

# Une Approche Mathématique aux Questions Ethiques en Médecine

F. Thomas Bruss

Université Libre de Bruxelles,

Faculté des Sciences, Dépt. de Mathématique

## English summary

In this article we study questions which arise in connection with *expanded access* medical treatments, also called *compassionate use* treatments.

Patients who are seriously ill sometimes ask doctors, often in an act of last hope, to treat them with a special unapproved medication, about which not much is known, or else previously known medication, however in a unapproved high dosage. In most countries specific legal constraints apply for such requests, and, in any case, a written declaration of patients is required, sometimes even with the additional requirement of being certified by a third party.

If the physician agrees, then, legal aspects left aside, more difficult ethical questions will show up quickly. How long should the treatment with possible heavy side effects be continued? Moreover, in a sequence of patients awaiting the treatment should the doctor decide to give no further treatments if no success has been observed so far among the patients?

Patients typically rely on the doctor. The conscientious doctor (he, say) would not continue the treatment unless he would believe that the expected benefit would outweigh negative side effects or expected loss of quality of life of the patient. Since he typically does not know enough about the efficiency of the drug, he must learn from observations of treated patients controlled with untreated patients, and this, if possible, from sequential

observation. However, what objective function should be optimized, and when should treatments continue? These questions, already shortly addressed in [] can be answered under certain conditions by the so-called odds-algorithm, and in many ways the answer seem convincing. However, neither the model nor the methodology based on the odds-algorithm has left any trace in the medical community, not even on the level of discussion. The goal of the present article is to draw interest of the medical community to this method which, unlike in medicine, has been successfully applied attention in other fields of application.

**Keywords:** probabilistic modeling, odds-algorithm, 1/e-law of best choice, expanded access, compassionate use, unknown success probabilities, sequential estimation.

## 1. Introduction

Il n'est pas évident que les mathématiques puissent jouer un rôle important dans des questions d'éthique en médecine. Cependant, il y a des situations, où la recherche de directives éthiques de traitements médicaux devrait, selon l'avis de l'auteur, se baser, en priorité sur une approche mathématique. Une telle situation est bien exemplifiée et résumée par la terminologie anglaise d'une situation envisageant *compassionate use treatments* ou encore *expanded access*.

Le premier but de cet article est de décrire ces incidences et d'attirer l'attention sur le fait qu'il y a une méthode pour trouver la solution. Cette méthode offre plusieurs versions. Nous nous limitons ici à ne présenter que les idées derrière ces versions sans aller dans les détails mathématiques, que le lecteur intéressé trouvera dans les références. Son deuxième objectif est d'adapter le modèle de base maintenant plus aux situations, dans lesquelles les médecins se trouvent typiquement quand ils sont confrontés à de tels problèmes de décisions.

## 2. Le problème du médecin

Les patients souffrant de maladies particulièrement graves sont souvent prêts, pour un espoir d'amélioration incertaine, à accepter des traitements dont les risques sont considérables, et les effets secondaires souvent très lourds. Les médecins sont alors confrontés à un choix difficile : traiter, oui ou non ? Est-ce que la probabilité d'un succès (amélioration de l'état de santé du patient) du prochain patient vaut le risque d'une souffrance peut-être inutile? Du point de vue éthique, cette dernière question est souvent vue comme étant la plus importante.

Malheureusement la situation est telle que le médecin ne sait au début que très peu des risques relatifs. C'est pourquoi il envisage de traiter un petit nombre de patients successivement, afin que chacun d'entre eux puisse profiter de l'information obtenue par les résultats des thérapies appliquées précédemment. En particulier, le médecin peut interrompre le traitement ou ne plus le prescrire aux suivants.

La question cruciale est alors de savoir, à quelles directives un médecin pourrait-il se conformer, et comment pourrait-il justifier ces directives vis à vis de ses patients?

## **2.1 Trouver des directives**

Imaginons, à titre d'exemple, qu'il y ait dix patients en attente. Si le médecin les traitait tous successivement, il verrait à la fin une suite de dix + ou - où

« + » indique un succès (guérison ou une nette amélioration)

« - » indique un échec (pas d'amélioration ou une détérioration).

Dès que l'expérience aura commencé, la question va se poser presque automatiquement. Que faut-il faire ?

Du prophète au raisonnement probabiliste:

Voici un raisonnement simple d'un pas au suivant:

## 2.1. (i) Le prophète

Supposons pour un moment que le médecin était un prophète, sachant qu'il y aura, par exemple, exactement deux succès dans la suite des dix. S'il savait de plus qui sont les deux patients, il ne traiterait que ces deux, car, trivialement par définition, pour les autres patients le traitement ne serait qu'un échec, et ainsi à éviter. Il traiterait ces deux patients dès leur demande, les huit autres en seraient informés et resteraient sans traitement. Jusqu'ici il n'y a pas de problème de décision comme tel.

## 2.1(ii) Le demi-prophète

Affaiblissons l'hypothèse d'un médecin prophète et supposons maintenant qu'il soit un «demi- prophète » au sens qu'il ne sait qu'il y aura deux succès dans la suite sans savoir les noms des patients heureux ni leur position chronologique dans la file d'attente. Alors le demi-prophète pourra en informer les patients et traiter les patients qui voudraient toujours participer avec cette information. Supposons qu'après cette information neuf des dix patients restent fidèles à leurs décisions de participer.

Le demi-prophète commence à traiter les neuf patients, l'un(e) après l'autre, chaque fois que le résultat précédent est connu. Si la suite des observations commence par exemple par

-, +, -, -, +, ?, ?, ?, ?

alors le médecin consciencieux arrêterait la suite des traitements au 5<sup>ème</sup> patient, sachant que les signes „?“ suivants seront des échecs et évitant ainsi des souffrances inutiles aux quatre derniers malades. De même, le médecin saurait toujours ce qu'il faut faire, quelque soit le nombre de <<+>> qu'il prévoit par son don demi-prophétique.

En effet, remarquons que le dernier + dans une telle suite imaginée joue un rôle distingué : ce dernier + indique la *première* position qui complète la réalisation de *tous* les succès. Si le médecin savait que ce 5<sup>me</sup> + serait à la fois le dernier +, c'est à dire s'il était un demi-

prophète au sens défini avant, ce serait alors le dernier traitement justifié. Evidemment, si le dernier + avait paru plutôt, le médecin aurait pu épargner encore le traitement inutile à plus de patients, mais le demi-prophète ne pouvait pas savoir.

### 3. Médecin et modélisation stochastique

En réalité, un médecin n'est, hélas, ni prophète ni demi-prophète. Cependant, le médecin, aussi bien que le mathématicien, comprendra la logique et la directive éthique qui s'ensuivent. Pour autant que les patients restent dans la file, le médecin devrait maximiser la *probabilité* de reconnaître le dernier + en basant sa décision chaque fois sur les observations précédentes. Si la logique de 2.1 (i) et 2.1 (ii) le convainc, il n'y a pas une alternative à un raisonnement probabiliste.

#### 3.1 Probabilités de succès connues

Commençons par le cas le plus simple en supposant que les probabilités de succès pour chaque patient sont connues au médecin

La stratégie optimale peut alors être calculée facilement par un algorithme connu sous le nom *odds-algorithm* ([2]). (En France et en Allemagne on entend aussi le nom de algorithme de Bruss, Bruss Algorithmus ou encore Odds-Strategie.) Cet algorithme s'applique d'ailleurs à beaucoup d'autres problèmes en d'autres domaines, où l'hypothèse de connaître les probabilités de succès est typiquement beaucoup plus réaliste.

Mentionnons encore que l'algorithme est très facile à calculer et ne demande que les quatre opérations arithmétiques élémentaires; addition, soustraction, multiplication et division. Aussi, il donne la stratégie *optimale*, c'est à dire la règle optimale pour décider de s'arrêter ou continuer et, au même temps, la probabilité de succès y associée. L'algorithme est même optimal lui-même dans le sens qu'aucun autre algorithme ne pourrait être plus rapide.

Si nous parlons d'un succès complet si le médecin arrête la suite des traitements en effet avec le tout dernier succès, alors la probabilité d'un succès complet est toujours au moins  $1/e = 36,71828 \dots$  pourcents, même si le nombre de patients tendrait vers l'infini ([2]). Dans la pratique médicale le nombre de patients n'est (heureusement) pas très grand, et ainsi la probabilité d'un succès complet pour une suite de traitements est plutôt dans l'ordre de 40 à 45 pourcents.

### 3.2 Probabilités de succès inconnues

Cependant, si les probabilités de succès sont a priori inconnues, comme c'est typiquement le cas dans l'exemple des traitements *compassionate use*, le problème mathématique est plus difficile. Contrairement à ce qu'on pourrait espérer, il n'est pas clair si'il suffit d'utiliser des estimateurs « optimaux » des probabilités de succès et de les insérer dans l'algorithme des odds pour garantir l'obtention d'une stratégie optimale.

En vue de cet objectif, Bruss (2005) et, d'une façon plus élaborée, Bruss et Louchard (2009) ont développé des nouvelles versions de l'algorithme des odds, qui, aux cas de probabilités de succès inconnues, s'adaptent par un apprentissage séquentiel. Cette nouvelle version « autodidacte » est un pas dans la bonne direction. Elle donne non seulement des bons résultats en général, mais on sait qu'elle résulte en une stratégie *quasi-optimale* si le nombre de patients devient grand. Autrement dit, il a été démontré qu'elle est asymptotiquement optimale.

Et si la probabilité de succès est supposée de ne dépendre que du médicament (à dosage constant) on se trouve dans le cas d'un problème d'estimation séquentielle d'un paramètre homogène.

Bien sûr il est sage d'y ajouter, avec l'accord des patients, un seuil de sécurité : Par exemple, médecin et patients se mettent d'accord pour que si aucun succès ne se réalisait jusqu'au  $n^{\text{ième}}$  patient, la suite des traitements sera arrêtée.

### **3.3 Modélisation inhomogène**

La probabilité du succès d'un traitement peut fort varier d'un patient à l'autre, en particulier en fonction de son état général de santé. Si elle est connue, ou si le médecin en a une bonne estimation, ce problème est résolu. =

### **4. Autres directions de la recherche**

La situation comme décrite ci-haut est peut-être la plus classique, mais dans la pratique elle peut varier. Par exemple, la classification « + » ou « - » de l'un ou l'autre patient se fait attendre et ainsi l'ordre la file des patients doit être permuté. Parfois l'indépendance des observations n'est pas garantie. Si par exemple deux patients ont suivi un même autre traitement avant (tous les deux sans succès) on doit s'attendre à des résultats corrélés.

Ferguson (2008) a créé une version de l'algorithme des odds pour des cas où les observations ne sont pas indépendantes. Il y a aussi d'autres nouveaux développements de l'algorithme, qui pourraient être, pour certaines situations au moins, plus adéquates. Pour une excellente revue des versions existantes et leur champ d'applications voir l'article de Dendievel (2013)

### **6. Conclusion**

Il y a de médecins qui sont régulièrement confrontés à des problèmes de décision assez similaires à celle décrite dans l'introduction. En même temps, il sont souvent peu conscients du fait qu'il existe des algorithmes de décision, qui peuvent vraiment fournir une aide à la décision. L'algorithme des odds est un tel algorithme. Pour certains cas, il est bien adapté au problème et très efficace. Cependant, il reste de travail important à faire. Si les odds sont, à priori, inconnus, c'est l'optimalité globale pour tout nombre de patients qui reste le

« challenge ». Tout effort doit se concentrer sur ceci, car tout patient est un individu précieux et non un élément dans un grand ensemble de patients. Le problème est, du point de vue mathématique, un problème fort exigeant, mais son objectif est important du point de vue éthique.

NB:

This is an earlier French version (with English summary) of an article which appeared in the *Mathematical Scientist* in 2018. See reference [7] below.

### **Références:**

[1] F. Thomas Bruss, “Sum the Odds to one and stop”. *Annals of Probability*, 28 (3), pp 1384-1391, (2000).

[2] F. Thomas Bruss, “Le bon choix raisonné » *Pour la Science* (Scientific American, édition française), Sept. 2005, Editorial + pp 56-61, (2005).

[3] F. Thomas Bruss et Guy Louchard , “The odds-algorithm based on sequential updating and its performance”, *Advances in Applied Probability* Vol. Bruss41, pp 131-153, (2009).

[4] F. Thomas Bruss et Marc Yor, “Stochastic processes with proportional increments and the last arrival problem”, *Stochastic Processes and Their Applications*, Vol. 122, pp 3239-3261, (2012).

[5] Rémi Dendievel, “New developments of the odds-algorithm of optimal stopping”, *The Mathematical Scientist*, Vol. 38, (2), pp.111-123, (2013) .

[6] Thomas S. Ferguson, "The Sum-the-Odds Theorem with Application to a Stopping Game of Sakaguchi", *Mathematica*

Applicanda, Special Volume in honor of F. Thomas Bruss, Vol. 44 (1), pp 45-61,(2016)

[7] F. Thomas Bruss, “A Mathematical Approach to Comply with Ethical Constraints in Compassionate Use Treatments”, The Mathematical Scientist, Vol. 43 (1), pp 10-22, (2018).

AUTHOR’S ADDRESS:

F. THOMAS BRUSS  
UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES,  
DÉPT. DE MATHÉMATIQUE, CP 210,  
FACULTÉ DES SCIENCES,  
B-1050 BRUSSELS, BELGIUM.

[TBRUSS@ULB.AC.BE](mailto:TBRUSS@ULB.AC.BE)

PHONE ++32-2-650 5893.