



HAL
open science

Problématiques d'optimisation dans la production de chimiothérapies

Jean-Charles Billaut, André Virginie, Yannick Kergosien, Jean-Francois Tournamille

► To cite this version:

Jean-Charles Billaut, André Virginie, Yannick Kergosien, Jean-Francois Tournamille. Problématiques d'optimisation dans la production de chimiothérapies. Organisation de l'efficience des soins : l'ingénierie au service de la santé, pp.97-123, 2019. hal-02404149

HAL Id: hal-02404149

<https://hal.science/hal-02404149>

Submitted on 9 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Problématiques d'optimisation dans la production de chimiothérapies

Jean-Charles Billaut

jean-charles.billaut@univ-tours.fr

Université de Tours, LIFAT (EA 6300), ROOT (ERL CNRS 6305),
64 avenue Jean Portalis, 37200 Tours, France.

Virginie André

Université de Tours, GICC (UMR CNRS 7292), CHRU de Tours, Service d'immunologie, 37032 Tours, France.

Yannick Kergosien

yannick.kergosien@univ-tours.fr

Université de Tours, LIFAT (EA 6300), ROOT (ERL CNRS 6305),
64 avenue Jean Portalis, 37200 Tours, France.

Jean-François Tournamille

Université de Tours, GICC (UMR CNRS 7292), CHRU de Tours, Service d'immunologie, 37032 Tours, France.

1. Présentation du contexte

La chimiothérapie anticancéreuse est un ensemble de substances qui sont susceptibles de tuer des cellules cancéreuses actives. Notamment, ces substances empêchent ces cellules de se reproduire, voire les tuent. La production de chimiothérapies anticancéreuses est un processus qui nécessite la manipulation de produits toxiques, il s'agit donc d'un processus complexe et de plus en plus coûteux [22].

Quoiqu'il en soit, l'efficacité de la chimiothérapie anticancéreuse est désormais établie sans controverse. Elle permet d'obtenir des résultats spectaculaires dans certaines pathologies. Les produits actifs des traitements de chimiothérapie sont des médicaments dits cytotoxiques (toxiques pour la cellule). Ces produits toxiques ont des effets secondaires pour le patient et ils présentent également des risques pour les personnes qui les manipulent. Ces risques, liés à la réalisation des préparations et à leur manipulation, sont importants. D'autre part, il y a de nombreuses contraintes de production à respecter : chaque préparation a une posologie adaptée à chaque patient; la préparation doit être prête à temps pour être administrée au patient; la stérilité de la préparation doit être garantie tout en protégeant le personnel qui réalise la préparation.

Le Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours occupe une place privilégiée au sein de la région Centre-Val de Loire. Au sein de l'hôpital Bretonneau, où se trouve le Centre Henry S. Kaplan spécialisé dans l'oncologie, tous les types de cancer sont traités. Ce centre dispose d'une unité pharmaceutique appelée UBCO (Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique) certifiée ISO 9001, qui produit chaque année en moyenne 25000 préparations pour des spécialités d'onco-hématologie [16, 29].

Afin d'améliorer le processus de production de chimiothérapies et la qualité des soins apportés aux patients, plusieurs problématiques d'optimisation ont été identifiées. Trois problématiques sont présentées dans ce chapitre [7] : la problématique de l'optimisation de la production des préparations, la problématique de l'optimisation de la prise en compte des reliquats et enfin la problématique de l'optimisation de la distribution. Pour chacune d'entre elles, nous présentons un exemple, une modélisation mathématique d'un cas particulier et une discussion sur le cas général.

2. Problématique de la planification de la production

Nous commençons par décrire l'environnement de production d'une unité comme l'UBCO.

Une unité de préparation de chimiothérapies anticancéreuses est une zone à atmosphère contrôlée. Chaque dispositif de préparation présent au sein de l'unité est un système clos totalement confiné appelé isolateur. Plusieurs types d'isolateurs peuvent exister, un isolateur de l'UBCO est représenté Fig. 1. Ce dispositif se compose d'une première partie, appelée le stérilisateur, pouvant contenir jusqu'à douze paniers posés sur un rail central. Chaque panier correspond à une préparation à réaliser, destinée à un patient. On appelle « *batch* » l'ensemble des paniers placés en même temps dans le stérilisateur. Celui-ci communique ensuite avec la chambre d'isolement

térule, où deux préparateurs peuvent travailler face à face en même temps (sur certains dispositifs ils sont côte à côte, sur d'autres on peut disposer de plus de deux préparateurs). Les préparations réalisées sont évacuées par un sas et les déchets sont évacués dans des récipients prévus à cet effet, placés sous la chambre d'isolement (ils sont destinés à être incinérés).



Figure 1. Isolateur (à gauche) et partie stérilisateur avec les paniers (à droite)

Les préparations sont réalisées conformément aux prescriptions des médecins oncologues.

Les différentes phases de la production sont les suivantes :

- **la validation pharmaceutique** : après avoir examiné le patient et évalué son aptitude à recevoir le traitement, le médecin oncologue valide la prescription par voie électronique et l'envoie à l'UBCO. Les informations envoyées précisent le type de médicament (la chimiothérapie) qui sera administrée au patient, le dosage précis et le jour et l'heure de l'administration (un traitement se fait éventuellement sur plusieurs jours). Une fois la prescription validée, l'UBCO dispose d'un délai compris entre 1h00 et 1h30 pour réaliser la préparation et l'acheminer jusqu'au patient. Au début de la journée, l'UBCO connaît la plupart des préparations de chimiothérapie à produire.
- **la préparation du plateau** : tous les éléments nécessaires à la réalisation d'une préparation sont regroupés dans un panier, stocké temporairement avant d'entrer dans l'isolateur.
- **la production de la préparation** se fait en deux étapes :
 - la stérilisation est la première étape du processus de fabrication. Cette étape peut être parfois légèrement anticipée avant la validation par le médecin pour gagner du temps. Un certain nombre de préparations sont placées dans la partie "stérilisateur" de l'isolateur. La durée de stérilisation ne dépend pas du nombre de préparations qui composent le batch et elle est identique pour toutes les préparations.
 - la production est la deuxième étape du processus de fabrication. Un pharmacien préparateur réalise la préparation de chimiothérapie avec les éléments présents dans le panier. Sous forme de poche, la préparation réalisée est alors sortie de l'isolateur.
- **le contrôle du produit fini** : le contenu de la poche (un échantillon souvent réalisé à part) passe dans une étape de contrôle, qui se fait par un système de pesée ou un analyseur de contrôle.
- **la distribution** : enfin, la préparation doit être acheminée au patient. Si nécessaire, la préparation est stockée de façon temporaire dans un conteneur adapté aux conditions de température et de luminosité.

Cette chaîne de production est couverte par des contrôles supplémentaires, arrivant à des étapes différentes.

Toutes ces activités ont été informatisées et deux logiciels ont été mis en place à l'UBCO, pour effectuer une traçabilité complète de la fabrication (de la prescription à l'administration au patient) et pour réaliser une planification des activités à la journée [19]. En tout, dix étapes sont tracées pour chaque préparation de chimiothérapie. Il s'agit principalement des étapes liées à la préparation et au contrôle du plateau (poches, produit cytotoxique, etc.), à la stérilisation des éléments (numéro d'équipement ou isolateur et cycle de charge), à la réalisation de la préparation (dosages en environnement contrôlé) et aux différents contrôles (visuel, pesée ou analytique).

2.1. Modélisation du problème de planification

Il est possible de proposer un modèle complet du système de production des préparations de chimiothérapie [6]. Un tel modèle permet d'étudier le comportement du système en cas d'augmentation de la charge de travail ou bien en cas d'aléa.

Toutefois, un modèle complet n'est pas indispensable si l'objectif est de proposer un outil pour guider quotidiennement la production du service. Afin de proposer un outil interactif d'aide à la décision, un modèle "réduit" du système de production est suffisant [23, 24] dans la mesure où certaines décisions ne sont pas prises par le système, mais laissées délibérément à un décideur.

2.1.1. Modèle complet

On adopte dans cette partie un vocabulaire plus générique, qui s'écarte du domaine d'application et qui s'approche des problématiques d'ordonnancement (domaine de la Recherche Opérationnelle). Notamment, on appelle "travail" la réalisation d'une préparation; "date de livraison souhaitée" la date à laquelle la préparation doit être parvenue au patient; "machine" une des deux lignes de production associées à un isolateur (donc un pharmacien préparateur).

Le problème consiste à ordonnancer un ensemble J de n travaux. A chaque travail J_j sont associées une durée d'exécution notée p_j (qui varie selon les préparations) ainsi qu'une date de livraison souhaitée (ou date due) notée d_j . On associe également à chaque travail J_j une date de début au plus tôt notée r_j qui correspond à la date approximative à laquelle est attendue la validation de la prescription du médecin (dans le schéma suivant Fig. 2, la date de fin de la visite du médecin correspond à cette date r_j). La durée de stérilisation est la même pour tous les travaux et la durée de contrôle également.

Un isolateur, c'est-à-dire un stérilisateur et les deux opérateurs qui lui sont associés, peut être considéré comme un petit atelier de production à deux étages avec une machine de type « max-batch » à capacité finie au premier étage et deux machines parallèles au deuxième étage. Il y a donc autant de petits ateliers de ce type que d'isolateurs. Tous les travaux ont la même gamme de production, qui consiste à passer par un atelier de ce type, puis à terminer par une machine unique, commune, qui est celle qui réalise le contrôle. Un diagramme de Gantt représentant le cheminement de quelques travaux est représenté Fig. 2.

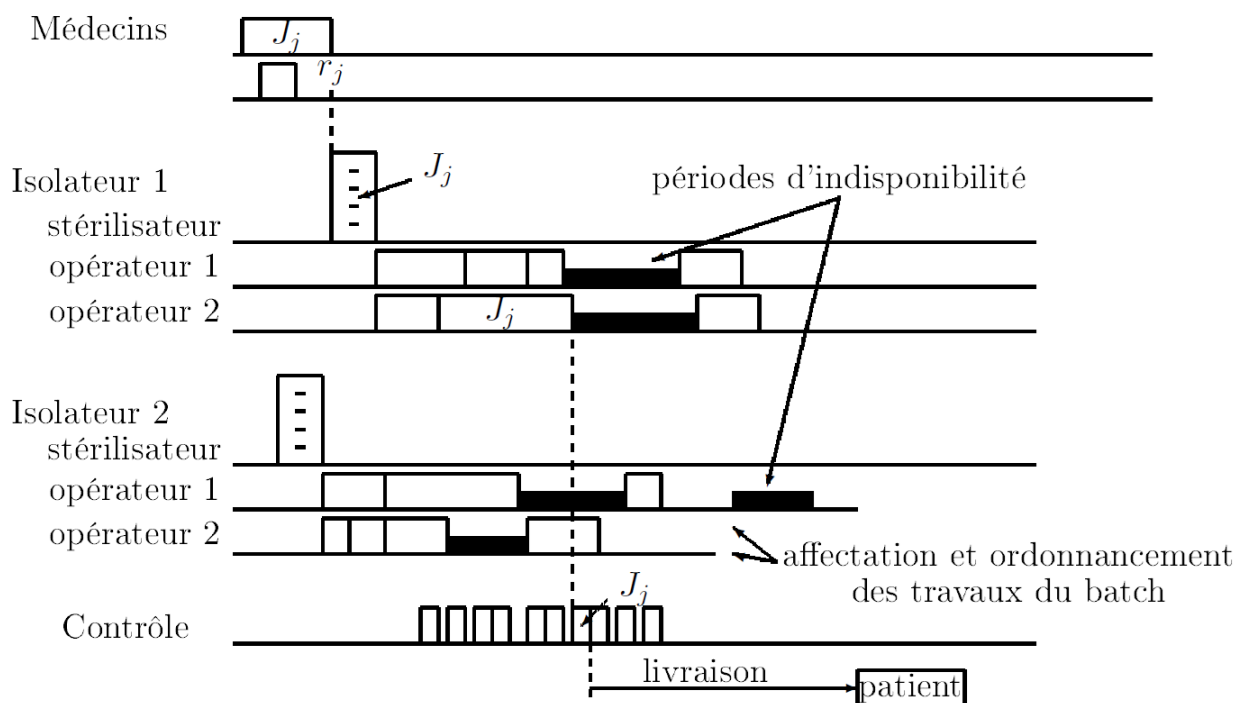


Figure 2. Modèle global de l'atelier de production de préparations

Le problème consiste à déterminer pour chaque travail sur quel isolateur il est affecté et à quelle date démarre la stérilisation (même date pour tous les travaux du batch); sur quelle machine de l'isolateur il est ensuite affecté et à quelle date il est réalisé; et enfin à quelle date a lieu le contrôle sur la dernière machine.

Sur un horizon d'une journée, l'UBCO réalise environ 150 préparations. Compte tenu de la complexité de ce type d'atelier de production, l'utilisation d'une méthode exacte (optimale) pour résoudre la planification complète sur une journée ne peut pas se faire dans des délais raisonnables. Pour résoudre ce problème, il faut donc avoir recours à des méthodes plus rapides, dites "approchées" car elles ne garantissent pas de trouver la solution optimale (méthode Tabou, algorithme génétique, etc.).

2.1.2. Modèle réduit utilisé

Afin de proposer une méthode d'aide à la décision interactive, le problème de planification a été décomposé en trois phases, conduisant naturellement à une simplification du modèle d'atelier :

1. à chaque instant de décision (toutes les deux minutes environ, des requêtes sont effectuées pour connaître les nouvelles prescriptions validées), proposer une affectation à un isolateur de chaque préparation à réaliser,
2. le décideur valide certaines affectations proposées et constitue ses propres batchs pour lancer une stérilisation,
3. lorsque les batchs à stériliser sont validés par le décideur, proposer alors une affectation et un ordonnancement des préparations pour chaque pharmacien préparateur.

Affectation aux isolateurs. A un instant donné, on note J_1 l'ensemble des travaux à réaliser, déjà affectés à un isolateur. On note J_2 l'ensemble des nouveaux travaux envoyés dans le service et non affectés à un isolateur. A chaque machine sont associées des périodes d'indisponibilité (permettant de tenir compte des heures d'arrivées du personnel et des périodes de pause). Notons que deux machines sont associées à un même isolateur.

La procédure consiste à trier les travaux de $J_1 \cup J_2$ dans l'ordre des dates de livraison souhaitées croissantes. Ensuite, les travaux sont pris dans cet ordre et affectés à l'isolateur qui contient la machine qui permet de terminer le travail le plus tôt. Toutefois, les travaux de J_1 restent affectés au même isolateur.

Ces affectations sont proposées aux décideurs sous forme d'une liste (voir Fig. 3). Parmi tous les travaux affectés à un isolateur, un décideur sélectionne les travaux qu'il veut produire et lance ensuite le calcul qui va les insérer dans le planning.

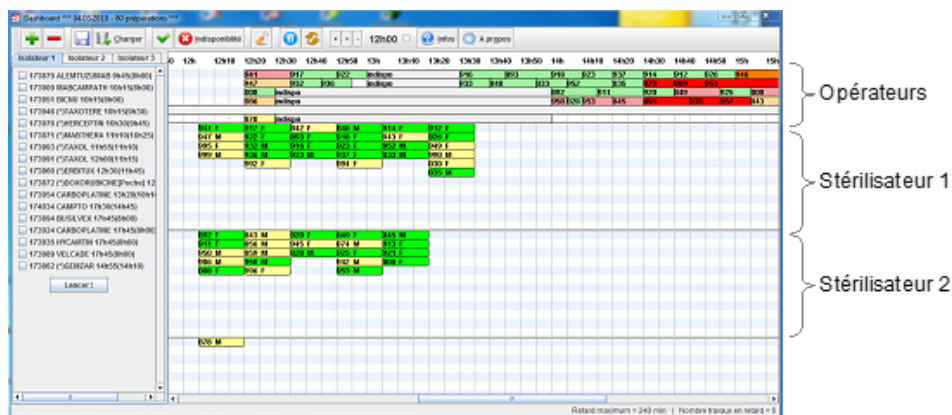


Figure 3. Copie d'écran sur laquelle figure - sur la gauche - la liste des travaux affectés à l'isolateur 1

Notons que les paniers correspondant aux travaux non sélectionnés sont stockés dans une zone temporaire, en attente de passer dans l'isolateur (voir Fig. 4).



Figure 4. Zone de stockage des paniers prêts à être stérilisés

Ordonnancement et affectation des tâches. L'affectation et l'ordonnancement au sein d'un isolateur sont modélisés par le programme linéaire suivant utilisant des variables indicées sur le temps [10]. On note n le nombre de travaux du batch à ordonnancer. On note $x_{j,t}$ une variable binaire qui vaut 1 si le travail J_j est en cours d'exécution à la date t , et 0 sinon ($1 \leq j \leq n$ et $0 \leq t \leq H$) avec H la durée d'une journée de travail discrétisée par pas de 5 minutes (une amplitude de 10 heures de travail conduit à une valeur de H égale à 120).

La fonction objectif considérée vise à réduire l'attente des patients. Si on note T_j le retard de livraison de la préparation J_j , il s'agit de la fonction retard maximum notée $T_{max} \geq 0$, définie par $T_{max} \geq \max_{1 \leq j \leq n} T_j$, qui doit être minimisée.

Les contraintes sont les suivantes.

Chaque travail doit être entièrement exécuté, soit $\forall j, j \in \{1, \dots, n\}$:

$$\sum_{t=r_j}^H x_{j,t} = p_j \quad (1)$$

A chaque instant, il ne peut pas y avoir plus de m_t travaux en cours d'exécution, soit $\forall t, t \in \{0, \dots, H\}$:

$$\sum_{j=1}^n x_{j,t} \leq m_t \quad (2)$$

avec m_t le nombre de machines disponibles à l'instant t (cela permet de tenir compte des indisponibilités des préparateurs, connues à l'avance).

Enfin, un travail ne peut pas être préempté, il doit être réalisé en une seule fois. On a $\forall j, j \in \{1, \dots, n\}$ et $\forall t, t \in \{0, \dots, H\}$:

$$p_j(x_{j,t} - x_{j,t+1}) + \sum_{t'=t+2}^H x_{j,t'} \leq p_j \quad (3)$$

Cette contrainte traduit le fait que dès que $(x_{j,t} - x_{j,t+1})$ vaut 1, autrement dit dès que le travail J_j s'interrompt, il ne peut plus y avoir exécution du travail à toute date $t' \geq t + 2$ (les p_j se simplifient de chaque côté). Autrement dit, le travail ne s'interrompt qu'une seule fois, ce qui interdit bien la préemption.

La fonction objectif prend sa valeur grâce aux contraintes suivantes. $\forall j, j \in \{1, \dots, n\}$ et $\forall t, t \in \{0, \dots, H\}$:

$$T_{max} \geq t \times x_{j,t} - d_j \quad (4)$$

dans la mesure où la date de fin de J_j est la plus grande valeur de $t \times x_{j,t}$, son retard est la plus grande valeur de $t \times x_{j,t} - d_j$.

Le modèle s'écrit :

$$\begin{aligned} & \text{MIN } T_{max} \\ & \text{s.c. (1), (2), (3), (4)} \\ & T_{max} \geq 0 \end{aligned}$$

$$x_{j,t} \in \{0,1\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}, \forall t \in \{0, \dots, H\}$$

Ce modèle comporte nH variables binaires et $O(nH)$ contraintes. Avec une valeur de n relativement petite ($n \leq 12$) et $T = 120$, cela fait au maximum 1440 variables.

Une fois ce programme linéaire résolu à l'aide d'un solveur (GLPK, Gurobi, ...), l'affectation des travaux aux machines doit être construite (on sait qu'elle existe, les contraintes le garantissent, mais le modèle ne fournit pas les affectations). En considérant chaque travail comme un intervalle de temps fixe, la définition d'une affectation des travaux aux machines peut se résoudre par un problème de bi-coloration dans un graphe d'intervalles, ce qui peut se résoudre en temps polynomial [21].

2.2. Mise en œuvre et retombées

La solution ainsi calculée peut très facilement être mise en œuvre. L'affectation à la machine indique au moment de l'entrée dans le stérilisateur de quel côté du rail il faut mettre le panier correspondant au travail et les séquences sur chaque machine indiquent dans quel ordre doivent être disposés les paniers.

La solution informatique a été mise en œuvre à travers le logiciel PLANIF, qui a permis à l'UBCO de passer d'un mode de gestion manuelle des lancements en stérilisation à un lancement guidé par l'outil, avec un bon niveau de lisibilité sur la charge de travail de la journée [29].

L'outil PLANIF permet de lisser dans le temps la production des travaux en fonction des besoins, ce qui a eu pour effet de diminuer l'attente de façon significative pour tous les services, avec des planifications de stérilisation différentes de celles utilisées sans l'application. D'un point de vue interne au fonctionnement de l'UBCO, la planification a permis d'éviter le remplissage des isolateurs par des préparations non urgentes, d'avoir une marge de sécurité en cas d'urgence de traitement et de trouver un gain de place non négligeable au niveau de la surface de travail. La moyenne des charges du stérilisateur se situe à environ 7 paniers à la fois [2,30].

3. Problématique liée à la prise en compte des reliquats

Nous étudions dans ce paragraphe le circuit emprunté par les produits cytotoxiques nécessaires à la réalisation d'une chimiothérapie.

3.1. Présentation de la problématique

Les flacons de produits actifs cytotoxiques, appelés ici matières premières, sont stockés dans des réfrigérateurs prévus à cet effet. Tant qu'ils ne sont pas ouverts ni reconstitués, ils sont considérés impérissables et en quantités infinies. On suppose qu'un système de gestion de stock est mis en place, de sorte à prévenir toute pénurie.

Une fois qu'un flacon est sorti du réfrigérateur, il est placé dans un panier pour la réalisation d'une préparation. Dans l'isolateur, le flacon est ouvert par le pharmacien préparateur et il est éventuellement partagé par toutes les préparations qui le nécessitent. Autrement dit, un même flacon peut servir dans plusieurs préparations, si celles-ci sont stérilisées en même temps.

Une fois le flacon ouvert, le produit est activé et celui-ci acquiert une date de péremption, qui dépend de la nature du contenu. Le produit restant dans le flacon après le prélèvement de la quantité nécessaire à la préparation est appelé un reliquat.

Une fois le batch terminé, s'il reste encore de la matière dans le flacon, celui-ci est remis dans le réfrigérateur jusqu'à sa prochaine utilisation ou jusqu'à son élimination pour cause de dépassement de la date de péremption.

Les matières premières utilisées pour les traitements contre le cancer ont plusieurs particularités :

- elles sont **très chères**. Le prix des médicaments anti-cancer sont qualifiés d'« exorbitants » et même d'« injustes » [17]. Par exemple, le Keytruda, utilisé pour certains cancers du poumon et connu pour avoir fait disparaître la tumeur de Jimmy Carter, âgé de 91 ans, a un tarif aux Etats-Unis de 100000 euros par an [14] (environ 9000 dollars US les quatre flacons de 50 mg). Dans [22], il est précisé que « *des médecins américains spécialistes du cancer ont exprimé leurs inquiétudes devant les prix de ces innovations, s'émouvant de les voir passer de 10~000 à plus de 120~000 dollars par patient et par an en une quinzaine d'années* ». Ces coûts sont trop élevés pour la Sécurité Sociale [25].

- elles sont **instables**. Un produit cytotoxique une fois reconstitué a une durée de vie très limitée. De la même façon qu'un antibiotique, une fois reconstituées, elles doivent être conservées dans des conditions optimales (réfrigérateur) et consommées relativement rapidement, avant de perdre leurs propriétés. Les données sur la stabilité physico-chimique des médicaments anti-cancéreux injectables ne sont pas facilement accessibles. Des études ont été menées sur cette stabilité [26] afin d'éviter leur gaspillage. D'autre part, la préparation une fois réalisée doit être administrée au patient avant qu'un certain délai ne se soit écoulé. On a donc à la fois un délai de péremption du reliquat contenu dans le flacon et un délai de péremption de la préparation une fois réalisée. Par exemple, l'Eloxatine (utilisé contre le cancer du côlon) conserve ses propriétés physico-chimiques pendant 24 heures après reconstitution et la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. L'Oxaliplatine (utilisé contre le cancer du gros intestin) conserve ses propriétés physico-chimiques pendant 48 heures après reconstitution et la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. La Dacarbazine (utilisée pour le traitement de mélanome malin métastatique) a une stabilité d'une heure après reconstitution et la stabilité de la solution pour perfusion diluée est de 30 minutes.

Notons toutefois que les notices des médicaments indiquent qu'ils ne contiennent pas de conservateurs et que, par conséquent, ils ne sont pas destinés à un usage multiple. En d'autres termes, les recommandations sont de jeter tout flacon non entièrement utilisé, donc de ne pas avoir de reliquat. Dans l'étude de [Respaud](#) [26], il est indiqué qu'une gestion fine des reliquats a permis une économie d'environ 10% du budget annuel des anticancéreux injectables, ce qui représente pour un an la somme d'environ 750000 euros.

Nous nous plaçons dans ce contexte et proposons d'optimiser l'utilisation des flacons, plutôt que de jeter systématiquement leur contenu.

Nous commençons par montrer la difficulté du problème dans un environnement très simplifié. Nous présentons ensuite une modélisation du problème dans l'environnement global.

3.2. Cas particulier : une machine et un seul produit

Considérons un atelier de production composé d'une seule machine. On suppose que tous les travaux à réaliser (qui sont des tâches indépendantes) consomment une certaine quantité d'un même produit. On n'a donc qu'un seul médicament anti-cancéreux à utiliser, le même pour tous les travaux. On doit ordonnancer un ensemble J de n travaux. Chaque travail J_j est caractérisé par une durée d'exécution notée p_j , une date de fin souhaitée notée d_j , une quantité b_j de consommation du produit. On connaît pour le produit le prix d'un flacon noté W , le volume d'un flacon noté V (on considère qu'il n'y a qu'une seule contenance possible) et la durée de vie du produit dans le flacon après reconstitution, notée T .

Sans perte de généralité, on considère que $b_j \leq V, \forall j, j \in \{1, \dots, n\}$. On suppose que le délai pour acheminer la préparation au patient est largement supérieur à la stabilité de la préparation, donc on ne se préoccupe pas de ce délai, mais uniquement de la stabilité du produit dans le flacon après reconstitution.

Il est possible de définir de nouvelles fonctions objectif associées à la prise en compte des reliquats [5] :

- les premières sont liées à l'aspect économique, autrement dit aux coûts des produits jetés.
- les secondes sont liées à l'aspect écologique, autrement dit à la quantité de produits jetés.

Dans la mesure où nous nous plaçons dans un contexte statique (le nombre de travaux est connu et fixe), nous connaissons précisément la quantité de produits minimale à utiliser. Cette quantité est égale à $B = \sum_{j=1}^n b_j$. Le nombre minimum de flacons à ouvrir est donc égal à $F^{min} = \left\lceil \frac{B}{V} \right\rceil$. La perte minimale obligatoire est $Q^{min} = F^{min} \times V - B$. Si on considère un ordonnancement donné σ , qui nécessite l'ouverture de $F(\sigma)$ flacons (on a $F(\sigma) \geq F^{min}$), la quantité de produit perdue est donc égale à

$$Q(\sigma) = (F(\sigma) - F^{min}) \times V + Q^{min}$$

Le coût de la solution σ est égal à

$$K(\sigma) = W \times F(\sigma)$$

Les quantités V, F^{min}, Q^{min} et W sont constantes (dans notre cas particulier où il n'y a qu'un seul type de flacon).

Le problème qui consiste à chercher une solution σ qui minimise la quantité de produit perdue $Q(\sigma)$ est donc équivalent au problème qui consiste à chercher une solution qui minimise le coût des flacons ouverts $K(\sigma)$, et revient à minimiser le nombre de flacons ouverts $F(\sigma)$.

Afin de tenir compte des dates de fin souhaitées et de ne pas trop dégrader la solution, un seuil de tolérance sur la valeur du plus grand retard peut être défini. On impose par exemple que la valeur du plus grand retard soit inférieure ou égale à une certaine valeur ε . Si on note C_j la date de fin du travail J_j , on définit le retard de J_j par la variable $T_j = \max(0, C_j - d_j)$ (comme précédemment) et le retard maximum par $T_{max} = \max_{1 \leq j \leq n} T_j$. On a la contrainte suivante :

$$T_{max} \leq \varepsilon$$

équivalente à

$$C_j \leq d_j + \varepsilon, \forall j \in \{1, \dots, n\}$$

Exemple. Considérons un ensemble avec $n = 6$ travaux avec $V = 10, T = 10$ et les données suivantes.

j	1	2	3	4	5	6
p_j	8	7	5	2	3	5
b_j	2	4	5	8	6	5
d_j	15	17	20	22	25	30

Le nombre minimum de flacons à ouvrir est $F^{min} = 3$ car $\sum b_j = 30$ et $V = 10$.

Une solution au problème peut être représentée par un diagramme de Gantt où chaque travail prend une dimension pour le temps, l'autre pour sa consommation en ressources. Deux travaux qui utilisent le même flacon cumulent les deux dimensions : temps et volume, et sont donc représentés en faisant coïncider le coin supérieur droit d'un travail avec le coin inférieur gauche du travail qui le suit.

La solution optimale vis à vis du T_{max} est la solution donnée par l'ordre EDD (*Earliest Due Date first* ou ordre des d_j croissants), soit la séquence $\sigma = (J_1, J_2, J_3, J_4, J_5, J_6)$ représentée Fig. 5 (un symbole indique l'ouverture d'un nouveau flacon). Le plus grand retard est égal à 0.

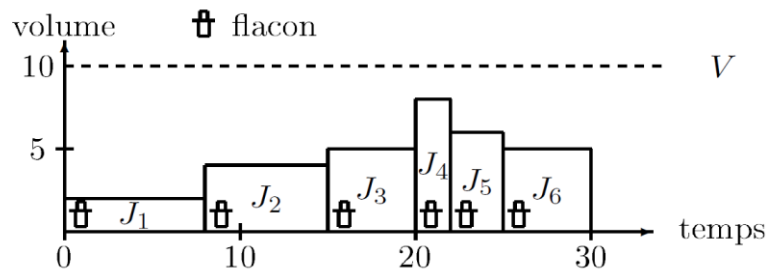


Figure 5. Diagramme de Gantt pour la séquence $\sigma = (J_1, J_2, J_3, J_4, J_5, J_6)$

Dans cette solution, les travaux J_1 et J_2 ne peuvent pas utiliser le même flacon car $p_1 + p_2 > T$, tout comme les travaux J_2 et J_3 (car $p_2 + p_3 > T$). Les travaux J_3 et J_4 ne peuvent pas utiliser le même flacon car $b_3 + b_4 > V$, tout comme J_4 et J_5 (car $b_4 + b_5 > V$). Enfin, les travaux J_5 et J_6 ne peuvent pas utiliser le même flacon car $b_5 + b_6 > V$. Cette solution, pour laquelle le plus grand retard est égal à 0, nécessite l'ouverture de $F(\sigma) = 6$ flacons, un par travail.

Considérons maintenant la séquence $\sigma = (J_1, J_4, J_2, J_5, J_3, J_6)$ représentée Fig. 6.

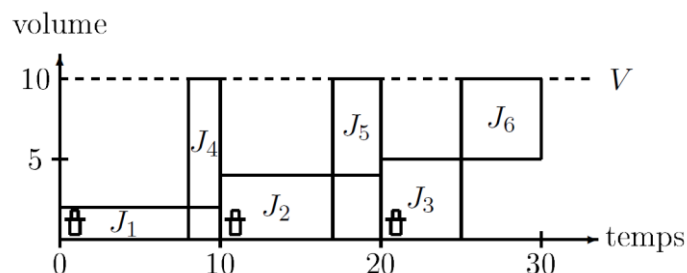


Figure 6. Diagramme de Gantt pour la séquence $\sigma = (J_1, J_4, J_2, J_5, J_3, J_6)$

Dans cette solution, les travaux J_1 et J_4 peuvent utiliser le même flacon, de même pour J_2 et J_5 , et aussi pour J_3 et J_6 . En tout, seulement $F(\sigma) = 3$ flacons sont utilisés. Notons que $F(\sigma) = F^{min}$, ce qui signifie que la solution est optimale pour ce critère (on ne peut pas trouver une solution avec moins de flacons). Toutefois, la valeur du T_{max} n'est plus égale à 0 mais à 5 (le travail J_3 termine à la date 25 alors qu'il est dû pour la date 20). La solution est donc dégradée du point de vue du retard maximum, mais améliorée du point de vue du nombre de flacons utilisés. Ceci montre bien que les deux critères sont conflictuels. Nous renvoyons à [27] pour une présentation générale des problèmes d'ordonnancement multicritères.

Remarque. Si on suppose qu'une préparation de chimiothérapie peut être réalisée à partir de plusieurs flacons, le modèle doit être adapté en conséquence. Dans ce cas, pour l'exemple de la Fig. 5, le travail J_6 n'aurait pas besoin d'un nouveau flacon.

Modèle de programmation linéaire [8]. Si tous les travaux ont une date due égale à la somme des durées (autrement dit en ignorant la contrainte sur le plus grand retard), alors le problème est exactement le problème appelé « *two-constraint bin packing* » également appelé le « *vector packing problem* » (voir par exemple [1]). Le problème peut se modéliser sous la forme d'un programme linéaire en nombres entiers. On appelle u_k une variable binaire égale à 1 si le flacon k (on dit également le *bin* k) est utilisé, et 0 sinon. On appelle $y_{j,k}$ une variable binaire égale à 1 si le travail J_j est affecté au flacon k , et 0 sinon. On suppose que les travaux sont numérotés dans l'ordre EDD.

On cherche à minimiser le nombre de flacons utilisés, soit $\sum_{k=1}^n u_k$.

Chaque travail doit être nécessairement affecté à un flacon, autrement dit $\forall j \in \{1, \dots, n\}$, on a :

$$\sum_{k=1}^n y_{j,k} = 1 \quad (5)$$

La somme des durées des travaux dans un flacon ne peut pas excéder le délai T , soit $\forall k \in \{1, \dots, n\}$:

$$\sum_{j=1}^n p_j y_{j,k} \leq T \times u_k \quad (6)$$

La somme des consommations des travaux dans un flacon ne peut pas excéder le volume V , soit $\forall k \in \{1, \dots, n\}$:

$$\sum_{j=1}^n b_j y_{j,k} \leq V \times u_k \quad (7)$$

Si on note ε la valeur que le plus grand retard ne peut pas dépasser, on a alors $\forall j \in \{1, \dots, n\}$ et $\forall k \in \{1, \dots, n\}$:

$$\sum_{h=1}^{k-1} \sum_{i=1}^n p_i y_{i,h} + \sum_{i=1}^j p_i y_{i,k} \leq d_j + \varepsilon + M(1 - y_{j,k}) \quad (8)$$

L'expression $\sum_{h=1}^{k-1} \sum_{i=1}^n p_i y_{i,h}$ donne la somme des durées des travaux dans les $k - 1$ premiers flacons (bins). On ajoute $\sum_{i=1}^j p_i y_{i,k}$ autrement dit la somme des durées des travaux qui précèdent J_j dans le bin (les travaux sont numérotés selon EDD donc cet ordre est dominant au sein d'un bin) plus J_j . On obtient donc la date de fin du travail J_j , qui doit être inférieure ou égale à $d_j + \varepsilon$. Cette contrainte ne doit être satisfaite que si J_j est dans le bin k , d'où la présence de $M(1 - y_{j,k})$.

Afin d'éliminer les symétries, on ajoute les contraintes suivantes pour s'assurer que les flacons sont utilisés dans l'ordre de leur numérotation croissante, $\forall k \in \{1, \dots, n\}$:

$$u_{k+1} \leq u_k \quad (9)$$

Le modèle s'écrit :

$$\text{MIN} \sum_{k=1}^n u_k$$

$$\begin{aligned}
& \text{s. c. (5), (6), (7), (8), (9)} \\
& u_k \in \{0,1\}, \forall k \in \{1, \dots, n\} \\
& y_{j,k} \in \{0,1\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}, \forall k \in \{1, \dots, n\}
\end{aligned}$$

Ce modèle comporte $n(n + 1)$ variables binaires et $n^2 + 4n$ contraintes.

3.3. Cas général

Pour une réelle mise en œuvre, le circuit des produits cytotoxiques est à étudier finement. Un flacon non reconstitué est sorti de son stock, un réfrigérateur, et placé dans le panier dans lequel il est utilisé. Tant qu'il n'est pas ouvert et pas reconstitué, le produit est considéré comme viable et il peut être conservé pendant une période de temps suffisamment longue. Le flacon est ouvert dans l'isolateur, reconstitué, et éventuellement partagé entre toutes les préparations qui le demandent. Si une préparation nécessitant le flacon est attendue dans un délai bref, celui-ci peut rester dans l'isolateur un certain temps. Sinon, il est ressorti et placé à nouveau dans le réfrigérateur. Cette fois-ci, sa durée de vie est limitée et elle ne peut pas dépasser un certain délai (voir Fig. 7).

On connaît pour chaque produit le volume des contenants, spécifiques à chaque produit, le prix par unité de volume et la durée de conservation une fois reconstitué.

Un modèle de programmation linéaire peut être mis au point en se basant sur le modèle mathématique de la section 2.1 et sur le modèle mathématique de cette section généralisé à plusieurs types de flacons. Un tel modèle nécessite un très grand nombre de variables binaires et un très grand nombre de contraintes, qui rendent le modèle inexploitable pour une utilisation pratique. En revanche, la mise au point d'une méthode approchée de type métaheuristique est tout à fait justifiée.

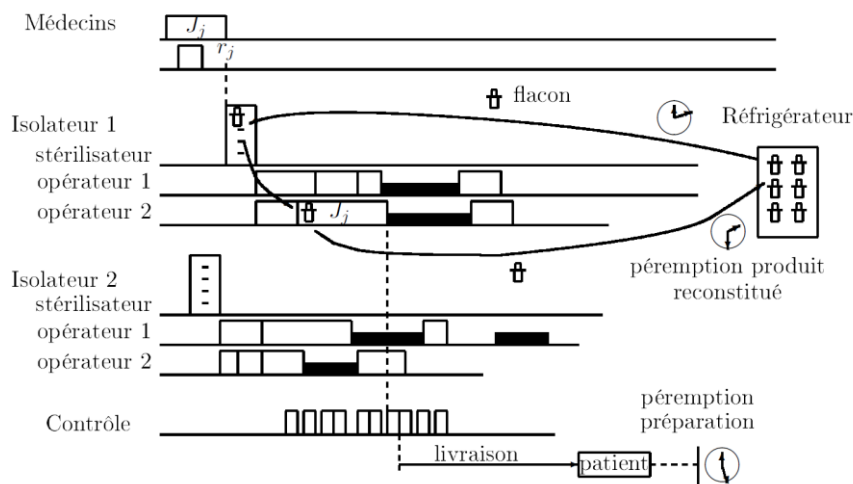


Figure 7. Modèle global de l'atelier de production de préparations avec circuit des flacons [4]

Une problématique intéressante pour mieux optimiser la gestion des reliquats consiste à passer par une optimisation à deux niveaux. En effet, les durées de vie des produits dans les flacons ouverts dépassent souvent la journée. Il est donc nécessaire d'élargir l'horizon de travail : un horizon de trente jours est sans doute suffisant pour une étude pertinente. Sur un tel horizon, compte tenu de la complexité du problème, il est alors possible de mettre au point un logiciel de planification qui va étudier la meilleure répartition des préparations sur un horizon de trente jours, afin de réduire le plus possible les pertes de produits, compte tenu de leur stabilité. La mise en œuvre d'un tel plan de production revient alors à coordonner les prises de rendez-vous avec les patients - quand les protocoles le permettent bien entendu - et ceci sur les différents services d'oncologie. Ensuite, à un deuxième niveau, on peut réaliser l'ordonnancement des préparations à la journée, tout en optimisant l'utilisation des reliquats. La mise en œuvre d'une telle procédure nécessite au préalable son acceptation par tous les services concernés.

4. Prise en compte de la distribution

En raison de la forte volatilité des médicaments préparés et afin de réduire au maximum l'attente des patients, la distribution des préparations est un aspect important du problème. Le problème a deux spécificités : les temps de

transport ne sont pas négligeables par rapport aux temps de production et il n'est pas possible de stocker indéfiniment les préparations réalisées dans l'attente de leur distribution. Il est donc nécessaire de coordonner la production et la distribution. Nous abordons ici cet aspect du problème, qui se trouve dans la littérature sous l'appellation de « *integrated production and distribution* ».

4.1. Présentation de la problématique

Au CHRU de Tours, la distribution se fait sur trois sites hospitaliers différents, dont deux distants du centre de production et nécessitant un véhicule.

Quelques états de l'art [3, 11, 12] recensent une littérature abondante sur ces problèmes. Une grande partie de la littérature est consacrée à des problèmes qui se posent à un niveau stratégique. Nous sommes ici à un niveau opérationnel et beaucoup moins d'articles abordent ces problèmes (voir par exemple [31, 32, 20]).

La résolution de cette problématique passe par la résolution de trois sous-problèmes reliés entre eux :

- le problème d'ordonnancement de la production présenté dans les sections précédentes.
- un problème de constitution de « batchs de tournées » (différents des batchs de stérilisation) qui consiste à déterminer quelles préparations seront à livrer ensemble dans une même tournée, c'est-à-dire à affecter à un même batch/tour. Une fois connu un batch, une date de départ au plutôt de la tournée est associée à chaque batch. Cette date correspond à l'heure de fin de production (donc de contrôle) de la dernière préparation du batch de la tournée.
- et un problème de conception de chaque tournée. Ce deuxième problème consiste à déterminer l'ordre dans lequel se font les livraisons au sein de chaque batch. Ce problème est aussi appelé « *vehicle routing problem* » dans la littérature [15] et il a fait l'objet de très nombreuses études, en raison de sa complexité lorsque le nombre de produits à livrer augmente.

Les deux derniers problèmes sont généralement résolus ensemble car le choix des préparations composant le batch a un impact direct sur la durée de la tournée (durée de la livraison et date de livraison de chaque préparation). Les décisions liées à la distribution sont difficiles à prendre et elles ont des conséquences importantes sur les dates de livraison. En voici deux exemples :

- Si le décideur adopte une stratégie qui consiste à livrer peu de préparations dans une même tournée, afin que le livreur revienne plus souvent au lieu de production, celui-ci sera alors amené à faire de nombreux aller-retours très probablement inutiles et donc le nombre de chimiothérapies prêtes à être livrées risque de se cumuler très rapidement. Cet effet provoquera une importante augmentation des dates de livraison surtout pour les chimiothérapies des dernières tournées.
- Si le décideur adopte une stratégie qui consiste à livrer toutes les chimiothérapies prêtes à être livrées (produites et stockées) sans attendre, alors les tournées du livreur risquent d'être de plus en plus longues et d'avoir au final le même effet que précédemment. Par exemple, si deux préparations destinées à deux patients d'un même service, à 15 min du lieu de production par exemple, sont terminées à 9h55 pour la première et 10h05 pour la deuxième. Supposons que le livreur est de retour pour commencer une nouvelle tournée à 10h00. Alors, il emmènera la première chimiothérapie mais pas la deuxième. Il va donc devoir repasser au même service lors de sa prochaine tournée, alors que s'il avait attendu 5 minutes, il aurait pu livrer les deux chimiothérapies en même temps et donc économiser du temps.

D'autre part, estimer le temps que doit attendre le livreur pour sa prochaine tournée s'avère difficile. Trop attendre provoquerait un cumul trop important de préparations prêtes à être livrées. Les décisions de distribution sont donc très fortement liées à celles de la production. En effet, produire les préparations dans un nouvel ordre impacte les dates de fin de production et donc nécessite une modification des batchs et des tournées. Ces décisions de production doivent donc aussi tenir compte des lieux de livraison des chimiothérapies et des dates de livraison. Enfin, une dernière et importante contrainte du problème vient complexifier le problème. Il s'agit de la stabilité des préparations une fois produites (dates de péremption). Certaines préparations ayant une durée de stabilité très limitée ne doivent pas être produites longtemps avant le départ de sa tournée, et être livrées en priorité. Dans le cas contraire, le livreur pourrait être amené à arrêter sa tournée en cours pour revenir chercher la préparation urgente à livrer, ce qui serait très pénalisant pour la solution globale.

4.2. Cas particulier : atelier de flow shop et un seul véhicule

Considérons que l'atelier de production est un atelier de type flow shop à m machines, autrement dit que les travaux ont tous la même gamme et qu'ils doivent être exécutés d'abord sur la machine M_1 , puis sur la machine M_2 , etc. jusqu'à la machine M_m . C'est une bonne approximation du processus dans la mesure où la production d'une préparation de chimiothérapie suit toujours le même cheminement, avec d'abord la visite du médecin, puis la stérilisation, la préparation et enfin le contrôle. On s'affranchit ici des problèmes d'affectation qui compliquent le problème.

Le problème consiste d'abord à ordonnancer un ensemble J de n travaux sur les machines. A chaque travail J_j sont associés une durée d'exécution notée $p_{i,j}$ (durée de J_j sur M_i , une date de livraison souhaitée notée d_j , et un site de livraison noté j . On note 0 le site de production. On connaît $tt_{i,j}$, le temps pour aller du site i au site j ($0 \leq i, j \leq n$). Une fois les travaux terminés, le problème consiste à les regrouper en batches pour les distribuer. Une fois les batches définis, le problème consiste à déterminer une route à suivre pour distribuer tous les travaux de chaque batch. On note D_j la date de livraison de J_j . Le retard de J_j est maintenant mesuré par rapport à la date de livraison, donc nous avons :

$$T_j = \max(0, D_j - d_j)$$

Plusieurs critères peuvent être définis. Par exemple, on peut utiliser le critère T_{max} , déjà abordé Section 2.1.1, la somme des retards notée $\sum T_j$, ou bien le nombre de livraisons en retard noté $\sum U_j$ où U_j est égal à 1 si $T_j > 0$, et à 0 sinon.

Exemple. Considérons un problème où l'ordonnancement s'effectue sur une machine unique, avec les six travaux suivants. La matrice des distances (7×7) est la suivante (notons que dans le cas général cette matrice n'est pas symétrique). Les emplacements des sites sont illustrés sur la Fig. 8. On ne dispose que d'un seul véhicule pour faire les livraisons.

j	1	2	3	4	5	6
p_j	8	7	5	2	3	5
d_j	15	17	20	22	25	30

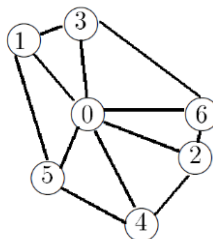
$$tt_{i,j} = \begin{pmatrix} 0 & 3 & 3 & 3 & 4 & 2 & 3 \\ 3 & 0 & 6 & 1 & 7 & 4 & 5 \\ 3 & 6 & 0 & 5 & 3 & 4 & 1 \\ 3 & 1 & 5 & 0 & 7 & 5 & 5 \\ 4 & 7 & 3 & 7 & 0 & 3 & 3 \\ 2 & 4 & 4 & 5 & 3 & 0 & 4 \\ 3 & 5 & 1 & 5 & 3 & 4 & 0 \end{pmatrix}$$


Figure 8. Répartition géographique des sites

On cherche à minimiser la somme des retards, $\sum T_j$.

Nous représentons Fig. 9 deux solutions au problème. Dans la première solution, la séquence d'ordonnancement est $(J_1, J_2, J_3, J_4, J_5, J_6)$ autrement dit les travaux sont triés selon EDD (non optimale pour le critère $\sum T_j$ à une machine mais optimale pour le critère T_{max}). Les batches sont $\{J_1\}$, $\{J_2\}$, $\{J_3\}$, $\{J_4, J_5\}$ et $\{J_6\}$. Dans le batch $\{J_4, J_5\}$, la séquence de livraison est J_5 puis J_4 . Les dates de livraison des travaux sont (11,18,24,32,29,39), ce qui donne un retard total égal à 28. Dans la seconde solution, qui ne respecte pas l'ordre intuitif de EDD, la séquence est $(J_4, J_1, J_3, J_5, J_2, J_6)$. Chaque travail forme un batch à lui tout seul. Les dates de livraison sont égales à (13, 29, 19, 6, 24, 35), ce qui conduit à un retard total de 17, nettement meilleur.

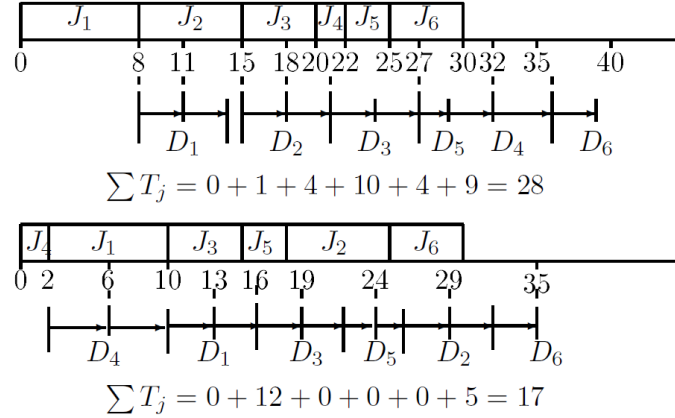


Figure 9. Deux exemples d'ordonnancement et de routing

Modèle de programmation linéaire en nombres entiers. Un modèle de programmation linéaire en nombres entiers peut être proposé. La première difficulté consiste à faire le lien entre les deux niveaux de planification. La deuxième difficulté consiste à trouver une modélisation efficace pour une bonne résolution par un solveur.

Considérons un problème d'ordonnancement de type flow shop et un problème de tournées avec un seul véhicule. On définit les variables de décision binaires suivantes: $z_{j,k}$, $j \in \{1, \dots, n\}$, $k \in \{1, \dots, n\}$ pour le séquençement des travaux dans l'atelier, $y_{j,r}$, $j \in \{1, \dots, n\}$, $r \in \{1, \dots, n\}$ pour l'affectation des travaux aux batches, et $x_{i,j,r}$, $i \in \{0, \dots, n\}$, $j \in \{0, \dots, n\}$, $r \in \{1, \dots, n\}$, pour le séquençement des travaux au sein des batches.

$$z_{j,k} = \begin{cases} 1 & \text{si le travail } J_j \text{ est en position } k \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

$$y_{j,r} = \begin{cases} 1 & \text{si le travail } J_j \text{ est dans le batch/tour } r \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

$$x_{i,j,r} = \begin{cases} 1 & \text{si l'arc } (i,j) \text{ est dans le batch/tour } r \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Les variables continues suivantes sont également nécessaires : $C_{k,i} \geq 0$, $k \in \{1, \dots, n\}$, $i \in \{1, \dots, m\}$ pour indiquer la date de fin du travail en position k sur la machine M_i , $t_r \geq 0$, $r \in \{1, \dots, n\}$ la date de départ de la tournée r , $A_j \geq 0$, $j \in \{0, \dots, n\}$ le temps nécessaire pour livrer le travail J_j dans sa tournée, et $T_j \geq 0$, $j \in \{1, \dots, n\}$ le retard du travail J_j .

La fonction objectif est:

$$\text{MIN} \sum_{j=1}^n T_j$$

Le retard de J_j est supérieur ou égal à sa date de livraison $t_r + A_j$ moins sa date due d_j , si J_j est dans la tournée r . Il s'exprime par $\forall j \in \{1, \dots, n\}, \forall r \in \{1, \dots, n\}$:

$$T_j \geq t_r + A_j - d_j - M(1 - y_{j,r}) \quad (10)$$

Chaque travail n'est qu'à une position, donc $\forall j \in \{1, \dots, n\}$:

$$\sum_{k=1}^n z_{j,k} = 1 \quad (11)$$

A chaque position, il n'y a qu'un seul travail, donc $\forall k \in \{1, \dots, n\}$:

$$\sum_{j=1}^n z_{j,k} = 1 \quad (12)$$

Chaque travail est forcément dans un batch, donc $\forall j \in \{1, \dots, n\}$:

$$\sum_{r=1}^n y_{j,r} = 1 \quad (13)$$

La partie ordonnancement est classique. Elle traduit les contraintes de précedence liées à la gamme des travaux et liées aux ressources disjonctives. On traite à part dans les contraintes le cas du travail en première position et le cas de la première machine. L'ensemble des contraintes est le suivant :

$$C_{1,1} = \sum_{j=1}^n p_{j,1} z_{j,1} \quad (14)$$

$$C_{k,1} = C_{k-1,1} + \sum_{j=1}^n p_{j,1} z_{j,k} \quad \forall k \in \{2, \dots, n\} \quad (15)$$

$$C_{1,i} = C_{1,i-1} + \sum_{j=1}^n p_{j,i} z_{j,1} \quad \forall i \in \{2, \dots, m\} \quad (16)$$

$$C_{k,i} \geq C_{k-1,1} + \sum_{j=1}^n p_{j,i} z_{j,k} \quad \forall k \in \{2, \dots, n\}, \forall i \in \{2, \dots, m\} \quad (16)$$

$$C_{k,i} \geq C_{k,i-1} + \sum_{j=1}^n p_{j,i} z_{j,k} \quad \forall k \in \{2, \dots, n\}, \forall i \in \{2, \dots, n\} \quad (18)$$

La partie liée au routing est la suivante. Le lien entre les variables $x_{i,j,r}$ et les variables $y_{j,r}$ est le suivant (entre autres, si J_j n'est pas dans la tournée r , toutes les variables $x_{i,j,r}$ et $x_{j,i,r}$ valent 0).

$$\sum_{j=0}^n x_{i,j,r} = y_{i,r} \quad \forall i \in \{1, \dots, n\}, \forall r \in \{1, \dots, n\} \quad (19)$$

$$\sum_{i=0}^n x_{i,j,r} = y_{j,r} \quad \forall j \in \{1, \dots, n\}, \forall r \in \{1, \dots, n\} \quad (20)$$

Les contraintes suivantes imposent qu'une tournée ne peut pas commencer avant la fin des travaux de la tournée, ni avant le retour du véhicule de la tournée précédente.

$$t_r \geq C_{k,m} - M(2 - z_{j,k} - y_{j,r}) \quad \forall j \in \{1, \dots, n\}, \forall k \in \{1, \dots, n\}, \forall r \in \{1, \dots, n\} \quad (21)$$

$$t_r \geq t_{r-1} + \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^n tt_{i,j} \times x_{i,j,r-1} \quad \forall r \in \{2, \dots, n\} \quad (22)$$

La durée de livraison de J_j dans sa tournée est donnée par $\forall j \in \{0, \dots, n\}, \forall j \in \{1, \dots, n\}, \forall r \in \{1, \dots, n\}, i \neq j$ (avec $A_0 = 0$):

$$A_j \geq A_i + tt_{i,j} - M(1 - x_{i,j,r}) \quad (23)$$

Chaque tournée part du dépôt, soit $\forall r \in \{1, \dots, n\}$:

$$\sum_{i=0}^n x_{0,i,r} \leq 1 \quad (24)$$

Ce modèle comporte $n(n+1)^2 + 2n^2$ variables binaires, $0(n^2)$ variables continues, et $O(n^3 + nm)$ contraintes, dont $2n^2(n+1)$ contraintes avec une grande constante M .

4.3. Cas général

Dans le cas général, les préparations une fois contrôlées sont sorties de la salle par un sas et placées dans un réfrigérateur en attente de leur livraison. Plusieurs sites hospitaliers ont des patients en attente de leur traitement. Plusieurs livreurs sont chargés de la livraison des préparations, un livreur étant généralement affecté à un site particulier.

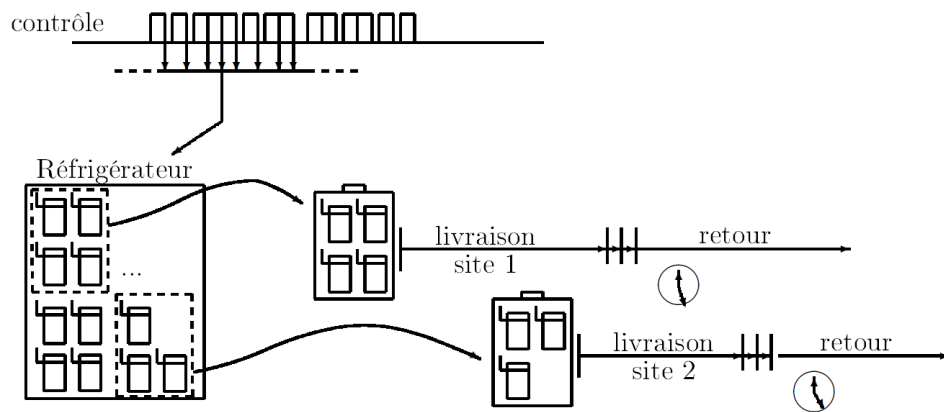


Figure 10. Prise en compte de la distribution

La résolution du problème pour des instances de taille réelle dans sa globalité nécessite la mise en place de méthodes approchées. Une fois de plus, les métaheuristiques semblent être des méthodes très prometteuses [28,9].

Cette problématique a été au cœur du projet ANR ATHENA ANR-13-BS02-0006, portant plus généralement sur la résolution de problèmes complexes intégrés.

5. Conclusion

Après une dizaine d'années de collaboration entre le Laboratoire d'Informatique de l'Université de Tours et le CHRU de Tours, nous abordons dans ce chapitre une synthèse sur trois problématiques liées à la production de chimiothérapie.

Le premier problème abordé est celui de la planification journalière de la production de chimiothérapies. Deux logiciels ont été réalisés pour résoudre ce problème : un pour la planification elle-même, un autre pour la traçabilité de la production. La particularité du problème réside dans la structure de l'atelier, où chaque machine est un mini-atelier composé d'une machine de type max-batch au premier niveau (le stérilisateur) et de plusieurs machines parallèles au deuxième niveau (les pharmaciens préparateurs). Le tout se termine par une unique machine, chargée du contrôle des préparations. La méthode interactive employée pour résoudre le problème a été décrite.

Le deuxième problème abordé porte sur la prise en compte des reliquats. Il s'agit des produits actifs utilisés dans les préparations de chimiothérapie, qui ont la particularité d'être très chers et très volatiles. Cette particularité apporte de nouvelles complications au problème. Tout d'abord, le fait qu'une préparation une fois réalisée doit être administrée au patient dans une fenêtre de temps bien précise. Ensuite, la volonté de réduire les pertes de ces produits implique l'introduction de nouvelles fonctions objectif, non uniquement liées aux dates de fin des travaux, mais aussi à leurs consommations et aux durées de vie des produits. Le traitement de ce problème nécessite préalablement la mise en place d'un système de suivi des stocks de produits de chimiothérapie. Dans le cas où le système de production est réduit à une seule machine et pour un seul produit, le problème est proche du problème *two-constraint bin packing* et nous présentons un modèle de programmation linéaire en nombres entiers qui résout ce problème.

Le troisième problème porte sur la prise en compte de la distribution. Compte tenu des durées de transport et des temps de production, ce problème est fortement connecté à la production. Pour le cas où la production est réalisée dans un atelier de flow shop, et avec un seul véhicule pour la distribution, nous présentons un modèle de programmation linéaire.

Les perspectives de recherche sur ces problématiques sont nombreuses. Les problèmes sont très complexes, la mise au point de méthodes performantes est un vrai challenge. La réalisation d'une suite logicielle pour une mise en œuvre effective des algorithmes associés est également une tâche difficile, qui nécessite un partenariat solide entre les différents acteurs du projet.

Une autre problématique liée à la production de chimiothérapie concerne la prise de rendez-vous des patients ambulatoires pour administrer les traitements. Afin d'améliorer le processus de production, la gestion des reliquats et/ou la planification de la distribution, les patients traités par des chimiothérapies nécessitant les mêmes produits cytotoxiques et/ou situés dans un même service, pourraient être planifiés une même journée. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au couplage de la prise de rendez-vous avec la production des chimiothérapies. Toutefois, la problématique de prise de rendez-vous peut s'avérer elle-même très complexe lorsqu'il faut prendre

en compte l'ensemble des contraintes de ressources (disponibilité des infirmières/infirmiers, des médecins, respect des protocoles de soins, lits disponibles, etc.) [13, 18].

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'ANR pour le financement du projet ANR ATHENA ANR-13-BS02-0006.

Références

- [1] C. Alves, J.V. de Carvalho, F. Clautiaux, J. Rietz. Multidimensional dual-feasible functions and fast lower bounds for the vector packing problem. *European Journal of Operational Research*, vol. 233, pp. 43-63, 2014.
- [2] A. Aubert, J-F. Tournamille, V. André, A. De Laguerenne, A. Mazier, J-C. Billaut, D. Antier. The impact of computer modelling on planning chemotherapy preparations. *Hospital Pharmacy Europe*, num. 44, pp. 70-71, May-June 2009.
- [3] B. Bilgen, I. Ozkarahan. Strategic tactical and operational production-distribution models: A review. *International Journal of Technology Management*, vol. 28, 2, pp.151-171, 2004.
- [4] J-C. Billaut, P. Esquirol, J-F. Tournamille. Scheduling chemotherapy preparations with perishable raw materials constraints. *Informatics Healthcare*, Montréal, Canada, June 20-22, 2011.
- [5] J-C. Billaut. New scheduling problems with perishable raw materials constraints. 16th IEEE International Conference on Emerging Technologies and Factory Automation (ETFA'2011), Toulouse, 5-9 septembre 2011.
- [6] J-C. Billaut, T. Drevon, J-F. Tournamille. A complete view of the scheduling problem of chemotherapy production with expensive and perishable raw materials. 20th Conference of the International Federation of Operational Research Societies (IFORS'2014), Barcelona, July 2014.
- [7] J-C. Billaut. Deux problématiques abordées au CHRU de Tours. Journée d'efficacité des systèmes de soins (JESS'2014), Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, avril 2014.
- [8] J-C. Billaut, F. Della Croce, A. Grosso. A single machine scheduling problem with bin packing constraints, *European Journal of Operational Research*, vol. 243, pp.75-81, 2015.
- [9] J-C. Billaut, F. Della Croce, Q-C. Ta. Tabu search and matheuristic algorithms for solving an integrated flow shop and vehicle routing problem. 12th Metaheuristics International Conference (MIC 2017), Barcelone (Spain), Juillet 2017.
- [10] E. H. Bowman. The schedule sequencing problem. *Operations Research*, vol. 7, 1959.
- [11] Z.-L. Chen. Integrated production and distribution operations: Taxonomy, models, and review. D. Simchi-Levi, S. D. Wu, Z.-J. Shen, eds. *Handbook of Quantitative Supply Chain Analysis: Modeling in the E-Business Era*. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, 2004.
- [12] Z.L. Chen. Integrated production and outbound distribution scheduling: review and extensions. *Operations Research*, vol. 58 (1), pp. 130-148, 2010.
- [13] A. Condotta, N. V. Shakhlevich. Scheduling patient appointments via multilevel template: A case study in chemotherapy. *Operations Research for Health Care*, 3(3), 129-144, 2014.
- [14] D. Delchaux. La vérité sur la surenchère des anticancéreux. *Challenges*, 15/05/2016.
- [15] J. Desrosiers, Y. Dumas, M. M. Solomon, F. Soumis. Time constrained routing and scheduling. Chapter 2 in Ball, M. O., T. L. Magnanti, C. L. Monma, G. L. Nemhauser (editors). *Network Routing*. Handbooks in Operations Research and Management Science, Vol. 8. North-Holland, Amsterdam, pp. 35-139, 1995.
- [16] Datalogic success stories – "Le CHRU de Tours lutte contre le cancer avec les terminaux Datalogic Mobile" <http://www.eticsys.fr/download/presse/eticsys-dl.pdf>

- [17] "Le prix des médicaments anti-cancer dénoncé". Le Figaro, 13/06/2017.
- [18] S. Hahn-Goldberg, M. W. Carter, J. C. Beck, M. Trudeau, P. Sousa, K. Beattie. Dynamic optimization of chemotherapy outpatient scheduling with uncertainty. *Health care management science*, 17(4), 379-392, 2014.
- [19] Y. Kergosien, J-F. Tournamille, B. Laurence, J-C. Billaut. Planning and Tracking Chemotherapy Production for Cancer Treatment: a Performing and Integrated Solution. *International Journal of Medical Informatics*, vol. 80 (9), 655-662, 2011.
- [20] Y. Kergosien, M. Gendreau, J-C. Billaut. A Benders decomposition-based heuristic for a production and outbound distribution scheduling problem with strict delivery constraints. *European Journal of Operational Research*, vol. 262 (1), pp. 287-298, 2017.
- [21] M.Y. Kovalyov, C. T. Ng, T. C. E. Cheng. Fixed interval scheduling: Models, applications, computational complexity and algorithms. *European Journal of Operational Research*, 178(2), 331-342, 2007.
- [22] D. Maraninchi, J-P. Vernant. L'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer. Le Figaro, mars 2016.
- [23] A. Mazier, J-C. Billaut, J-F. Tournamille. Scheduling activities in a chemotherapy service. *International Conference on Industrial Engineering and Systems Management (IESM'07)*, Beijing (Chine), mai 2007.
- [24] A. Mazier, J-C. Billaut, J-F. Tournamille. Scheduling preparation of doses for a chemotherapy service. *Annals of Operations Research*, vol. 178 (1), pp. 145-154, 2010.
- [25] J-Y. Paillé. Cancer : la France face au coût des nouveaux traitements et de l'innovation. *La Tribune*, 17/03/2016.
- [26] R. Respaud. Etude de stabilité de médicaments anticancéreux injectables : apports analytiques et pharmaceutiques. Thèse de Doctorat de l'Université de Tours, décembre 2011.
- [27] V. T'Kindt et J-C. Billaut. *Multicriteria Scheduling. Theory, Models and Algorithms*. Springer-Verlag, Second edition, Heidelberg, 2006.
- [28] Q-C. Ta, J-C. Billaut, J-L. Bouquard. Tabu search algorithms to minimize the total tardiness in a flow shop production and outbound distribution scheduling problem. *International Conference on Industrial Engineering and Systems Management (IESM'2015)*, Séville (Spain), October, 2015.
- [29] J-F. Tournamille, V. André, A. De Laguerenne, A. Mazier, J-C. Billaut, A. Junchat, D. Antier. Impact de la modélisation informatique sur la planification des préparations de chimiothérapies. *Sixièmes Journées de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO 2007)*, 11 et 12 Octobre 2007, Nice.
- [30] J-F. Tournamille, C. Bousquet, R. Respaud, V. André, P. Jaulin, C. Steffen, Y. Kergosien, J-C. Billaut, B. Laurence, D. Antier. Outil de traçabilité complète d'une unité de préparation de chimiothérapies anticancéreuses, développement et plus-value pharmaceutique. *VIIèmes Journées de la Société Française de Pharmacie Oncologique*, Mandelieu - 15-16 octobre 2009.
- [31] C.A. Ullrich. Integrated machine scheduling and vehicle routing with time windows. *European Journal of Operational Research*, 227(1):152-165, 2013.
- [32] Viergutz, C. and Knust, S. Integrated production and distribution scheduling with lifespan constraints. *Annals of Operations Research*, vol. 213, num. 1, pp. 293-318, 2014.