

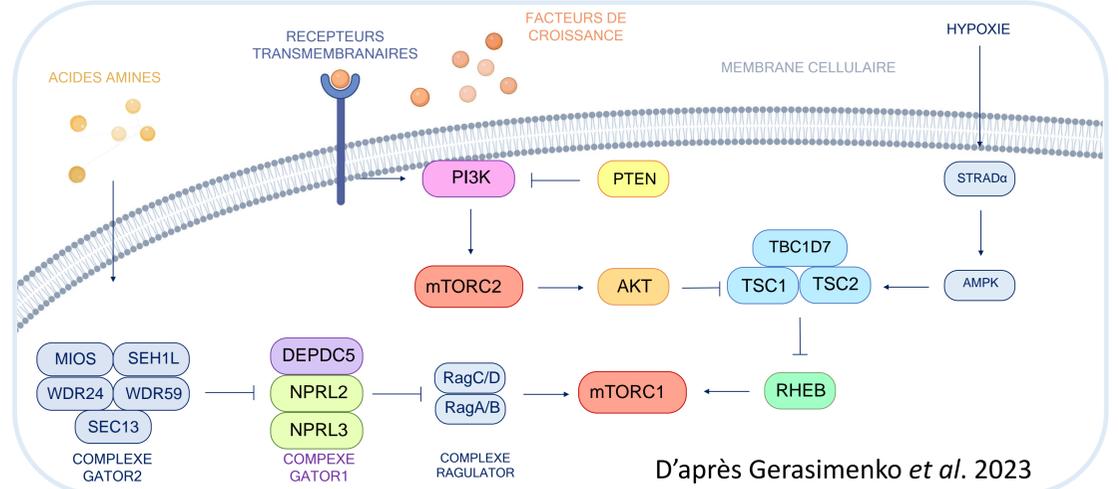
Anna Gerasimenko (1,2), Sara Baldassari (1), Homa Adle-Biassette (3), Sarah Ferrand-Sorbets (4), Georg Dorfmueller (4), Mathilde Chipaux (4), Stéphanie Baulac (1)

1. Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 75013 Paris, France
2. APHP Sorbonne Université, GH Pitié Salpêtrière et Trousseau, Département de Génétique, Centre de référence "déficiences intellectuelles de causes rares", Paris, France
3. Université de Paris Cité, service d'Anatomie Pathologique, APHP, Hôpital Lariboisière, DMU DREAM, UMR 1141, INSERM, 75010, Paris, France
4. Department of Pediatric Neurosurgery, Rothschild Foundation Hospital, 75019 Paris, France

### INTRODUCTION

Dysplasies Corticales Focales de type II (FCDII) :

- Malformations rares du développement cortical taille variable, focale à hémisphérique (hémimégalencéphalie, HME) Neurons dysmorphiques sans/avec cellules ballonnisées (FCDIIa/b)
- Hyperactivation mTOR (Baldassari 2019)
  - Mutations somatique : *AKT3*, *MTOR*, *PIK3CA*, *RHEB*
  - Double-hit germinale et somatique : *DEPDC5*, *NPRL2/3*, *TSC1/2*
- Manifestation : épilepsie réfractaire de l'enfant
  - Résection chirurgicale
  - Accès tissu cérébral
- Peu de de corrélations phénotype-génotype à ce jour

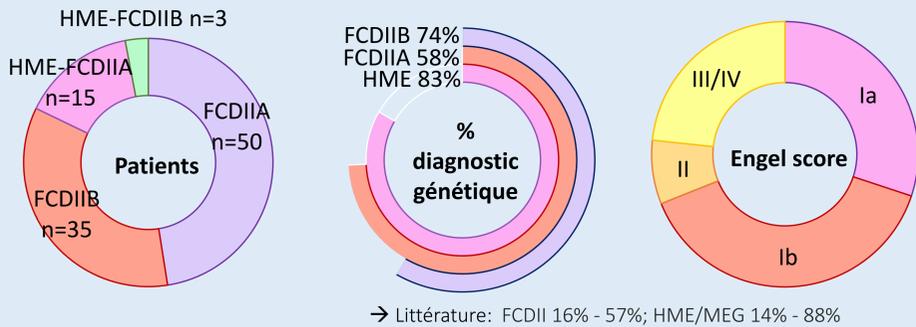


### MÉTHODES

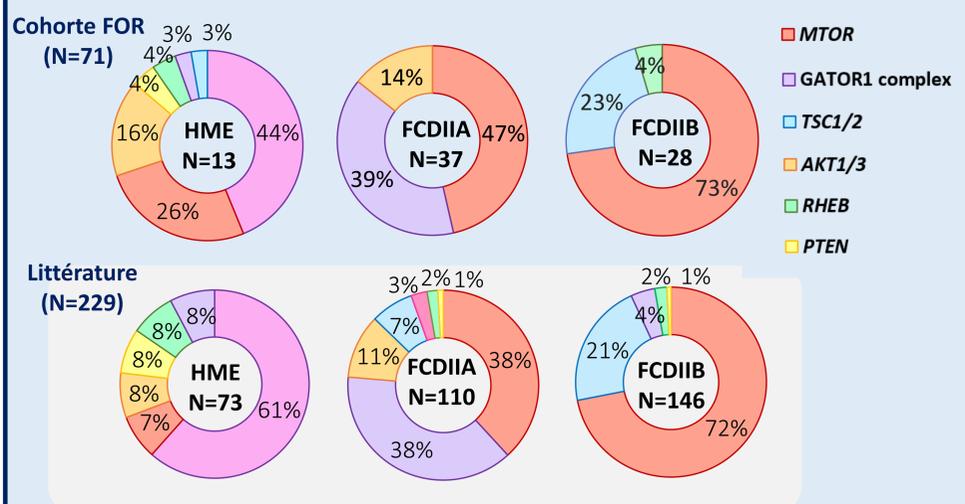
1. Revue de la littérature (330 patients, Gerasimenko *et al.* 2023)
2. Étude de cohorte (Baldassari 2019) Chirurgie 2015 – 2022 Fondation Hôpital Rothschild : 103 patients FCDII/HME Panel ciblé, profondeur de lecture  $\geq 2000X$

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

### Caractéristiques de la cohorte FOR (n=103)

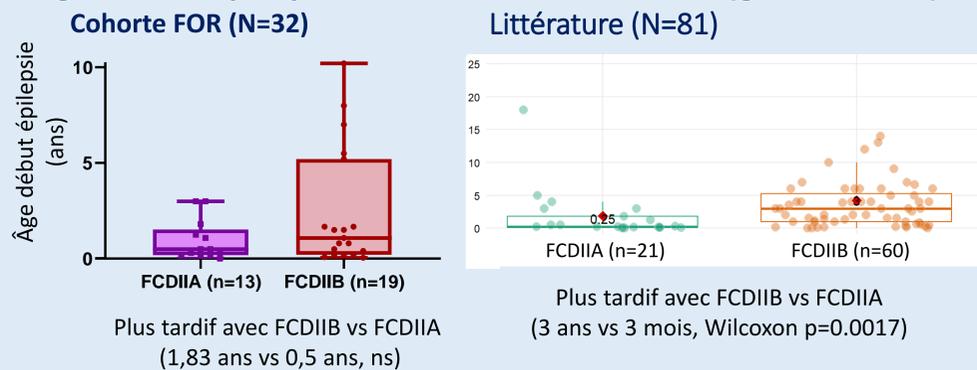


### Diagnostic génétique et type de malformation

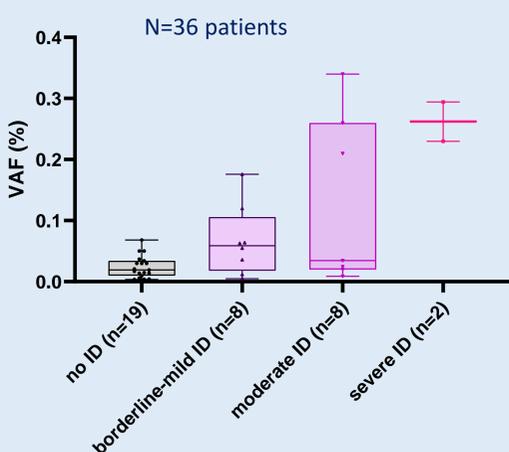


- HME : *PIK3CA* le plus fréquent; gènes "upstream" (*AKT1/3*; *PTEN*) : activation mTOR faible, mieux tolérée ?
- FCDII : *MTOR* le plus fréquent
- FCDIIB n'est pas associé à GATOR1 (*DEPDC5*; *NPRL2/3*) mais aux mutations somatiques *TSC1/2*, *RHEB* et *MTOR*

### Âge début épilepsie avec FCDIIA vs FCDIIB (gène MTOR)

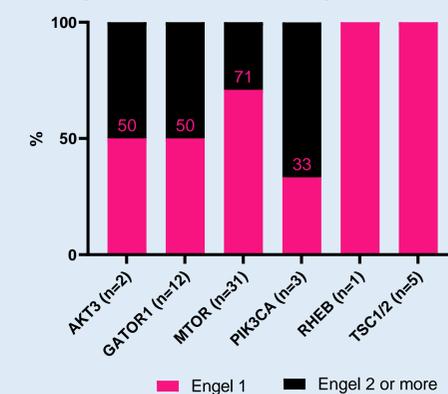


### Pronostic post-chirurgicale : épilepsie et neurodéveloppement (cohorte FOR)



→ VAF plus élevé pour les gènes *AKT3*, *PIK3CA*, *MTOR* et *RHEB* : plus haut risque de déficience intellectuelle (p=0,0008 (Welch's t test, data non représentées) et déficience intellectuelle plus sévère (p=0,0103, Brown-Forythe ANOVA et p=0,0122, Welch's ANOVA)

### Surgical outcome per gene (percentage of Engel 1) excluding patients who had undergone hemispherotomy



→ Meilleur pronostic associé aux mutations somatiques (*MTOR*, *AKT3*, *PIK3CA*, *RHEB*) vs mutations germinales GATOR1 (*DEPDC5*, *NPRL3*) (p=0,0249, Chi2) quant à l'épilepsie (Engel) – mais comparable en excluant les patients avec hémisphérotomie

→ Issue neurodéveloppemental différente en fonction du gène impliqué (petits effectifs, données non représentées)

## CONCLUSIONS

- 1) La corrélation génotype-phénotype pour les épilepsies focales est déterminante en termes de conseil génétique et s'inscrit dans la prise en charge thérapeutique personnalisée.
- 2) Elle donne également des nouvelles perspectives sur les mécanismes pathogéniques.
- 3) Un diagnostic génétique pré-chirurgical devient possible à partir du tissu cérébral issu des électrodes intracrâniennes d'EEG stéréotaxique (Checri *et al.* 2023) ou du liquide céphalorachidien (Kim, Baldassari *et al.* 2021), concrétisant la perspective de traitements ciblés pré-chirurgicaux.