont pourtant corrélés à l'importance du déficit androgénique de l'homme âgé. La diminution de la libido peut survenir alors que les concentrations plasmatiques en androgènes sont encore à des seuils élevés [10]. En revanche, la DE apparaît plus tardivement lorsque les taux d'androgènes sont très inférieurs à la normale [10]. Ces différents troubles sexuels varient également en fonction de l'âge [11]. La diminution du taux de testostérone est corrélée à l'existence d'une DE chez les hommes âgés et à une diminution de la libido chez les hommes jeunes. Le vieillissement et le déficit androgénique sont donc des facteurs de risque important de DE.

Les différents symptômes du DALA sont aspécifiques et parfois difficiles à détecter malgré une augmentation de leur sévérité avec la diminution des taux de testostérone [12,13]. Certains d'entre eux peuvent même être retrouvés chez des hommes avec un taux de testostérone normal [6]. À l'inverse de nombreux hommes présentant un déficit androgénique sont asymptomatiques. La diminution du taux de testostérone chez des hommes asymptomatiques semble répondre à des polymorphismes génétiques conduisant à une sensibilité différente aux androgènes par l'expression de récepteurs aux hormones différents [14,15]. Le risque de complications chez des hommes présentant un DALA asymptomatique reste à évaluer. Le dépistage systématique du DALA n'est pas recommandé en l'absence de signes cliniques évidents [16].

Sur le plan métabolique, le DALA favorise l'apparition de complications et augmente le risque de décès [17] (Fig. 1). Le risque de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique est majoré par le déficit androgénique [18,19]. Un lien entre la diminution du taux de testostérone et le développement de maladies cardiovasculaires ou d'une athérosclérose aortique a été rapporté [20,21].

Différents outils diagnostiques sont utilisés pour détecter le DALA. Le questionnaire *Androgen Deficiency in the Aging Male* (ADAM) présente une sensibilité de 88 % et une spécificité variant entre 36 de 60 % [22,23] (Fig. 2). Il comprend

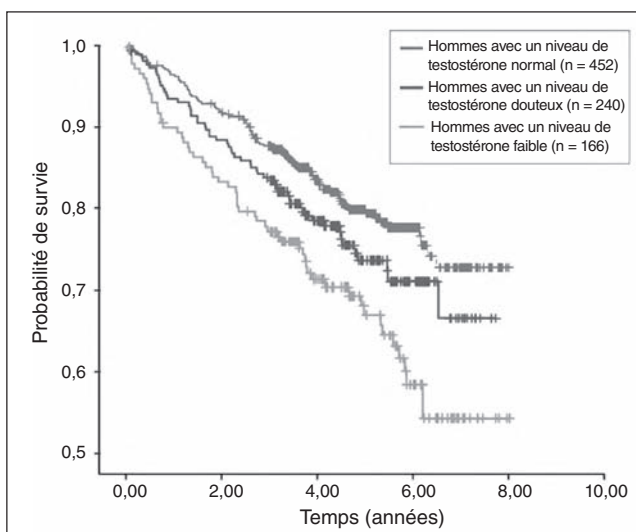


Figure 1. Mortalité en fonction du taux de testostérone [17].

Déficit androgénique questionnaire ADAM		
	Oui	Non
1- Éprouvez-vous une baisse du désir sexuel ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
2- Éprouvez-vous une baisse d'énergie ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
3- Éprouvez-vous une diminution de force et/ou d'endurance ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
4- Votre taille a-t-elle diminué ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
5- Avez-vous noté une diminution de votre joie de vivre ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
6- Êtes-vous triste et/ou maussade ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
7- Vos érections sont-elles moins fortes ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
8- Avez-vous noté une altération récente de vos capacités ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
9- Vous endormez-vous après le dîner ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
10- Votre rendement professionnel s'est-il réduit ?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
TOTAL		0
RÉSULTATS :		
- un score égal ou supérieur à 3 évoque un déficit en testostérone		
- une réponse positive aux questions 1 et/ou 7 évoque un déficit en testostérone		

Figure 2. Questionnaire « Androgen Deficiency in the Aging Male » (ADAM) [22].

dix questions estimant l'existence mais pas la sévérité des symptômes du DALA. Le questionnaire est utile au moment du diagnostic mais son usage est plus difficile pour le suivi d'un traitement hormonal substitutif. Le questionnaire *Aging Male Symptoms* (AMS) comprenant 17 questions permet d'évaluer la sévérité du déficit androgénique avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 30 % [24]. Cependant, la longueur et la complexité de cet outil diagnostique rendent son utilisation difficile en pratique courante. La faible spécificité des questionnaires ADAM et AMS ne permet pas de recommander leur utilisation systématique pour le dépistage du DALA [16].

Variation de la sécrétion androgénique au cours du vieillissement

À partir de 30 ans, la décroissance annuelle du taux de testostérone est de l'ordre 1,6 % conduisant à un déficit androgénique chez 20 % des patients après 60 ans et 50 % des patients après 80 ans [1,2] (Fig. 3). La testostérone est majoritairement liée aux protéines plasmatiques. Ainsi, la testostérone libre représente seulement 1 à 2 % [25]. La testostérone liée à l'albumine est, comme la testostérone libre, biodisponible grâce à une liaison de faible affinité alors que la testostérone liée à la SHBG est dépourvue d'action biologique par une liaison de haute affinité [26] (Fig. 4). L'augmentation de la SHBG liée au vieillissement aggrave le déficit en testostérone libre et bio-efficace (Fig. 5).

Le DALA est consécutif à une diminution concomitante de la sécrétion périphérique de testostérone et centrale de

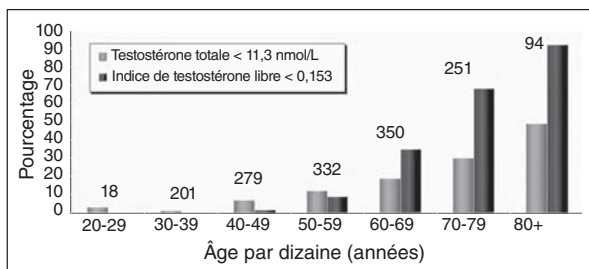


Figure 3. Prévalence du déficit androgénique en fonction de l'âge [1].

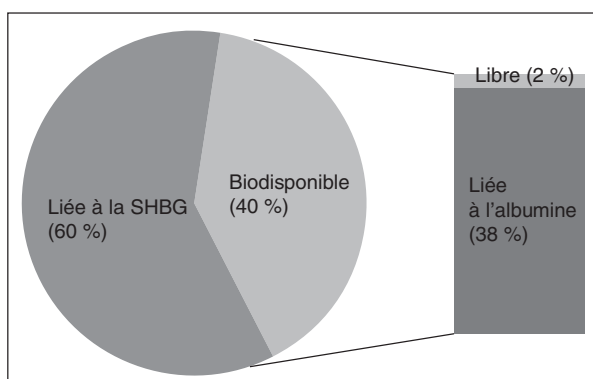


Figure 4. Répartition de la testostérone circulante [26].

GnRH et gonadotrophine. La réponse testiculaire à la stimulation hypothalamo-hypophysaire et le nombre de cellules de Leydig responsables de l'androgénèse diminuent avec le vieillissement physiologique [27]. L'altération du cycle nyctéméral de la testostérone chez l'homme âgé suggère une atteinte centrale de l'axe hypothalamo-hypophysaire [28]. L'association d'une diminution du taux de testostérone avec un taux de gonadotrophine anormalement normal est le bilan hormonal caractéristique du DALA résultant d'une atteinte testiculaire primaire et d'une dysfonction hypothalamo-hypophysaire secondaire.

Critères biologiques pertinents pour le diagnostic de DALA

En pratique, le diagnostic biologique du déficit androgénique repose sur deux dosages de la testostérone totale prélevée entre 7 h 00 et 11 h 00 du matin [29]. Il est admis qu'un taux inférieur à 8 nmol/L (230 ng/dL) est une indication à une substitution hormonale. Les patients qui ont un taux supérieur à 12 nmol/L (350 ng/dL) ne semblent pas bénéficier de ce type de traitement. Entre 8 et 12 nmol/L, il est recommandé de doser soit la testostérone totale et la SHBG pour estimer le taux de testostérone libre, soit directement le taux de testostérone libre. Il n'existe pas de limite inférieure pour le taux de testostérone libre mais il existerait dans certains cas un bénéfice à la substitution hormonale en cas de taux inférieurs à 225 pmol/L (65 pg/mL) [30].

L'ensemble des prélèvements doit être réalisé dans des laboratoires ayant les mêmes techniques de dosage et les mêmes normes de la testostérone [31]. L'hypogonadisme peut être diagnostiqué grâce à des techniques d'immuno-détection mais la spectrométrie de masse permet un dosage plus précis de la testostérone totale et tend à devenir la technique de référence [32]. Depuis l'abandon des dosages par immunologie, le taux de testostérone libre est évalué par la technique de dialyse à l'équilibre [33]. Le taux de testostérone libre peut être calculé grâce à la testostérone totale et la SHBG avec des résultats similaires au dosage par

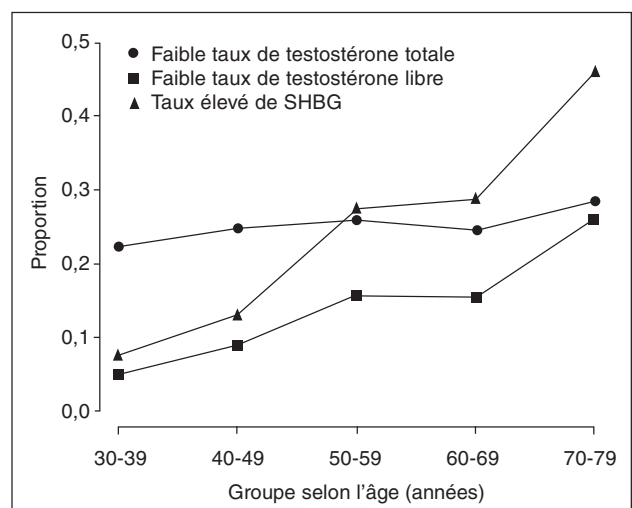


Figure 5. Prévalence de la diminution de la testostérone libre /totale et de l'augmentation de SHBG en fonction de l'âge [5].

la technique de dialyse à l'équilibre [30,34]. En l'absence de technique standardisée et de seuil établi, le dosage de la testostérone libre par le taux de testostérone salivaire ne peut être utilisé [35].

L'élévation des taux de gonadotrophines (LH et FSH) en réponse au déficit androgénique diminue avec le vieillissement. La plupart des hommes présentant un DALA ont donc un taux de LH anormalement normal. Cependant, le dosage de LH permet d'éliminer un hypogonadisme secondaire caractérisé par l'association d'une diminution du taux de LH et de testostérone. Le dosage de la prolactine est indiqué si le taux de testostérone total est inférieur à 5,2 nmol/L (150 ng/dL) ou si un hypogonadisme secondaire est suspecté cliniquement [36,37].

D'autres anomalies hormonales sont associées au vieillissement physiologique et peuvent parfois se traduire en consultation par une simple DE [38]. Le dosage des hormones thyroïdiennes, du cortisol ou de l'hormone de croissance n'est indiqué qu'en présence de signes cliniques évocateurs [37].

Conclusion

Le DALA est un syndrome clinique et biologique caractérisé par l'apparition d'une symptomatologie aspécifique associée à une diminution du taux de testostérone. Le dépistage biologique d'un DALA n'est indiqué qu'en présence de signes cliniques évocateurs. Les dysfonctions sexuelles, avec surtout une diminution de la libido, sont corrélées à l'importance du déficit androgénique et surviennent souvent précocement. Le bénéfice du traitement hormonal substitutif semble concerner certains patients spécifiques, à risque de complications métabolique, cardiovasculaire ou osseuse.

Déclarations d'intérêts

T. Seisen : aucun
M. Rouprêt, J.-L. Gallais et P. Costa sont membres d'un board Lilly.

Références

- [1] Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
- [2] Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
- [3] T'Sjoen G, Kaufman JM. Androgen deficiency in aging men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2006;13:254-61.
- [4] Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-876.
- [5] Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5920-6.
- [6] Travison TG, Morley JE, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2509-13.
- [7] Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155:1310-8.
- [8] Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Sex hormones, body composition, and aging. *Aging Male* 1999;2:8-15.
- [9] Greendale G, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid and bone mineral density in older women and men (the Rancho Bernardo Study). *J Bone Miner Res* 1997;12:1833-43.
- [10] Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335-43.
- [11] Corona G, Mannucci E, Ricca V et al. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl* 2009; 32: 720-8.
- [12] Tostain JL, Blanc F. Testosterone deficiency: a common, unrecognized syndrome. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:388-96.
- [13] Lakner JE, Rucklinger E, Schatzl G, Lunglmayr G, Kratzik CW. Are there symptom-specific testosterone thresholds in aging male. *BJU Int* 2011;108:1310-5.
- [14] Zitzmann M, Gromoll J, Nieschlag E. The androgen receptor CAG repeat polymorphism. *Andrologia* 2005;37:216.
- [15] Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 2003; 26:76-83.
- [16] Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al ; International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU); European Academy of Andrology (EAA); American Society of Andrology (ASA). Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009; 30:1-9.
- [17] Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006;166:1660-5.
- [18] Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Macisaac R, Clarke SJ, Zajac G, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1834-40.
- [19] Makinen JI, Perheentupa A, Irjala K, Pollanen P, Makinen J, Huhtaniemi I, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2008;197:688-93.
- [20] Basaria S. Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl* 2008;29:534-9.
- [21] Hak AE, Wittteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3632-9.
- [22] Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49:1239-42.
- [23] Martinez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Rodriguez-Navarro R, Queipo-Zaragoza JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM Questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol* 2007;52:1760-7.
- [24] Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai DM. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004;46:80-7.
- [25] Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:58-68.

- [26] American Society for Reproductive Medicine Practice Committee (ASRMPC) Androgen deficiency in the aging male. *Fertil Steril* 2008;90:S83-7.
- [27] Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M76-99.
- [28] Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-81.
- [29] Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:710-7.
- [30] Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405-13.
- [31] Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:534-43.
- [32] Taieb J, Mathian B, Millot F, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003;49:1381-95.
- [33] Swerdloff RS, Wang C. Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence. *Clin Chem* 2008;54:458-60.
- [34] Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.
- [35] Wang C, Plymate S, Nieschlag E, Paulsen CA. Salivary testosterone in men: further evidence of a direct correlation with free serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:1021-4.
- [36] Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1, 022 men with erectile dysfunction clinical significance and costeffective strategy. *J Urol* 1997;158:1764-7.
- [37] Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.
- [38] Droupy S, Giuliano F, Cuzin B, Costa P, Vicaut E, Levrat F. Enquête Menée en Partenariat avec l'Association Française d'Urologie (AFU). Prévalence de la dysfonction érectile chez les patients consultant en urologie : l'enquête ENJEU (Enquête nationale de type 1 Jour sur la prévalence de la dysfonction Érectile chez des patients consultant en urologie). *Prog Urol* 2009;19:830-8.