

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

Alexis ROBBES¹, Yannick KERGOSIEN¹, Jean-Charles BILLAUT¹ et
Virginie ANDRÉ²

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 de production résultant ne prend pas en considération le coût induit par les ressources périssables (principes actifs). L'UBCO tente depuis plus de 8 ans de limiter le gaspillage de principes actifs. 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 appelé 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 pendant lequel il est possible de l'utiliser. Le prix d'un flacon peut varier entre quelques euros et 1200 euros. On note V_r le volume d'un flacon. Nous proposons de modéliser la production comme un problème d'ordonnancement à machines parallèles (opérateurs) regroupées en paquets de tailles égales (isolateurs dans lesquels 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 caractérisée 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 du flacon doit être pris en compte pour changer d'isolateur.

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 utilisés 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 problème. 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 séquençement des tâches sur les machines. L'affectation des flacons aux tâches est le résultat des résolutions, principe actif par principe actif, d'un problème de Bin Packing avec conflits. 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 conflits définit des incompatibilités de rangement entre les objets [2].

Dans notre problème, un graphe de conflits définit 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 et permettre l'affectation d'un autre flacon aux tâches qui diminuerait le coût total. Selon un principe de Descente de Gradient, ces permutations sont successivement effectuées tant que cela est possible. L'évaluation après chaque permutation nécessite du temps de calcul. Pour éviter une exploration de voisinage coûteuse, nous avons choisi de nous restreindre aux permutations compatibles avec les affectations de flacons (solutions BPC). Nous définissons une Permutation Non Destructrice (PND) comme une permutation de deux tâches respectant les règles décrites ci-dessous.

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 associés au principe 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 parce 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 ne remet pas en cause l'ordonnancement
- $\mu_j \neq \mu_{j'}$ 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.

Des premières expérimentations ont montré la qualité de la méthode sur des instances basées sur le contexte réelle à l'UBCO. Ces premiers résultats et des résultats plus approfondis sont à venir.

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*.