HAL
open science

Réduire le coût de production des médicaments de chimiothérapie par une gestion des reliquats

Alexis Robbes, Yannick Kergosien, Jean-Charles Billaut, Virginie André

To cite this version:

Alexis Robbes, Yannick Kergosien, Jean-Charles Billaut, Virginie André. Réduire le coût de production des médicaments de chimiothérapie par une gestion des reliquats. ROADEF 2020, Feb 2020, Montpellier, France. hal-02969185

HAL Id: hal-02969185

https://hal.science/hal-02969185v1

Submitted on 16 Oct 2020

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.

Réduire le coût de production des médicaments de chimiothérapie par une gestion des reliquats

Alexis ROBBES[1], Yannick KERGOSIEN[1], Jean-Charles BILLAUT[1] et Virginie ANDRÉ[2]

[1] Université de Tours, LIFAT EA 6300, CNRS, ROOT ERL CNRS 7002, 64 avenue Jean Portalis, 37200 Tours
{alexis.robbes, yannick.kergosien, jean-charles.billaut}@univ-tours.fr

[2] CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9
v.andre@chu-tours.fr

Mots-clés : *Ordonnancement, Bin Packing, Santé, Production, Gestion des stocks, Ressources périssables, Reliquat.*

1 Description du problème

L'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique de l'hôpital de Tours (UBCO), produit plus de 150 médicaments de chimiothérapie par jour pour trois hôpitaux de Tours. Nous avons déjà proposé une heuristique pour minimiser les retards de livraison dans [3]. Cependant le planning production résultant ne prend pas en considération le coût induit par les ressources périssables. L'UBCO tente depuis plus de 8 ans de limiter le gaspillage de produit actif. Lors de la préparation d'une injection d'un médicament de chimiothérapie, un flacon d'un principe actif est ouvert. La partie non utilisée du flacon est ce qu'on appelle un reliquat, l'UBCO souhaite revaloriser au maximum ces reliquats pour réduire le coût moyen de production des médicaments. La difficulté de ce problème est que chaque principe actif r possède son propre temps de stabilité γ_r représentant le temps après ouverture qu'il est possible de l'utiliser, un prix par flacon pouvant varier entre quelques euros et 1200 euros et un volume par flacon V_r. Nous avons modélisé la production comme un problème d'ordonnancement à machines parallèles (opérateurs) regroupées en paquets de tailles égales (isolateurs dans lequel les opérateurs préparent les médicaments). Un médicament (tâche) j doit être préparé dans un isolateur par un opérateur en utilisant un et un seul principe actif μ_j. Chaque tâche j est également caractérisé par un temps de préparation p_j et une quantité requise q_j du principe actif μ_j. Lorsqu'un flacon est affecté à deux tâches sur deux isolateurs différents, le temps de stérilisation doit être pris en compte.

Nous considérons un horizon de planification de plusieurs jours consécutifs, sachant qu'aucun médicament ne peut être produit pendant le week-end. Les variables d'ordonnancement sont les dates de début et de fin de préparation de chaque tâche j. L'indice de flacon utilisé par la tâche j est noté f_j. On note z_r le coût induit par les flacons du principe actif r et LB_r est la borne inférieure de z_r. Le problème consiste à affecter les tâches aux machines, à définir leurs heures de début et à affecter un flacon de principe actif à chaque tâche, afin de minimiser le coût total.

2 Matheuristique

Nous proposons d'utiliser une matheuristique pour résoudre ce probleme. Tout d'abord nous générons une solution initiale où les jobs sont affectés aux machines. Ensuite, un algorithme basé sur une Descente de Gradient avec une liste Tabu permet d'explorer un voisinage de

l'affectation et du séquencement sur les machines. L'affectation des flacons aux tâches est le résultat de la résolution, principe actif par principe actif, d'un problème de Bin Packing with Conflicts. Pour calculer la solution initiale, nous trions les principes actifs par ordre décroissant de prix par flacon. Puis, pour chaque principe actif, nous affectons toutes les tâches utilisant ce principe actif, sur le plus petit nombre de machines.

Le problème de Bin Packing with Conflicts (BPC) est une variante du problème de Bin Packing où un graphe de conflit définit des incompatibilités de rangement entre les objets [2].

Dans notre problème, un graphe de conflit définis les incompatibilités entre deux tâches d'utiliser un même flacon. Il existe trois cas de conflit, soit deux tâches sont produites en même temps, soit l'écart de temps entre la préparation de deux tâches préparées dans des isolateurs différents est inférieure au temps de stérilisation ou encore l'écart de temps entre la préparation de deux tâches est supérieur au temps de stabilité du principe actif utilisé. Pour résoudre les BPCs, nous avons modélisé un Programme Linéaire en Nombre Entiers (PLNE) basé sur la nouvelle formulation du problème de Bin Packing proposé dans [1].

Une fois l'affectation des flacons aux tâches effectuée, nous appliquons successivement des permutations entre deux tâches dans l'ordonnancement afin de changer l'un des graphes de conflit pour permettre l'affectation d'un autre flacon aux tâches qui diminuerait le coût total. Suivant un principe de Descente de Gradient, ces permutations sont successivement effectué

L'algorithme de Descente de Gradient avec une liste Tabu exécute successivement des permutations par paires sur la planification tant que cela soit possible. L'évaluation après chaque permutation prend du temps. Pour éviter une exploration de voisinage coûteuse, nous avons choisi de se focaliser sur les permutations compatibles avec les affectations de flacons (solutions BPC). Nous définissons une Permutation Non Destructice (PND) comme une permutation de deux tâche respectant certaines règles.

Soit une tâche j candidate pour une PND. Nous souhaitons affecter un autre flacon à j dans le but de réduire le nombre de flacons associé au produit actif μ_j. Si le volume restant d'un autre flacon f est supérieur à q_j, nous cherchons à affecter f à j.

L'affectation d'origine est optimale, ce qui signifie qu'il est impossible d'affecter j à f en raison de conflits ou par ce que cela ne réduit pas le coût induit. Pour rendre possible l'affectation de j à f, nous permutons j avec une tâche j'. Affecter f à j en permutant j et j' est une PND si et seulement si :

— $z_{\mu_j} > LB_{\mu_j}$ i.e. il est possible de réduire le nombre de flacon.
— le flacon f_j affecté à j n'est pas vide.
— $p_j = p_{j'}$ i.e. la permutation n'a pas d'effet sur le reste du planning.
— $\mu_j \neq \mu_{j'}$ i.e. les tâche n'utilise pas le même principe actif
— Pour tout j" tel que $f_{j"} = f_j$, échanger j et j' ne génère pas de conflit entre j' et j".

Pour éviter un comportement cyclique, on ajoute à une liste Tabu toutes les tâches utilisées lors d'une PND.

De premières expérimentations ont montrées la qualité de la méthode sur des instances basées sur l'application réelle à l'UBCO. Ces premiers résultats et de plus approfondis seront présentés lors du congrès.

Références

[1] Hadj Salem K., Y. Kieffer. Nouvelle formulation en PLNE pour le problème classique du Bin Packing. *ROADEF 2019*.

[2] Jansen K., S. Approximation Algorithms for Time Constrained Scheduling. *Information and Computation*, 132 :85–108, 1997.

[3] Robbes A., Y. Kergosien and J-C. Billaut. Multi-level heuristic to optimize the chemotherapy production and delivery. *Health Care Systems Engineering : HCSE 2019*.