Nécrolyse épidermique toxique induite par la carbamazépine chez une Cambodgienne

Josiane Bégin, PharmD; Marianne Guay, PharmD; Stéphanie Ricard, BPharm; Maxime Doré, BSc, BPharm, MSc; Anne-Marie Mansour, MD, FRCPC, Interniste

Introduction

La carbamazépine (CBZ) est un anticonvulsivant souvent utilisé dans le traitement de l'épilepsie ainsi que pour plusieurs autres problèmes de santé. Récemment, la FDA (US Food and Drug Administration) ainsi que Santé Canada ont émis un avis mentionnant qu'il y a un risque accru de réactions cutanées graves, comprenant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), lorsque la CBZ est utilisée chez les personnes d'origine asiatique, particulièrement chez les descendants Chinois Hans^{1,2}. La présence de l'allèle HLA-B*1502 («human leucocyte antigen» B*-1502) chez cette population a été fortement associée au risque de développer ce type de réaction. Le cas présenté ici est celui d'une femme d'origine cambodgienne ayant développé une NET induite par la CBZ.

Cas

Une femme de 53 ans d'origine cambodgienne se présente à l'urgence pour une douleur lombaire accompagnée d'une fièvre présente depuis 72 heures. Cette patiente n'a aucun antécédent médical, outre une hospitalisation 10 jours auparavant pour des crises convulsives répétitives présentes depuis probablement 3 ans. Au cours de cette hospitalisation, le diagnostic d'épilepsie temporale a été posé et un traitement avec la CBZ à libération contrôlée en dose croissante jusqu'à 200 mg 2 fois par jour a été initié.

À l'admission (jour 1), en plus de la douleur lombaire, la patiente présente une tension artérielle légèrement abaissée et une fièvre de 38,9°C. Les tests de laboratoire (tableau

1) montrent un bilan hépatique légèrement perturbé et un dosage de CBZ dans les limites de la normale. Considérant la présentation clinique, une spondylodiscite est dès lors suspectée. Par conséquent, un traitement antibiotique est débuté, soit la pipéracilline/tazobactam associé à la vancomycine. Quatre heures suivant l'initiation des antibiotiques, la patiente présente une rougeur et de l'œdème au niveau du visage. Étant donné la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité, l'antibiothérapie est cessée. De plus, un peu plus tard en soirée, la CBZ est arrêtée puisqu'une réaction indésirable à la CBZ n'est pas exclue. Au jour 2, le rash très érythrodermique progresse au niveau du visage, du cou et du dos. Les signes vitaux sont stables. Toutefois, la patiente demeure sub-fébrile. Le bilan hépatique s'est détérioré et la protéine C réactive a augmenté rapidement. Toutefois, la formule sanguine complète ne montre pas d'éosinophilie. Au jour 3, les éruptions cutanées très érythrodermiques de type maculo-papulaire ont encore progressées et l'atteinte de la muqueuse orale est clairement évidente et occasionne de l'odynophagie. Une biopsie cutanée est alors faite. Un traitement de méthylprednisone 40 mg par voie intraveineuse aux 6 heures est débuté. Au jour 4, une desquamation de l'épiderme, notamment au niveau des joues, du cou et du dos, apparaît sur environ 70 % de la surface corporelle. Le signe de Nikolsky est évidemment positif. La patiente est alors admise à l'unité des soins intensifs. Le test de génotypage spécifique de l'allèle HLA-B*1502 est demandé. La patiente est rapidement transférée dans une unité de soins pour grands

brûlés où elle recevra des immunoglobulines par voie intraveineuse à raison de 1 g/kg une fois par jour pendant trois jours ainsi que des traitements de soutien (pansement biobrane, homogreffes). Les corticostéroïdes ont été sevrés graduellement sur une période de cinq jours au moment du transfert. La biopsie cutanée a confirmé la NET, dont les lésions cutanées se sont étendues sur 85 % de la surface corporelle avec une atteinte extensive des muqueuses orale et œsophagienne ainsi qu'une érosion de la cornée. Au jour 10, le test de génotypage a confirmé la présence de l'allèle HLA-B*1502, ce qui suggère que la CBZ soit l'agent causal. L'hospitalisation de la patiente a duré deux mois et a été compliquée par un choc septique. Une équipe multidisciplinaire a travaillé de concert afin d'assurer une réadaptation optimale.

Imputabilité

Les signes et symptômes observés chez cette patiente sont compatibles avec une NET. En effet, les douleurs lombaires et la fièvre rapportées initialement s'apparentent au prodrome qui précède de 2 à 8 jours les manifestations cutanées. Des lésions érythémateuses sont d'abord apparues sur le visage et le tronc, puis se sont rapidement étendues sous forme de lésions vésiculo-bulleuses caractéristiques de la NET. Ensuite, il y a eu desquamation des lésions avec signes de Nikolsky positifs, ce qui démontre une nécrose au niveau de l'épiderme³. La biopsie cutanée a d'ailleurs confirmé le diagnostic de NET. En plus des manifestations cutanées typiques, la patiente a présenté une lymphopénie et une thrombopénie telles que rapportées dans certains cas de NET³. De plus, une élévation des enzymes hépatiques a aussi été observée, ce qui se produit chez 50 % des patients³. Les séquelles au niveau des muqueuses sont fréquentes et la surface oculaire peut aussi être atteinte⁴. L'hospitalisation de cette patiente a été longue et a été compliquée par un choc septique. Ce cas illustre bien les risques élevés de complications associées à la NET et ses impacts importants au niveau des coûts de santé⁴.

Par ailleurs, il est peu probable qu'une autre cause ait précipité la NET chez cette patiente. La pipéracilline/tazobactam et la vancomycine ne sont probablement pas en cause puisque les symptômes de la NET sont apparus avant leur administration. De plus, des antibiotiques de la famille des bêta-lactames ainsi que la

POINTS CLÉS

- La présence de l'allèle HLA-B*1502 est fortement associée au risque de développer un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique à la carbamazépine.
- Cet allèle peut être présent chez les personnes d'origine asiatique, en particulier chez les Chinois Hans.
- Le génotypage de l'allèle HLA-B*1502 est une façon de prévenir un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique induite par la carbamazépine chez les personnes à risque.

vancomycine ont été administrés par la suite au cours de l'hospitalisation sans entraîner de réaction. Le résultat positif au test de génotypage HLA-B*1502 suggère que la CBZ soit l'agent causal. Un score de 7 a été obtenu avec l'algorithme de Naranjo ce qui indique que la CBZ est probablement la cause de la NET⁵.

Discussion

Le syndrome de Stevens-Johnson et la NET sont des réactions d'hypersensibilité mucocutanées sévères et peu fréquentes. Elles sont souvent induites par un médicament et s'avèrent potentiellement mortelles. L'incidence du SSJ et de la NET est estimée à 1-6 cas par million de personne-années et à 0,4-1,3 cas par million de personne-années, respectivement⁶. Le taux de mortalité serait de 1 à 3 % pour le SSJ et de 10 à 70 % pour une NET⁴. Les lésions associées au SSJ touchent généralement moins de 10 % de la surface corporelle, alors que pour la NET, elles peuvent affecter plus de 30 % de la surface corporelle⁷. Ces réactions ont été associées à plus de 100 médicaments, dont les anticonvulsifs aromatiques tels que la CBZ⁶. Elles peuvent être reliées à un défaut héréditaire dans la détoxification des métabolites des médicaments. Chez des patients prédisposés, un métabolite peut se lier aux protéines de l'épiderme et déclencher une réaction immunitaire, conduisant à une réaction d'hypersensibilité⁸. Les réactions cutanées secondaires à la CBZ surviennent dans les deux premiers mois d'utilisation du médicament⁹. L'apparition de ces lésions survient après une période médiane d'exposition de 15 jours (12 à 20 jours) et peut apparaître rapidement (4 à 28 jours), comme ce fut le cas chez notre patiente¹⁰.

Les antigènes associés aux leucocytes humains (HLA) sont aussi nommés antigènes du complexe

KEY POINTS

- The presence of the HLA-B*1502 allele is strongly associated with the risk of developing Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis when taking carbamazepine.
- This allele may be present in those of Asian origin, in particular the Han Chinese.
- Screening for the HLA-B*1502 allele is one way to prevent carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in high-risk populations.

majeur d'histocompatibilité (CMH). Ce sont des glycoprotéines intrinsèques à la membrane plasmatique de la plupart des cellules de l'organisme¹¹. Des données pharmacogénétiques démontrent que des polymorphismes au niveau des HLA sont associés à certaines réactions d'hypersensibilité aux médicaments. En effet, il est maintenant reconnu que les personnes porteuses de l'allèle HLA-B*5701 sont à risque de développer une réaction grave à l'abacavir, un antirétroviral utilisé dans le traitement du virus d'immunodéficience humaine. Pour cette raison, le test de dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être effectué avant de débiter l'abacavir¹².

Pour ce qui est des SSJ/NET induits par la CBZ, ils sont, entre autres, associés à l'allèle HLA-B*1502. La prévalence de cet allèle varie selon les régions. Elle serait de 10 à 15 % pour le sud de la Chine, l'Indonésie, la Malaisie, Taiwan, la Thaïlande, les Philippines et le Vietnam. La prévalence est plus faible en Asie du sud, incluant l'Inde (2 à 4 %) et serait inférieure à 0,1 % au Japon, en Corée et en Europe^{13,14}. Au Canada, selon les données de 2006, environ 4 % de la population est d'origine chinoise et 1 % proviendrait de l'Asie du Sud Est, ce qui représente environ 1 500 000 habitants¹⁵. La relation entre les SSJ/NET induits par la CBZ et l'allèle HLA-B*1502 a été démontrée chez des populations Chinoises Hans vivant à Taïwan, à Hong Kong, en Thaïlande et en Malaisie^{7,9,16,17}. Cette association n'a pas été retrouvée en Corée, au Japon et chez les caucasiens^{7,14,18}. Dans l'étude de Lonjou et coll. menée en Europe, 12 cas de SSJ/NET à la CBZ ont été rapportés. L'allèle HLA-B*1502 était présent chez quatre individus qui étaient tous de descendance asiatique dont un du Cambodge¹⁷. Il s'agit du seul cas rapporté dans la littérature impliquant la population cambodgienne. Bien que l'association ait été mise en évidence

particulièrement chez les Chinois Hans, il n'est pas étonnant que des cas soient rapportés dans d'autres régions d'Asie considérant, leur proximité.

L'association entre l'allèle HLA-B*1502 et le développement d'un SSJ/NET chez ces populations à risque est forte et correspond globalement à un rapport de cotes de 84,75 (intervalle de confiance à 95 % : 42,53-168,91)^{7,19}. Dans le cas où le dépistage de l'allèle est utilisé comme marqueur pour prévenir un SSJ/NET induit par la CBZ, la valeur prédictive négative et la sensibilité du test sont respectivement estimées à 98 % et à 92 %^{7,19}. Le pourcentage de faux positifs varie entre 4,2 % et 19 %^{7,19}. À noter que les études ayant estimé la valeur prédictive positive rapportent des résultats plutôt faibles variant entre 1,43 % et 7,7 %²⁰⁻²³. Par ailleurs, une étude a été menée à Taiwan auprès de 4855 sujets de descendance Chinoise Han qui allaient recevoir une première ordonnance de CBZ²². Un test de dépistage pour l'allèle HLA-B*1502 a été effectué préalablement; 7,7 % des sujets ont obtenu un résultat positif et n'ont pas débuté la CBZ, alors que les 92,3 % des sujets qui n'étaient pas porteurs de l'allèle ont débuté la CBZ. Au cours du suivi, aucun sujet n'a développé de SSJ/NET²². Comme l'incidence historique de SSJ/NET parmi les patients recevant la CBZ à Taiwan est estimée à 0,23 %, il était attendu d'observer environ 10 cas de SSJ/NET²². Ainsi, ces résultats suggèrent que de limiter l'administration de CBZ aux personnes non porteuses de cet allèle pourrait réduire significativement l'incidence de SSJ/NET ($p < 0,001$)^{22,24}. Il est donc pertinent de dépister les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 chez les populations à risque dans le but de prévenir des réactions d'hypersensibilité sévères associées à un taux élevé de morbidité et de mortalité. D'ailleurs, depuis 2007, la FDA recommande un dépistage de l'allèle HLA-B*1502 chez les patients de descendance asiatique à risque avant de débiter un traitement avec la CBZ². En présence d'un résultat positif, ces patients ne devraient pas recevoir la CBZ, sauf si les bénéfices dépassent les risques de SSJ/NET².

Deux types de test de dépistage de l'allèle HLA-B*1502 sont présentement possibles. Le test spécifique pour l'allèle HLA-B*1502 semble plus attrayant que le test pour l'ensemble du génome HLA ou HLA-B puisque ce dernier s'avère à la fois plus coûteux et plus complexe à réaliser que le test spécifique pour l'allèle HLA-B*1502¹⁹. Ces

TABLEAU 1 Tests de laboratoire

	Valeurs normales	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12
Aspartate aminotransférase (U/L)	0-40	57	420	424	651	751	636					41	
Alanine aminotransférase (U/L)	0-40	41	354	405	541	606	641					53	
Gamma glutamyl transférase (U/L)	5-36			186	321	417	340				21		
Lymphocytes ($10^9/L$)	1-4,9	0,3	0,2	0,5	0,3	0,3	0,4						
Neutrophiles ($10^9/L$)	1,8-8,2	3,6	4,0	3,3	2,8	2,8	4,0						
Éosinophiles ($10^9/L$)	0-0,7	0,1	0,1	0,1	0	0	0						
Plaquettes ($10^9/L$)	150-400	146	97	87	97	104	127						
Protéine C réactive (mg/L)		18,9	88,4										
Dosage CBZ (umol/L)	17-42	36		40	25	13	10		4				0

FIGURE 1 Aide à la décision pour débuter la CBZ chez un patient asiatique

deux tests, qui utilisent le principe de réaction de polymérisation en chaîne pour amplifier l'ADN, ne sont pas facilement disponibles dans les centres hospitaliers^{7,19}. L'utilisation du test de dépistage de l'allèle HLA-B*1502 est actuellement peu répandue, limitant ainsi sa disponibilité. Dans le cas présenté, un envoi hors Canada a été nécessaire et il a fallu cinq jours afin d'obtenir le résultat. Ce délai complexifie la conduite clinique lorsque la CBZ est débutée chez un patient d'origine asiatique. Deux approches sont envisageables selon l'urgence de la situation (figure 1). Premièrement, la CBZ peut être débutée jusqu'à ce que le résultat du test de génotypage soit obtenu. En présence de l'allèle HLA-B*1502, la CBZ devrait être cessée. Cette approche est loin d'être idéale. Considérant que la

demi-vie de la CBZ est de 25 à 65 heures et que le temps médian pour l'apparition de la NET induite par la CBZ est de 15 jours et peut survenir après seulement quelques jours, il est possible qu'une courte exposition à la CBZ puisse déclencher une NET¹⁰. Deuxièmement, dans les cas moins urgents, il peut être envisagé de retarder le début de la CBZ jusqu'à l'obtention du résultat du test. Somme toute, l'accessibilité au test demeure le principal enjeu et il serait souhaitable qu'il soit universellement disponible afin d'obtenir le résultat dans les plus brefs délais^{7,19}.

Le rapport coût-efficacité du test de dépistage du HLA-B*1502 doit être considéré. Les traitements reliés à un SSJ/NET entraînent des dépenses importantes pour le système de santé, car ces patients nécessitent une hospitalisation

prolongée, entre autres, dans une unité de soins pour grands brûlés²⁵. Une étude rétrospective en Thaïlande a démontré que les coûts reliés aux tests de génotypage sont inférieurs à ceux des traitements du SSJ/NET lorsque le test spécifique à l'allèle HLA-B*1502 est utilisé (27 à 32 US\$) et ce, comparativement au test du génome complet du HLA ou HLA-B (80 à 95 US\$)⁷. Il reste à déterminer si ces données sont applicables au contexte canadien.

Enfin, chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502, des alternatives à la CBZ peuvent être utilisées selon l'indication de traitement. À noter qu'un risque d'allergie croisée de 20 à 30 % est possible entre la CBZ et les anticonvulsivants aromatiques, soit la phénytoïne, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la lamotrigine¹⁸. En présence de l'allèle HLA-B*1502, il est recommandé d'éviter leur utilisation sauf pour la lamotrigine qui pourrait être utilisée avec précaution¹⁸. Il faut toutefois mentionner qu'une étude récente n'a pas trouvé d'association entre les réactions cutanées causées par l'oxcarbazépine et l'allèle HLA-B*1502 dans une population Chinoise Hans. À noter que l'incidence des réactions cutanées indésirables était faible et qu'aucun patient n'a développé un SSJ/NET²⁶. Jusqu'à ce que plus d'évidences soient disponibles, il semble prudent d'éviter l'oxcarbazépine comme alternative à la CBZ, considérant leur similarité au niveau de la structure moléculaire. L'acide valproïque, le lévétiracétam, le topiramate, l'éthosuximide, le clobazam et le lacosamide sont parmi les autres anticonvulsivants possibles pour le traitement de

l'épilepsie en monothérapie ou en combinaison. Par contre, la CBZ est un anticonvulsivant de choix étant donné la longue expérience clinique et le coût moindre. De plus, elle peut être donnée en monothérapie et est indiquée pour plusieurs types de crises convulsives²⁷. Le dépistage de l'allèle HLA-B*1502 est donc important pour éviter un SSJ/NET à la CBZ et pour ne pas priver les non-porteurs de l'allèle d'un traitement efficace.

Conclusion

L'association entre l'allèle HLA-B*1502 et le développement d'un SSJ/NET induit par la CBZ est forte. Par conséquent, il est pertinent d'avoir recours à un test de dépistage de l'allèle HLA-B*1502 dans le but de prévenir des réactions d'hypersensibilité graves. Considérant que les individus porteurs de l'allèle HLA-B*1502 proviennent surtout d'Asie, il semble justifié de recommander un test de génotypage chez tous les patients d'origine asiatique lorsque la CBZ est envisagée. Idéalement, il serait préférable d'obtenir le résultat du test avant de débiter la CBZ. Or, le test de dépistage de l'allèle HLA-B*1502 est actuellement peu accessible et des délais sont à prévoir pour l'obtention du résultat. Ainsi, il serait souhaitable que le test de dépistage de l'allèle HLA-B*1502 soit plus facilement accessible et que les résultats puissent être obtenus plus rapidement. Dans le cas présenté, la patiente aurait certainement bénéficié du test de dépistage avant l'administration de la CBZ. ■

De l'Université de Montréal, Montréal, Québec. Courriel: josiane.begin@umontreal.ca.

Références

1. Santé Canada. Nouveaux renseignements sur l'innocuité de l'antiépileptique Tegretol. Dans: *Médicaments et produits de santé*. Novartis Pharma Canada Inc.; 2008.
2. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: dangerous or even fatal skin reactions—carbamazepine 2007. Texte publié sur le site: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketdrugsafetyinformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm (consulté le 6 juillet 2013).
3. Sylvia LM. Drug allergy, pseudoallergy and cutaneous diseases: prevention, detection and management. Dans: Tisdale JE, Miller DA, rédacteurs. *Drug-induced diseases*. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2010.

4. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
5. Naranjo C, Busto U, Sellu E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
6. Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-8.
7. Lochareonkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. Pharmacogenetic screening of carbamazepine-induced severe cutaneous allergic reactions. *J Clin Neurosci* 2011;18:1289-94.
8. Habif TP. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum of disease. Dans: *Clinical dermatology*. London (UK): Elsevier; 2010.

9. Hung S-I, Chung W-H, Jee S-H, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
10. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
11. Tortora GJ, Grabowski S. *Principes d'anatomie et de physiologie*. Saint Laurent (QC): Éditions du renouveau pédagogique; 2001.
12. Santé et services sociaux du Québec. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH 2010. Texte publié sur le site: <http://intranetreseau.rtss.qc.ca> (consulté le 4 août 2012).
13. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428(6982):486.
14. Man CBL, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007;48:1015-8.
15. Statistique Canada. Groupes de minorités visibles. 2006. Texte publié sur le site: www12.statcan.ca/census-recensement/2006/dp-pd/hlt/97-562/pages/page.cfm?Lang=F&Geo=PR&Code=01&Table=1&Data=Count&StartRec=1&Sort=2&Display=Page#Notes (consulté le 2 août 2012).
16. Kim SH, Lee KW, Song WJ, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res* 2011;97:190-7.
17. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome . . . : ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265-8.
18. Lee MTM, Hung SI, Wei CY, Chen YT. Pharmacogenetics of toxic epidermal necrolysis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2153-62.
19. Lochareonkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. HLA-B* 1502 screening: time to clinical practice. *Epilepsia* 2010;51:936-8.
20. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010;51:926-30.
21. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, et al. HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Pract* 2012;12:202-8.
22. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
23. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9:1543-6.
24. Wei CY, Ko TM, Shen CY, Chen YT. A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012;27:132-41.
25. Hamel C. Une nécrolyse épidermique toxique associée à la télithromycine. *Québec Pharmacie* 2007;54(1):4.
26. He N, Min FL, Shi YW, et al. Cutaneous reactions induced by oxcarbazepine in southern Han Chinese: incidence, features, risk factors and relation to HLA-B alleles. *Seizure* 2012;21:614-8.
27. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, et al. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2012;344:e281.