



Reçu le :  
9 septembre 2011  
Accepté le :  
28 octobre 2011  
Disponible en ligne  
12 janvier 2012

## Déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) : consensus français pour le dépistage, le diagnostic, et la prise en charge

Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase (MCAD) deficiency: French consensus for neonatal screening, diagnosis, and management

F. Feillet<sup>a,\*</sup>, H. Ogier<sup>b</sup>, D. Cheillan<sup>c</sup>, C. Aquaviva<sup>c</sup>, F. Labarthe<sup>d</sup>, J. Baruteau<sup>e</sup>, B. Chabrol<sup>f</sup>, P. de Lonlay<sup>g</sup>, V. Valayanopoulos<sup>g</sup>, R. Garnotel<sup>h</sup>, D. Dobbelaere<sup>i</sup>, G. Briand<sup>i</sup>, E. Jeannesson<sup>a</sup>, A. Vassault<sup>g,j</sup>, C. Vianey-Saban<sup>c</sup>, et sous l'égide de la SFEIM (Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme)

<sup>a</sup> Inserm U 954, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital de Brabois-Enfants, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre, France

<sup>b</sup> Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France

<sup>c</sup> Service des maladies héréditaires du métabolisme et dépistage néonatal, centre de biologie et de pathologie est, hospices civils de Lyon, 3, quai des Célestins, 69229 Lyon cedex 9, France

<sup>d</sup> Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital Clocheville, 49, boulevard Béranger, 37000 Tours, France

<sup>e</sup> Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital de Rangueil, hôpital Purpan, place du Docteur-Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France

<sup>f</sup> Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

<sup>g</sup> Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris 15, France

<sup>h</sup> Laboratoire de biologie et de recherche pédiatrique, hôpital Américain, 47, rue Cognacq-Jay, 51090 Reims cedex, France

<sup>i</sup> Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital Jeanne-de-Flandres, avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille, France

<sup>j</sup> Laboratoire de biochimie métabolique, CHRU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambert, 59037 Lille cedex, France

Disponible en ligne sur

**SciVerse ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

### Summary

MCAD deficiency is the most common fatty acid oxidation disorder, with the prevalence varying from 1/10,000 to 1/27,000 in the countries adjacent to France. As the High Authority for Health has recently proposed including MCAD deficiency in the panel of diseases neonatally screened for in France, a consensus was written for the management of MCAD deficiency diagnosed either clinically or by neonatal screening. Patients may present acutely with hyperammonemia, hypoglycemia, encephalopathy, and hepatomegaly, mainly after a prolonged fast or intercurrent infection. Sudden death related to heartbeat disorders may also occur. The diagnosis of

### Résumé

Le déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) est le plus fréquent des déficits de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras. La prévalence de ce déficit varie de 1/10 000 à 1/27 000 dans les pays limitrophes de la France. La Haute Autorité de santé (HAS) ayant récemment préconisé d'inclure le déficit en MCAD aux maladies dépistées en période néonatale, un groupe d'expert français a réalisé un consensus de prise en charge du déficit en MCAD que ce soit après diagnostic clinique ou après dépistage néonatal. Les patients peuvent présenter des épisodes de décompensation provoqués par le jeûne prolongé ou une infection intercurrente.

\* Auteur correspondant.  
e-mail : [f.feillet@chu-nancy.fr](mailto:f.feillet@chu-nancy.fr)

0929-693X/\$ - see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.  
10.1016/j.arcped.2011.10.025 Archives de Pédiatrie 2012;19:184-193

MCAD deficiency is suspected on the plasma acylcarnitine and/or the urinary organic acid profile. The diagnosis is confirmed by molecular biology and the enzymatic activity for patients who are not homozygous for the main mutation c.985A>G. However, some MCAD-deficient individuals may remain asymptomatic throughout life. The mainstay of treatment consists in avoiding prolonged fast and prescribing L-carnitine for patients who exhibit a deficiency in plasma carnitine. This management has radically modified the natural history of MCAD deficiency. This consensus will allow homogeneous management of these patients once the neonatal screening of MCAD deficiency has been introduced in France.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Ces épisodes se caractérisent par une hypoglycémie avec hyperammoniémie entraînant des troubles neurologiques, souvent accompagnés d'une hépatomégalie. Des morts subites par troubles du rythme cardiaque peuvent également survenir. Le diagnostic est initialement suspecté grâce à l'analyse des acyl-carnitines plasmatiques ou des acides organiques urinaires. Ce diagnostic doit être confirmé par la biologie moléculaire et par une analyse de l'activité enzymatique si le patient n'est pas homozygote pour la mutation c.985A>G. Certains patients peuvent rester asymptomatiques tout au long de la vie. Le traitement consiste essentiellement à éviter les périodes de jeûne. La prescription de L-carnitine peut être proposée, surtout en cas de déficit en carnitine plasmatique. Cette prise en charge a radicalement modifié l'histoire naturelle des patients. Ce consensus permettra une prise en charge homogène une fois que le dépistage systématique de cette maladie sera effectivement mis en place dans notre pays.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

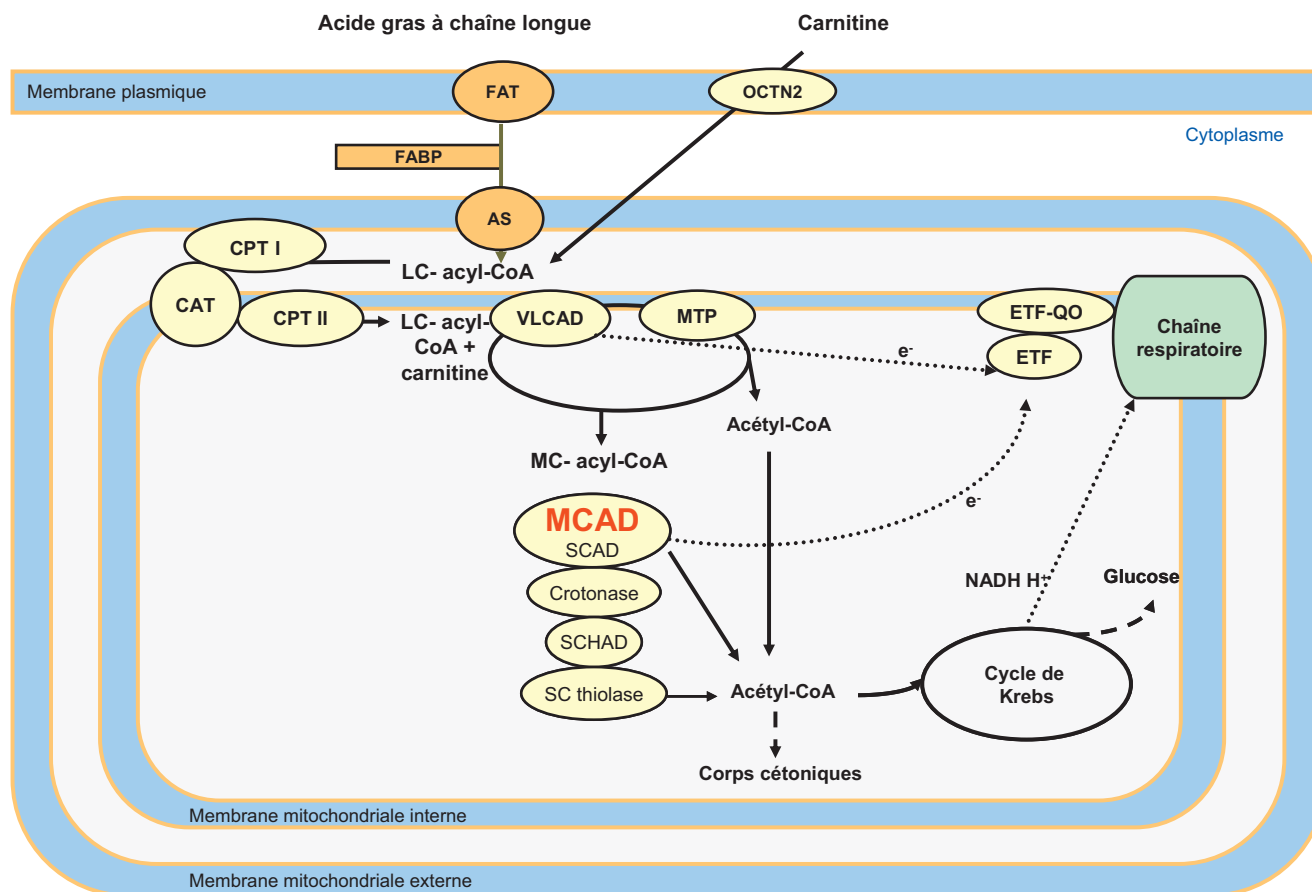
## 1. Introduction

La  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras est un processus biochimique indispensable pour le métabolisme énergétique de l'organisme. Le déficit de l'une de ses étapes est responsable d'un défaut d'utilisation des acides gras qui se traduit souvent par une hypoglycémie de jeûne dès que la néoglucogenèse est insuffisante pour couvrir les besoins énergétiques. Parmi la quinzaine de déficits connus, le déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD, OMIM201450), transmis sur un mode autosomique récessif, est le plus fréquent. Il s'agit d'une pathologie potentiellement grave puisque qu'elle comprend un risque de mort subite et de séquelles neurologiques sévères. À l'inverse, certains patients pourraient rester asymptomatiques. La prévention du jeûne prolongé est le principal moyen thérapeutique qui permet de réduire la morbidité et la mortalité. Le diagnostic biochimique repose sur l'analyse des acyl-carnitines sanguines par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). La fréquence, la gravité, la fiabilité du diagnostic et l'efficacité du traitement ont conduit plusieurs pays à inclure ce déficit dans leur programme de dépistage néonatal. Sa mise en place en France a été récemment proposée par la Haute Autorité de santé (HAS) [1]. Cet article propose un consensus national pour l'organisation du dépistage, du diagnostic et de la prise en charge de ces patients.

## 2. Physiopathologie du déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)

L'oxydation mitochondriale des acides gras est un processus biochimique destiné à produire de l'énergie à partir des acides gras à longue chaîne stockés dans le tissu adipeux sous forme

de triglycérides. Cette  $\beta$ -oxydation devient cruciale pendant le jeûne prolongé. Au jeûne, le métabolisme énergétique cérébral dépend essentiellement de 2 substrats : le glucose dérivé de la néoglucogenèse et les corps cétoniques produits par la  $\beta$ -oxydation. Ces 2 processus ont essentiellement lieu dans le foie. Après l'entrée des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie grâce à une série de réactions dépendantes de la carnitine, ces acides gras sont transformés en acyl-CoA et  $\beta$ -oxydés. L'oxydation complète d'un acyl-CoA à longue chaîne requiert l'activité de 3 groupes d'enzymes spécifiques des longues, moyennes et courtes chaînes. Chaque cycle de  $\beta$ -oxydation produit un acyl-CoA raccourci de 2 atomes de carbone et une molécule d'acétyl-CoA. Dès que ces acyl-CoA ne peuvent plus être pris en charge par les enzymes spécifiques des longues chaînes, ils sont oxydés par les enzymes spécifiques des chaînes moyennes dont la MCAD. À l'état de jeûne, les acétyl-CoA ainsi produits permettent la synthèse hépatique des corps cétoniques qui, au niveau des tissus périphériques, rejoignent le cycle de Krebs et le métabolisme énergétique après leur ré-oxydation en acétyl-CoA (fig. 1) [2]. La MCAD intervient dans la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne moyenne comportant de 6 à 12 atomes de carbone. Comme il existe un chevauchement des activités des acyl-CoA-déshydrogénases à longue, moyenne et courte chaîne, l'oxydation des acides gras à chaîne moyenne n'est jamais nulle. Enfin, il existe une voie parallèle (limitée) de  $\beta$ -oxydation au niveau des peroxyosomes [3]. Le déficit en MCAD bloque l'étape d'oxydation des acides gras à chaîne moyenne entraînant une accumulation d'acyl-CoA à moyenne chaîne et un défaut de production de corps cétoniques [2]. Les acyl-CoA ainsi accumulés peuvent, en s'associant avec la carnitine ou la glycine, quitter la cellule sous forme d'acylcarnitines ou d'acylglycines. Enfin, l' $\omega$ -oxydation microsomale des acyl-CoA en excès conduit à la synthèse d'acides dicarboxyliques que l'on peut retrouver par l'analyse des acides organiques urinaires.



**Figure 1.** Schéma de l'oxydation mitochondriale des acides gras. AS : acyl-CoA synthétase ; CAT : carnitine acyl-carnitine translocase ; CPT I : carnitine palmityl-transférase I ; CPT II : carnitine palmityl-transférase II ; ETF : *electron-transfer-flavoprotein* ; ETF-QO : *electron-transfer-flavoprotein-ubi quinone-oxidoreductase* ; FABP : transporteur des acides gras (*fatty-acid binding protein*) ; FAT : translocase des acides gras (*fatty-acyl translocase*) ; LC-acyl-CoA : acyl-CoA à chaîne longue ; MCAD : acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne ; MC-acyl-CoA : acyl-CoA à chaîne moyenne ; MTP : protéine trifonctionnelle mitochondriale ; OCTN2 : transporteur de la carnitine sodium dépendant de haute affinité ; SCAD : acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne courte ; SCHAD : 3-hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne courte ; SC-thiolase : thiolase des acides gras à chaîne courte ; VLCAD : acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à très longue chaîne.

Le déficit en MCAD s'exprime par une hypoglycémie hypocétotique lorsque la  $\beta$ -oxydation des acides gras est fortement sollicitée : soit par défaut d'apport alimentaire (jeûne, vomissements), soit par augmentation des besoins énergétiques (infection, maladie intercurrente, exercice physique, stress...) [4]. L'hypoglycémie a un retentissement d'autant plus sévère qu'en l'absence de corps cétoniques, les organes, notamment le cerveau, le foie, le cœur et le muscle ne disposent plus de substrat énergétique alternatif. Parallèlement à ce déficit énergétique, il existe une possible pathogénie toxique liée à l'accumulation de dérivés acyl-CoA à chaîne moyenne dont la toxicité s'exprime en particulier au niveau cardiaque [5,6]. En raison de la physiologie métabolique particulière de la période néonatale, il n'y a en général pas d'anomalie pendant les 8 à 12 premières heures de vie durant lesquelles le nouveau-né vit essentiellement sur ses réserves en glycogène et sur la néoglucogénèse. Au-delà et

quelle que soit son alimentation, le nouveau-né assure son métabolisme énergétique grâce à la  $\beta$ -oxydation et à la cétogenèse. Les nouveau-nés porteurs d'un déficit en MCAD sont alors à risque d'hypoglycémie hypocétotique grave et de mort subite par troubles du rythme cardiaque.

### 3. Prévalence

Les premiers cas de déficit en MCAD ont été décrits au début des années 1980 [7,8]. Depuis, le déficit en MCAD est reconnu comme l'erreur innée du métabolisme des acides gras la plus fréquente. Il touche principalement les populations caucasiennes du nord de l'Europe où sa prévalence dans la population des nouveau-nés varie de 1/10 000 à 1/27 000 [9-11]. Il serait moins fréquent dans les populations non européennes [12,13]. En France, la prévalence est estimée à 1/15 000, sur la

base des données issues du dépistage néonatal pratiqué dans certains pays limitrophes [13,14]. Si cette estimation est exacte, c'est-à-dire semblable à celle de la phénylcétonurie (1/16 000), 50 nouveaux cas devraient être annuellement diagnostiqués en France. Une enquête épidémiologique sur la prévalence du déficit en MCAD a été réalisée en 2010 auprès des différents centres de référence et de compétence des maladies héréditaires du métabolisme. Cette étude a identifié moins de 100 patients, ce qui est très bas en regard de l'incidence observée dans les pays limitrophes [13,14]. Ce nombre est sûrement une sous-estimation, car il ne tient pas compte des patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques et des cas décédés sans diagnostic. Ainsi, la recherche du déficit en MCAD ne fait pas systématiquement partie du bilan des morts subites du nourrisson [15], pas plus que de celui des malaises isolés et non expliqués. Une étude pilote de dépistage néonatal du déficit en MCAD, réalisé sur 80 000 naissances, est actuellement en cours en Normandie et en Rhône-Alpes. Les résultats de cette étude ne seront connus qu'au cours de l'année 2011.

#### 4. Aspects génétiques

Le déficit en MCAD est une maladie récessive autosomique liée à des mutations du gène *ACADM* localisé en 1p31 [16]. Ce gène de 12 exons code pour une protéine de 421 acides aminés. La plupart des mutations sont localisées dans l'exon 11. Une mutation prépondérante : c.985A>G (p.Lys329Glu) a été mise en évidence chez 80 à 90 % des patients symptomatiques [17]. Le taux d'hétérozygotie de cette mutation dans la population générale est de 1/65. Les autres mutations observées chez les patients symptomatiques sont rares et concernent moins de 1 % des allèles. Toutes ces mutations, y compris la mutation c.985A>G, sont des mutations faux-sens aboutissant à une protéine MCAD tronquée qui conserve un certain degré d'activité résiduelle [14,18]. En conséquence, les patients atteints de déficit en MCAD ont une capacité réduite mais non nulle à métaboliser les acides gras à chaîne moyenne. La mise en place du dépistage néonatal a permis d'étudier la prévalence de la mutation c.985A>G. Chez les 53 patients dépistés dans l'état de New York, cette mutation ne concernait que 56 % des allèles étudiés [19]. Le second variant par ordre de fréquence était la mutation c.199T>C identifiée chez 7 enfants, dont un seul avait présenté des symptômes [19]. Plusieurs mutations identifiées chez des patients dépistés en période néonatale entraînent une altération modérée de la fonction enzymatique. Ces patients sont asymptomatiques, soit en raison de la faible pathogénicité de ces mutations soit grâce à la prise en charge néonatale liée au dépistage. En revanche, certaines mutations entraînent des altérations de la protéine plus importantes que celles générées par la mutation c.985A>G [18]. Le déficit en MCAD est essentiellement observé chez des patients de races blanches (80 %) ; les patients asiatiques

(12 %) et les patients d'origine africaine (5 %) étant beaucoup moins représentés dans une cohorte allemande [18].

En conclusion, les analyses génétiques montrent que la mutation c.985A>G est prépondérante chez les patients symptomatiques. Le séquençage systématique du gène *ACADM* chez tous les patients permettra d'étudier la relation génotype-phénotype dans cette maladie.

#### 5. Aspects cliniques

Les premiers signes et symptômes du déficit en MCAD peuvent être observés dès la période néonatale, particulière en raison du rôle majeur de la  $\beta$ -oxydation et de la cétogenèse dans la régulation du métabolisme énergétique. C'est à cet âge que sont observés des cas de « mort subite », essentiellement par trouble du rythme cardiaque [20,21]. À côté de cette présentation dramatique, les nouveau-nés atteints peuvent aussi présenter, après un intervalle libre de quelques heures, une hypoglycémie hypocétotique, une acidose métabolique et une hyperammoniémie favorisées par une mauvaise prise alimentaire. Ces anomalies se traduisent en général par une détresse neurologique qui, en l'absence de prise en charge spécifique, peut être rapidement fatale. Les risques cliniques sont liés à l'intensité de l'hypoglycémie et à l'accumulation des dérivés Acyl-CoAs qui peuvent entraîner un trouble du rythme voire un arrêt cardiaque [25]. L'étude de la  $\beta$ -oxydation des acides gras devrait être systématiquement réalisée en cas de mort subite, en particulier néonatale [15]. Ces formes gravissimes ultra-précoces ne sont pas accessibles au dépistage néonatal. Seuls les enfants issus d'une famille où le déficit est connu peuvent bénéficier d'une prise en charge adaptée dès la naissance [22].

Classiquement, le déficit en MCAD s'exprime pendant la petite enfance, entre 3 et 24 mois d'âge, après l'arrêt de l'alimentation nocturne [23]. Les épisodes de décompensation sont essentiellement liés au jeûne, au stress ou aux infections intercurrentes et non à des modifications de régime comme cela peut se voir dans les amino-acidopathies [24]. Ces épisodes diminuent avec l'âge car la tolérance au jeûne augmente du fait d'une meilleure capacité de la glycolyse et de la néoglucogenèse. Néanmoins des manifestations cliniques sont possibles chez des adultes quand ils sont placés dans des conditions de stress métabolique intense [6]. Les décompensations métaboliques se présentent comme des épisodes de malaises hypoglycémiques hypocétotiques. On peut également observer une insuffisance hépatocellulaire et des symptômes neurologiques pouvant aller jusqu'aux convulsions, aux troubles de la conscience et au coma qui peuvent faire porter à tort le diagnostic de syndrome de Reye [25]. L'examen clinique retrouve habituellement une hépatomégalie et dans 18 % des cas, une faiblesse musculaire [26]. Les patients peuvent décéder dès le premier épisode (dans 18 % des cas selon lafolla et al. [26]) ou garder des séquelles

neurologiques importantes. La fréquence des signes cliniques varie d'une étude à l'autre [26–30]. D'un point de vue biochimique, l'association la plus classique est celle d'une hypoglycémie hypocétotique souvent associée à une acidose lactique et à une hyperammoniémie modérées. Une augmentation de l'uricémie, des transaminases ou des enzymes musculaires peut être notée.

Les présentations cliniques à l'âge adulte sont rares, 7 cas [5,6,31–34] ont été rapportés dans une revue récente de la littérature [23]. Ces patients, âgés de 16 à 45 ans, avaient essentiellement des signes digestifs (nausées, vomissements) et neurologiques (encéphalopathie, somnolence, hallucinations visuelles). Trois patients avaient présenté une rhabdomyolyse et un avait présenté une stéatose gravidique sévère. Trois de ces 7 patients sont décédés [23]. Un ou plusieurs facteurs déclenchant ont toujours été trouvés : jeûne ( $n = 3$ ), infection intercurrente, prise d'alcool ( $n = 3$ ) ou de stupéfiant, exercice physique important.

Des complications obstétricales à type de *Hemolysis Elevated Liver enzyme, Low Platelet count* syndrome (HELLP ou hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques et thrombopénie) [35] et de stéatose hépatique gravidique ont été décrites quand le fœtus est atteint d'un déficit en MCAD. Ces complications pourraient être sous-diagnostiquées, comme pour les autres anomalies de la  $\beta$ -oxydation des acides gras [36]. Des formes cliniques modérées, voire asymptomatiques ont également été mises en évidence, en particulier lors de l'exploration des fratries ou grâce au dépistage néonatal. Ces individus sont moins fréquemment homozygotes pour la mutation classique (c.985G>A : K304E) que les patients symptomatiques [14,37,38]. À ce jour, il n'a pas été rapporté de décompensation sévère chez les patients atteints de formes modérées et dépistés en période néonatale [39]. Néanmoins, la description de formes sévères chez l'adulte, impose d'inclure ces patients dans le protocole de prise en charge classique [5].

## 6. Aspects biologiques

Le diagnostic biologique repose sur les analyses suivantes.

### 6.1. Acides organiques urinaires

Chez les patients symptomatiques, la chromatographie des acides organiques urinaires révèle une augmentation de l'excrétion des acides dicarboxyliques à chaîne moyenne (adipique [C6] > subérique [C8] > sébacique [C10]) et de leurs dérivés insaturés alors que les corps cétoniques sont anormalement bas. La présence d'hexanoyleglycine, d'acide 5-hydroxyhexanoïque, de phénylpropionyleglycine et de subérylglycine sont des marqueurs spécifiques du déficit en MCAD [8]. Ces métabolites peuvent être absents en dehors d'un épisode aigu, il est ainsi indispensable de pouvoir faire ces analyses

sur un échantillon d'urine prélevé le plus tôt possible au cours d'une décompensation [6]. Un profil similaire s'observe également dans le déficit multiple en acyl-CoA-déshydrogénases (MAD) [40]. Il est alors associé à d'autres métabolites qui reflètent le déficit des autres acyl-CoA-déshydrogénases dépendantes du flavine-adenine dinucléotide (FAD). Enfin, il faut signaler le diagnostic différentiel des nourrissons alimentés avec un lait riche en triglycérides à chaîne moyenne qui génère aussi une acidurie dicarboxylique dont le profil est différent.

### 6.2. Acyl-carnitines plasmatiques

Le profil des acylcarnitines dans le plasma ou le sang déposé sur papier buvard permet un diagnostic de quasi-certitude par l'augmentation des acyl-carnitines de C6 à C10 au sein desquelles l'octanoyl-carnitine (C8) est prédominante [41]. Cette technique peut être prise en défaut s'il existe un déficit sévère en carnitine. Le profil est alors pauvre et ininterprétable. C'est pourquoi, en cas de suspicion de déficit en MCAD, une étude des acides organiques urinaires doit être systématique pour rechercher les composés acyl-glycine. On peut également proposer de refaire le profil des acyl-carnitines au décours d'un traitement par L-carnitine. Le déficit en MAD s'accompagne également d'une élévation des acyl-carnitines à chaîne moyenne associée dans ce cas à une élévation des acyl-carnitines à chaîne courte et à chaîne longue ainsi que de la glutaryl-carnitine.

### 6.3. Analyse de la $\beta$ -oxydation sur fibroblastes ou leucocytes

Plusieurs méthodes dites « globales » d'exploration de l'oxydation mitochondriale des acides gras ont été développées [42,43]. Les plus anciennes étudient l'oxydation de substrats radioactifs avec mesure de  $^{14}\text{CO}_2$  ou d'eau tritiée produits par les fibroblastes ou les leucocytes. Les plus récentes reposent sur l'analyse des acyl-carnitines dans les cellules et dans le milieu de culture après incubation avec de l'acide palmitique marqué par un isotope stable et de la L-carnitine [43]. Ces techniques confirment le résultat de l'analyse des acyl-carnitines plasmatiques [44].

### 6.4. Mesure de l'activité enzymatique

La mesure spécifique de l'activité enzymatique est généralement réalisée dans les leucocytes ou les fibroblastes, mais peut également l'être dans le foie, le muscle squelettique, les villosités chorales ou les cellules amniotiques. La méthode de référence utilisant l'accepteur naturel d'électrons de la MCAD, l'*electron transfer flavoprotein* (ETF) n'est plus utilisée. Par cette méthode, les activités enzymatiques résiduelles sont inférieure à 20 % chez les patients symptomatiques et proches de 50 % chez les hétérozygotes [45] (C. Vianey-Saban, communication personnelle). La méthode actuelle qui mesure la production d'octénoyl-CoA (C8:1) par spectrométrie de

masse en tandem dans les lymphocytes est actuellement en développement [46]. L'analyse de l'activité enzymatique résiduelle est essentielle lorsque le génotype ne montre pas une homozygotie pour la mutation prépondérante c.985A>G. Les individus sont déclarés sains si l'activité enzymatique résiduelle est supérieure à 25 %.

### 6.5. Analyses génétiques

L'étude du gène *ACADM* est indispensable pour confirmer le diagnostic de déficit en MCAD. Elle a un intérêt pronostique si le patient est homozygote pour la mutation c.985A>G [17]. Le caractère délétère des autres génotypes doit être systématiquement étudié [9,18]. Dans ces cas particuliers, l'analyse de l'activité enzymatique est indispensable pour différencier les patients malades des individus porteurs d'un simple trait biochimique.

## 7. Dépistage néonatal

Le déficit en MCAD justifie, dans la plupart des pays, la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS [47]. En effet, il remplit à lui seul les conditions de ce dépistage selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dits de Wilson et Jungner. L'histoire naturelle de cette maladie lorsqu'elle est dépistée à la naissance est radicalement modifiée par rapport à celle des patients diagnostiqués cliniquement [39]. Une question reste cependant posée : tous les enfants dépistés sont-ils réellement à risque de décompensation ? Seules des études longitudinales sur le devenir à long terme des enfants dépistés permettront de mieux comprendre les corrélations génotypes-phénotypes. Dans l'attente de leurs résultats, tout enfant dépisté devra bénéficier d'un protocole de prévention des décompensations. Le dépistage néonatal repose sur la mesure de l'octanoyl-carnitine (C8) mesuré par MS/MS à partir d'une tache de sang déposée sur papier buvard au 3<sup>e</sup> j de vie. Les valeurs seuil de C8 retenues par les différents pays pratiquant le dépistage sont en général comprises entre 0,20 et 1  $\mu\text{mol/L}$  avec une médiane autour de 0,35  $\mu\text{mol/L}$  [11]. Un seuil de 0,3  $\mu\text{mol/L}$  a été retenu pour l'étude pilote actuellement en cours sur la prévalence du déficit en MCAD en France. Dans la plupart des études, ces seuils donnent de bonnes valeurs prédictives positives. Idéalement, le dépistage doit être réalisé à 3 j de vie car la concentration de C8 chute significativement entre le 2<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> j de vie [47]. D'autres acyl-carnitines peuvent être mesurées et utilisées comme marqueurs secondaires : acétyl-carnitine (C2), hexanoyl-carnitine (C6), décanoyl-carnitine (C10), décénoyl-carnitine (C10:1) et dodécanyl-carnitine (C12). Hormis le C6 qui suit une cinétique comparable à celle du C8, les autres acyl-carnitines sont moins spécifiques et l'intérêt de les mesurer est surtout de calculer des ratios (C8/C10, C8/C2) qui permettent d'améliorer les performances du dépistage.

## 8. Prise en charge après le diagnostic

Quelles que soient les circonstances de diagnostic (patient symptomatique, dépistage néonatal ou familial), un protocole doit être établi pour assurer la confirmation du diagnostic et la prise en charge des patients. Ce protocole est proposé sur la *fig. 2*. La prise en charge doit permettre d'établir les mesures immédiates visant à prévenir les décompensations, la confirmation du diagnostic et le protocole de prise en charge à long terme.

### 8.1. Prise en charge immédiate

Dès l'obtention d'un résultat positif, c'est-à-dire le jour de l'analyse, la famille doit être prévenue et l'enfant convoqué en urgence, en raison du risque de malaise grave, voire de mort subite. Cette première visite doit assurer l'information des parents sur la maladie, les éléments nécessaires à la confirmation du diagnostic et les moyens immédiats de surveillance et de prévention des décompensations. Après le recueil des consentements, les prélèvements nécessaires au diagnostic et à l'analyse génétique sont réalisés. Cliniquement, à cette première visite, il faut s'assurer que l'enfant est en bonne santé, que l'alimentation est suffisante et qu'elle est bien répartie sur 24 h de façon à éviter un jeûne de plus de 3 à 4 h. Si le nouveau-né a des antécédents particuliers, on s'assurera que le lait utilisé ne contient pas de triglycérides à chaîne moyenne. Il faut expliquer aux parents les principes de l'éviction du jeûne : fractionnement et répartition des tétées, solutions glucidiques en cas d'anorexie, de vomissements, ou de diarrhée, recours à l'hospitalisation au moindre doute. Un document explicatif doit être remis aux parents pour permettre un accès prioritaire aux urgences. Un traitement par L-carnitine (20–50 mg/kg/j en 2 fois) peut être proposé [48]. La famille doit être revue rapidement pour confirmer ou infirmer le diagnostic. En cas de confirmation, un certificat descriptif de la maladie et de la conduite à tenir doit être inclus dans le carnet de santé de l'enfant.

### 8.2. Confirmation diagnostique

La confirmation est basée sur l'analyse des marqueurs biochimiques de la maladie (acyl-carnitines plasmatiques et acides organiques urinaires) couplée à l'analyse de la mutation c.985A>G. Le diagnostic est confirmé si les profils biochimiques sont typiques ou si on trouve une homozygotie pour la mutation prépondérante. Chez tous les patients non homozygotes pour cette mutation un séquençage complet du gène *ACADM* doit être réalisé. La mise en évidence de 2 mutations délétères confirme le diagnostic. La présence d'une mutation ou l'absence de mutation malgré un profil biochimique caractéristique doit conduire à l'étude de l'activité de la MCAD sur lymphocytes. L'enfant est déclaré atteint si l'activité résiduelle est inférieure à 25 % et doit être pris en charge

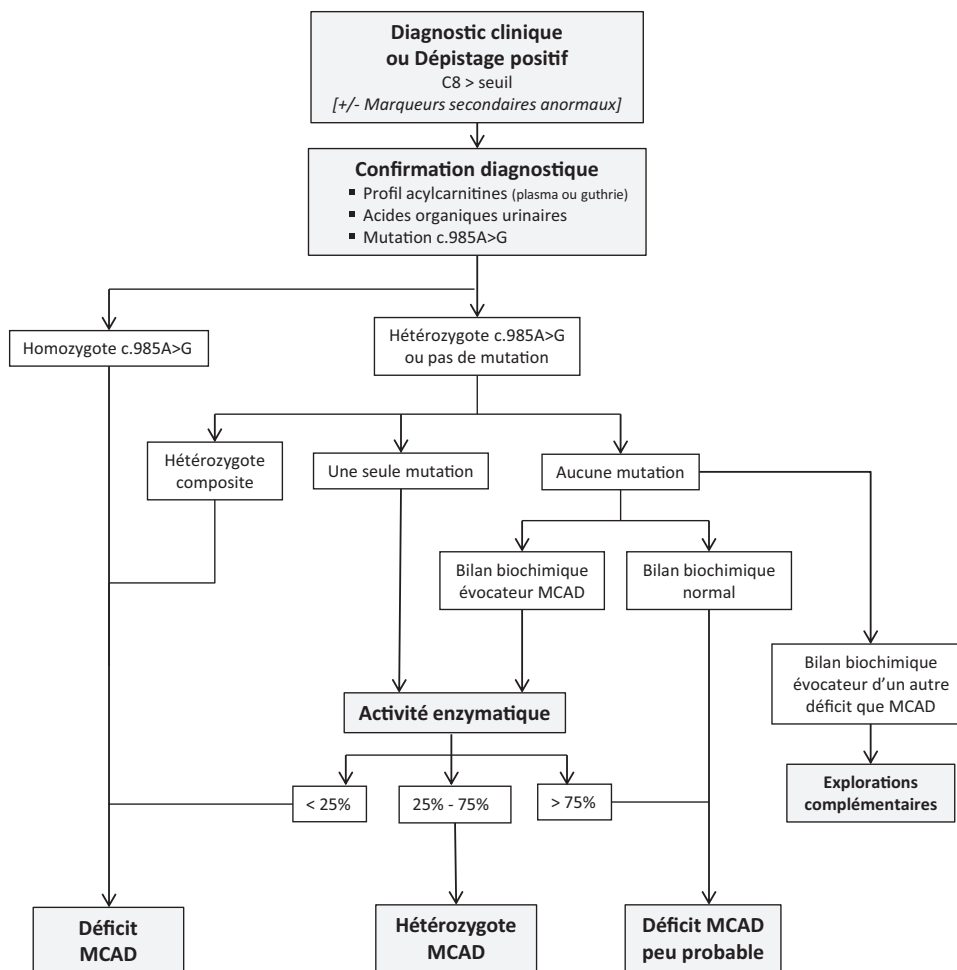


Figure 2. Organigramme de la prise en charge du déficit en MCAD après un dépistage néonatal positif. MCAD : acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne.

en tant que tel. En revanche, l'enfant est déclaré normal si l'activité résiduelle est supérieure à 25 % (fig. 2).

### 8.3. Prise en charge au long cours

Elle comporte 3 volets : diététique, médicamenteux et préventif.

#### 8.3.1. Prise en charge diététique

La recommandation majeure est l'éviction du jeûne. Les enfants atteints doivent recevoir une alimentation régulière. Il n'y a pas de régime et les nouveau-nés peuvent être allaités. L'apport lipidique doit être normal (30-35 % de l'apport calorique). D'un point de vue qualitatif, il faut veiller à exclure les laits contenant des triglycérides à chaîne moyenne et éviter chez le grand enfant, le lait ou la noix de coco comme aliment. Dès que l'âge le permet, on introduit dans les repas des aliments contenant des sucres lents.

#### 8.3.2. Traitement médicamenteux

La L-carnitine (Levocarnil®) est souvent prescrite, notamment aux États-Unis, malgré l'absence de consensus [2,48,49]. Un

traitement par L-carnitine est recommandé lorsqu'un déficit en carnitine est mis en évidence au moment du diagnostic ou lors des bilans biologiques de contrôle. La dose recommandée est de 20 à 50 mg/kg par jour en 2 prises.

#### 8.3.3. Prévention des épisodes de décompensation

Toutes les circonstances qui peuvent entraîner un état de jeûne ou de catabolisme doivent être anticipées et faire l'objet d'une prise en charge spécifique. Ces circonstances sont comme suit.

##### 8.3.3.1. Jeûne prolongé

La notion de jeûne prolongé est fonction de l'âge de l'enfant et de son état de santé. Les temps de jeûne indiqués dans le tableau 1 ne sont valables que chez les enfants en bonne santé. Dès que l'enfant est malade ou rompt sont rythme de vie habituel, la tolérance au jeûne est raccourcie, ce qui, avec l'induction du catabolisme, place l'enfant en situation à risque de décompensation. Chez le nouveau-né et le nourrisson, la prévention du jeûne prolongé peut imposer un repas au

**Tableau I**  
Temps de jeûne autorisé dans le déficit en MCAD en fonction de l'âge.

Âge	Temps de jeûne nocturne (heures)
Naissance à 2-4 semaines	3 à 4
1 à 4 mois	4 à 6
4 à 8 mois	6 à 8
8 à 10 mois	8 à 10
10 à 12 mois	10 à 12
1 à 6 ans	12
> 6 ans	< 14

MCAD : acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne.

coucher, 1 ou 2 réveils nocturnes et un repas le matin. Au-delà de un an, il est prudent de limiter le jeûne nocturne à 12 h.

### 8.3.3.2. Événements intercurrents

#### 8.3.3.2.1. Infections

Toutes les infections virales ou bactériennes (aussi banales soient-elles) génèrent un risque de décompensation dont la prévention doit être mise en place dès les premiers signes, indépendamment du traitement requis par l'infection. Le principe repose sur un fractionnement de l'apport calorique au sein duquel l'apport glucidique est augmenté. Une augmentation de 10 % de la ration calorique journalière est parfois recommandée. En pratique, chaque patient doit avoir un protocole de prise en charge adapté à l'âge. Pour cela, il est proposé des collations plus fréquentes et enrichies en sucres lents.

#### 8.3.3.2.2. Interventions chirurgicales

Toutes les procédures médicales ou chirurgicales nécessitant une mise à jeun doivent se dérouler sous couvert d'une perfusion d'un soluté glucosé en excluant les solutés lipidiques. Cet apport de glucose doit être de 8 mg/kg par minute la première année, 7 mg/kg par minute jusqu'à 3 ans, 6,5 mg/kg par minute jusqu'à 6 ans, 5,5 mg/kg par minute jusqu'à 14 ans, 4,5 mg/kg par minute pendant l'adolescence et 3,5 mg/kg par minute à l'âge adulte.

#### 8.3.3.2.3. Effort physique

Un risque de rhabdomyolyse existe dans le déficit en MCAD. Des recommandations de prise de sucres lents avant tout effort physique notable doivent être données aux patients. Il faut entendre par effort notable les activités physiques supérieures aux activités habituelles ou scolaires. Chez l'enfant, il n'y a pas lieu de limiter les activités physiques ni d'interdire le sport à l'école.

### 8.3.4. Prise en charge des épisodes de décompensation

L'objectif essentiel de cette prise en charge consiste, d'une part, à bloquer le catabolisme et relancer un anabolisme métabolique, d'autre part, à éliminer les acyl-CoA qui s'accumulent sous forme d'acyl-carnitines grâce à la prescription de L-Carnitine (Levocarnil® : 100 mg/kg/j). La relance de

l'anabolisme doit se faire par voie intraveineuse et exclusivement sous forme glucidique. En urgence, il faut corriger l'hypoglycémie si elle est présente en passant immédiatement 0,5 à 1 g/kg par dose de glucose intraveineuse. Par la suite, l'apport continu de glucose permet de bloquer la lipolyse et de relancer l'anabolisme. Pour bloquer la lipolyse, les apports minimaux de glucose intraveineuse doivent être identiques à ceux décrits pour les interventions chirurgicales. L'efficacité de cette mesure est assurée par la surveillance régulière des glycémies dont le niveau doit être maintenu au dessus de 5 mmol/L. En cas d'hyperglycémie, il est préférable de conserver la perfusion de glucose en y associant de l'insuline dont l'effet anabolisant est bénéfique. Dès que l'état clinique et biologique le permet, une nutrition entérale continue doit être mise en place afin de maintenir l'anabolisme. La détoxification des acyl-CoA est assurée par une supplémentation en L-carnitine (100 mg/kg/j) per os en 2 prises (ou en IV continue en fonction de la gravité) qui doit être administrée pendant tout le temps de la décompensation.

### 8.3.5. Prise en charge des complications de la maladie

Les complications telles l'hypoglycémie, les convulsions, l'œdème cérébral, l'apnée, les troubles du rythme cardiaque voire l'arrêt cardiaque doivent être traitées par les traitements standards appropriés [50]. Ces mesures ne devront jamais faire retarder la mise en route du traitement étiologique (relance de l'anabolisme et L-carnitine).

### 8.3.6. Suivi au long cours

L'enfant et sa famille doivent être revus régulièrement pour réitérer les conseils de prévention et vérifier le taux de carnitine plasmatique. Une visite trimestrielle est nécessaire la première année, tous les 4 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, tous les semestres jusqu'à l'adolescence et de façon annuelle ensuite.

### 8.3.7. Prise en charge des enfants puinés

En raison du risque néonatal décrit plus haut, tous les enfants qui naissent dans une famille à risque doivent bénéficier d'un dépistage néonatal et d'une prise en charge préventive [28]. En conséquence, il est prudent qu'ils naissent dans des maternités dûment averties des risques et possédant les moyens de prise en charge et de surveillance de cette maladie. Dès les 2 à 3 premières heures de vie, il est recommandé de mettre en place une perfusion de sérum glucosé jusqu'à l'obtention des résultats des bilans métabolique et génétique. La réalisation d'un diagnostic prénatal en vue d'assurer une prise en charge post-natale ciblée doit prendre en compte le risque d'avortement provoqué (0,5 à 1 %).

### 8.3.8. Prise en charge familiale

Comme dans toute maladie génétique, une enquête familiale doit être réalisée, et comme certains patients peuvent rester



asymptomatiques, il faut proposer un dépistage du déficit en MCAD à tous les membres de la fratrie, et aux autres membres de la famille qui pourraient le nécessiter, en particulier en cas de consanguinité familiale. Ce dépistage doit se faire dans un premier temps par les marqueurs biochimiques dont on sait cependant qu'ils peuvent être négatifs chez des individus atteints. Une confirmation par biologie moléculaire du statut des membres à risque de la famille doit être recherchée dès que l'étude génétique du cas index est obtenue.

### 8.3.9. Information

Tous les patients doivent posséder un document d'information (carte d'urgence) destiné à tous les médecins, notamment aux médecins urgentistes pour autoriser un passage privilégié aux urgences. Ce document décrit succinctement la maladie, les circonstances générant un risque de décompensation, les risques cliniques et les mesures à prendre en cas de décompensation. Il doit indiquer les coordonnées des centres à joindre en cas de problème.

## 9. Pronostic

Les premières études sur le déficit en MCAD ont montré un risque de mortalité élevée, de l'ordre de 20 % dans celles datant des années 1990 (19,2 % aux États-Unis [26] et 26,4 % en France [27]). Le taux de morbidité est à peu près équivalent : retard mental (21 %), troubles du langage (21 %), troubles du comportement (15 %), troubles de l'attention (12 %), faiblesse musculaire (17 %), convulsions (17 %), encéphalopathie chronique (10 %) ou retard de croissance (13 %) [2,51]. Le dépistage néonatal a radicalement modifié ce pronostic. Le risque cumulé de décès ou de décompensation métabolique sévère à l'âge de 2 ans est 4 fois moindre parmi les enfants dépistés comparés à un groupe témoin [39]. Ces résultats ont été confirmés dans la même cohorte d'enfants à l'âge de 6 ans [52] et dans des cohortes de même génotype (homozygotie pour la mutation c.985A>G) [53]. Cette amélioration doit toutefois être confirmée par des études à long terme. En ce qui concerne les autres génotypes il y a encore peu d'informations, tant sur le plan de leur pathogénicité que de leur histoire naturelle et a fortiori de leur pronostic [54].

## 10. Conclusion

Le déficit en MCAD est le déficit le plus fréquent des anomalies de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras. Non-dépisté, il génère une mortalité et une morbidité importantes. Le dépistage néonatal par MS/MS permet le dépistage de cette maladie et modifie considérablement son pronostic. La mise en place de ce dépistage néonatal a été récemment proposée par la HAS et ce travail vise à proposer un protocole de diagnostic et de prise en charge de ces patients, qu'ils soient diagnostiqués cliniquement ou grâce au dépistage néonatal.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] HAS. Évaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1<sup>er</sup> volet : déficit en MCAD. Available [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/argu\\_depistage\\_neonatal\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/argu_depistage_neonatal_vf.pdf). Page Web consultée le 5 septembre 2011.
- [2] Roe C, Ding JH. Disorders of mitochondrial function: mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 2297–326.
- [3] Lazarow PB, De Duve C. A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes; enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73:2043–6.
- [4] Millington DS, Roe CR. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1989;320:1219.
- [5] Lang TF. Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). *J Inherit Metab Dis* 2009;32:675–83.
- [6] Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med* 2003;29:1594–7.
- [7] Stanley CA, Hale DE, Coates PM, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in children with non-ketotic hypoglycemia and low carnitine levels. *Pediatr Res* 1983;17:877–84.
- [8] Gregersen N, Kolvraa S, Rasmussen K, et al. General (medium-chain) acyl-CoA dehydrogenase deficiency (non-ketotic dicarboxylic aciduria): quantitative urinary excretion pattern of 23 biologically significant organic acids in three cases. *Clin Chim Acta* 1983;132:181–91.
- [9] Smith EH, Thomas C, McHugh D, et al. Allelic diversity in MCAD deficiency: the biochemical classification of 54 variants identified during 5 years of ACADM sequencing. *Mol Genet Metab* 2010;100:241–50.
- [10] Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, et al. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med* 2006;8:205–12.
- [11] Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a global perspective. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:370–7.
- [12] Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;776:39–48.
- [13] Derks TG, Boer TS, van Assen A, et al. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:88–96.
- [14] Maier EM, Liebl B, Roschinger W, et al. Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Mutat* 2005;25:443–52.
- [15] Miller M, Brooks J, Forbes N, et al. Frequency of G-985 mutation in medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency in sudden infant death syndrome (SIDS). *Prog Clin Biol Res* 1992;375:495–8.

- [16] Matsubara Y, Narisawa K, Miyabayashi S, et al. Molecular lesion in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1990;335:1589.
- [17] Yokota I, Coates PM, Hale DE, et al. Molecular survey of a prevalent mutation, 985A-to-G transition, and identification of five infrequent mutations in the medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene in 55 patients with MCAD deficiency. *Am J Hum Genet* 1991;49:1280–91.
- [18] Maier EM, Gersting SW, Kemter KF, et al. Protein misfolding is the molecular mechanism underlying MCADD identified in newborn screening. *Hum Mol Genet* 2009;18:1612–23.
- [19] Arnold GL, Saavedra-Matiz CA, Galvin-Parton PA, et al. Lack of genotype-phenotype correlations and outcome in MCAD deficiency diagnosed by newborn screening in New York State. *Mol Genet Metab* 2010;99:263–8.
- [20] Cyriac J, Venkatesh V, Gupta C. A fatal neonatal presentation of medium-chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency. *J Int Med Res* 2008;36:609–10.
- [21] Manoukian AA, Ha CE, Seaver LH, et al. A neonatal death due to medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: utilization of the neonatal metabolic screen in a functional approach to sudden unexplained infant death. *Am J Forensic Med Pathol* 2009;30:284–6.
- [22] Yusupov R, Finegold DN, Naylor EW, et al. Sudden death in medium chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD) despite newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010;101:33–9.
- [23] Schatz UA, Ensenaer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:513–20.
- [24] Clow CL, Reade TM, Scriver CR. Outcome of early and long-term management of classical maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1981;68:856–62.
- [25] Gosalakal JA, Kamoji V. Reye syndrome and reye-like syndrome. *Pediatr Neurol* 2008;39:198–200.
- [26] lafolla AK, Thompson Jr RJ, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 1994;124:409–15.
- [27] Touma EH, Charpentier C. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1992;67:142–5.
- [28] Wilcken B, Hammond J, Silink M. Morbidity and mortality in medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1994;70:410–2.
- [29] Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. *Arch Dis Child* 1998;79:116–9.
- [30] Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 2006;148:665–70.
- [31] Raymond K, Bale AE, Barnes CA, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: sudden and unexpected death of a 45 year old woman. *Genet Med* 1999;1:293–4.
- [32] Santos L, Patterson A, Moreea SM, et al. Acute liver failure in pregnancy associated with maternal MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:103.
- [33] Mayell SJ, Edwards L, Reynolds FE, et al. Late presentation of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:104.
- [34] Boles RG, Boesel C, Rinaldo P, et al. Sudden death beyond SIDS. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996;16:691–3.
- [35] Nelson J, Lewis B, Walters B, et al. syndrome associated with fetal medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:518–9.
- [36] Rinaldo P, Studinski AL, Matern D. Prenatal diagnosis of disorders of fatty acid transport and mitochondrial oxidation. *Prenat Diagn* 2001;21:5254.
- [37] Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet* 2001;68:1408–18.
- [38] Zschocke J, Schulze A, Lindner M, et al. Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency. *Hum Genet* 2001;108:404–8.
- [39] Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet* 2007;369:37–42.
- [40] Goodman SI, Stene DO, McCabe ERB, et al. Glutaric acidemia type II Clinical, biochemical, and morphologic considerations. *J Pediatr* 1982;100:946–50.
- [41] Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, et al. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997;43:2106–13.
- [42] Dessein AF, Fontaine M, Dobbelaere D, et al. Deuterated palmitate-driven acylcarnitine formation by whole-blood samples for a rapid diagnostic exploration of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Clin Chim Acta* 2009;406:23–6.
- [43] Schmidt-Sommerfeld E, Bobrowski PJ, Penn D, et al. Analysis of carnitine esters by radio-high performance liquid chromatography in cultured skin fibroblasts from patients with mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Pediatr Res* 1998;44:210–4.
- [44] Giak Sim K, Carpenter K, Hammond J, et al. Quantitative fibroblast acylcarnitine profiles in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: phenotype/metabolite correlations. *Mol Genet Metab* 2002;76:327–34.
- [45] Hale DE, Stanley CA, Coates PM. Genetic defects of acyl-CoA dehydrogenases: studies using an electron transfer flavoprotein reduction assay. *Prog Clin Biol Res* 1990;321:333–48.
- [46] ter Veld F, Mueller M, Kramer S, et al. A novel tandem mass spectrometry method for rapid confirmation of medium- and very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in newborns. *PLoS One* 2009;4:e6449.
- [47] Pourfarzam M, Morris A, Appleton M, et al. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2001;358:1063–4.
- [48] Walter JH. L-carnitine in inborn errors of metabolism: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis* 2003;26:181–8.
- [49] Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, et al. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD006659.
- [50] Leonard JV, Dezateux C. Newborn screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 2009;94:235–8.
- [51] Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:501–6.
- [52] Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124:e241–8.
- [53] Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Maier EM, et al. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. *Mol Genet Metab* 2005;85:157–9.
- [54] Grosse SD, Dezateux C. Newborn screening for inherited metabolic disease. *Lancet* 2007;369:5–6.