



Ordonnancement de la production de médicaments cytotoxiques avec LocalSolver

[Clément Pajean](#)

Frédéric Gardi

cpajean@innovation24.fr

fgardi@innovation24.fr

www.innovation24.fr

Innovation 24

Filiale Optimisation & Aide à la Décision du Groupe Bouygues

Ingénieurs-docteurs en informatique et mathématiques

15 ans d'expérience en Recherche Opérationnelle

- Optimisation
- Planification
- Prévion
- Revenue Management
- Analyse de données
- Simulation
- Règles Métier

+ un solveur innovant
d'optimisation mathématique

 **LocalSolver**
www.localsolver.com

- Conseil
- Logiciels
- LocalSolver



Clients

- Construction



- Médias & Publicité



- Télécoms



- Grande Industrie



- Energie



- Banque & Finance



- Services aux Collectivités



- Transport & Logistique



- Agroalimentaire



- Aéronautique & Défense



Problème et motivations

Production de traitements par chimiothérapie

Principes actifs dans des fioles

- **Très chers**
- **Périssables** après ouverture

Centre de production

- Chambres stériles
- Préparations : temps de production, échéances, quantités de principe actif
- Principes actifs : fioles de volume fini, durée de vie après ouverture / après préparation

Horizon de planification : plusieurs jours / semaines

Objectif : Ordonnancer les préparations en respectant les échéances avec une perte minimale de principes actifs



Cadre de l'étude

1 seule chambre stérile

1 type de principe actif contenu dans des fioles homogènes

- Volume V
- Durée de vie **après ouverture** T

n préparations :

- Temps de production t_j
- Volume de principe actif nécessaire v_j
- Échéance e_j

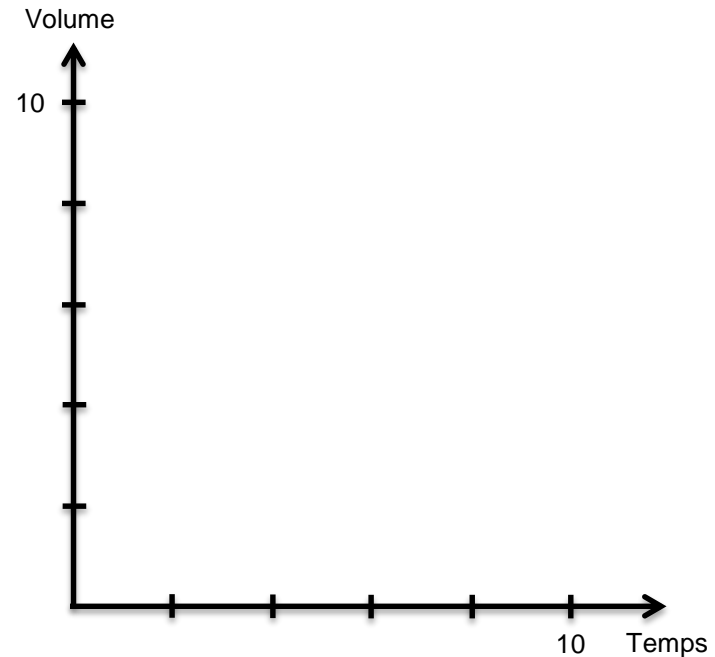
Objectif : Min les pertes (\Leftrightarrow Min le nombre de fioles ouvertes) sous contraintes

- Respect des date de livraison des préparation (**échéances**)
- Interdiction d'utiliser plusieurs fioles pour réaliser une préparation
(par contre une fiole peut être utilisée pour réaliser plusieurs préparations)



Représentation

2 dimensions : le temps et le volume

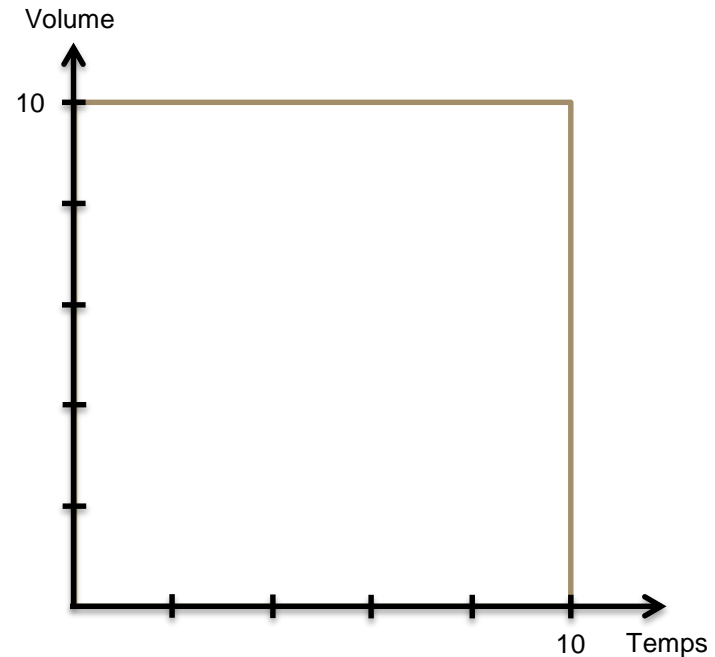


Représentation

2 dimensions : le temps et le volume

Une fiole :

- Durée de vie 10
- Volume 10



Représentation

2 dimensions : le temps et le volume

Une fiole :

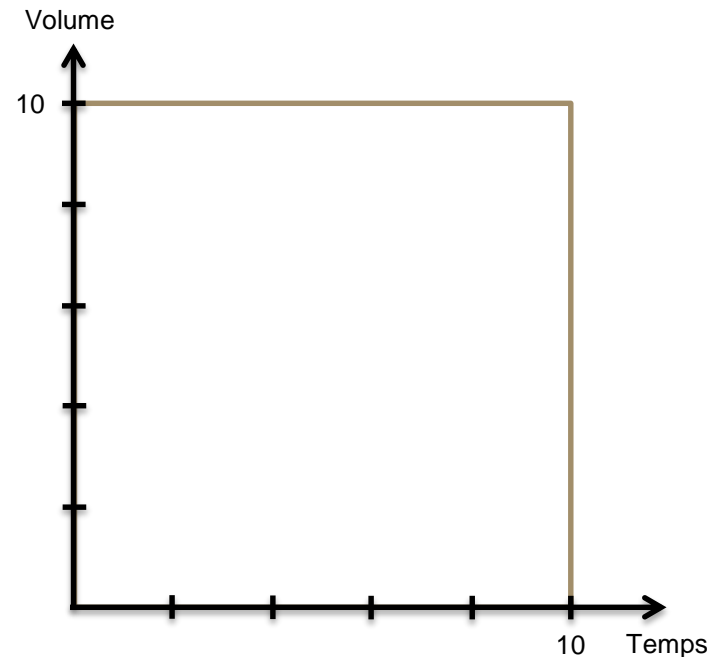
- Durée de vie 10
- Volume 10

Préparations :

N° préparation

Temps de production

Volume nécessaire



Représentation

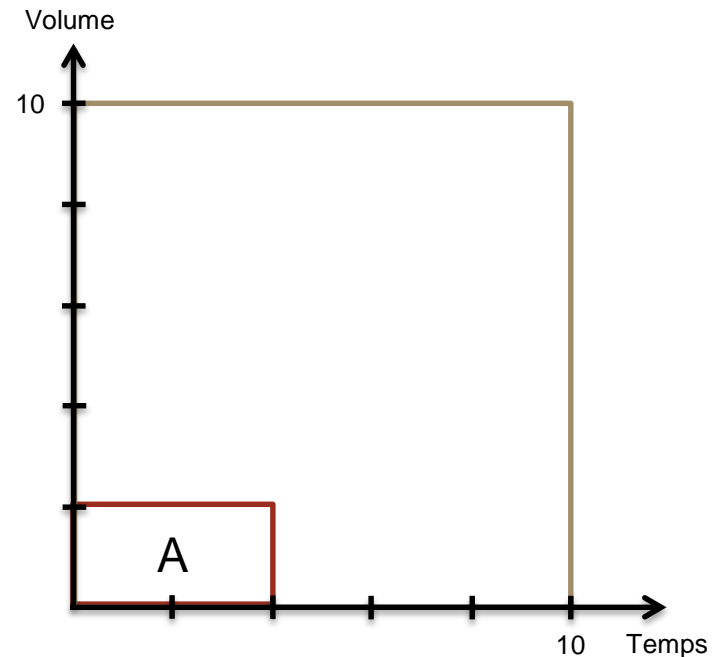
2 dimensions : le temps et le volume

Une fiole :

- Durée de vie 10
- Volume 10

Préparations :

N° préparation	A
Temps de production	4
Volume nécessaire	2



Représentation

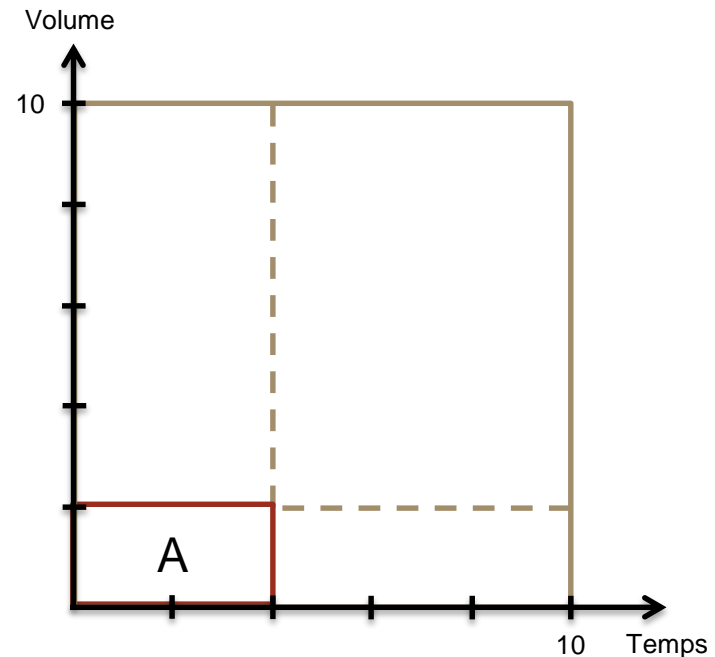
2 dimensions : le temps et le volume

Une fiole :

- Durée de vie 10
- Volume 10

Préparations :

N° préparation	A
Temps de production	4
Volume nécessaire	2



Représentation

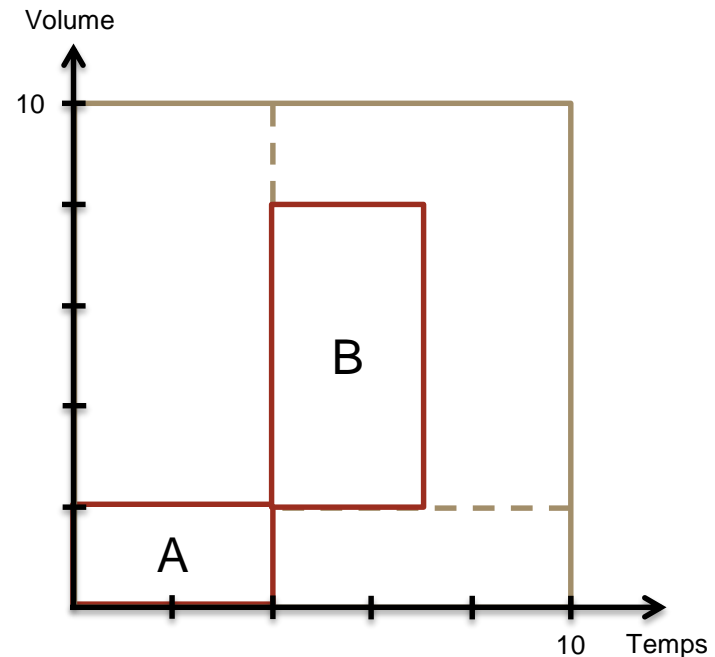
2 dimensions : le temps et le volume

Une fiole :

- Durée de vie 10
- Volume 10

Préparations :

N° préparation	A	B
Temps de production	4	3
Volume nécessaire	2	6



Représentation

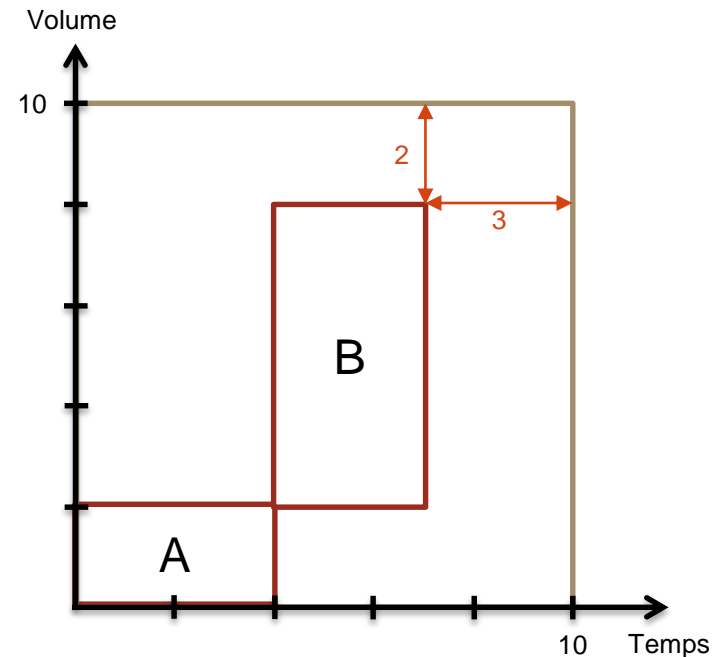
2 dimensions : le temps et le volume

Une fiole :

- Durée de vie 10
- Volume 10

Préparations :

N° préparation	A	B
Temps de production	4	3
Volume nécessaire	2	6



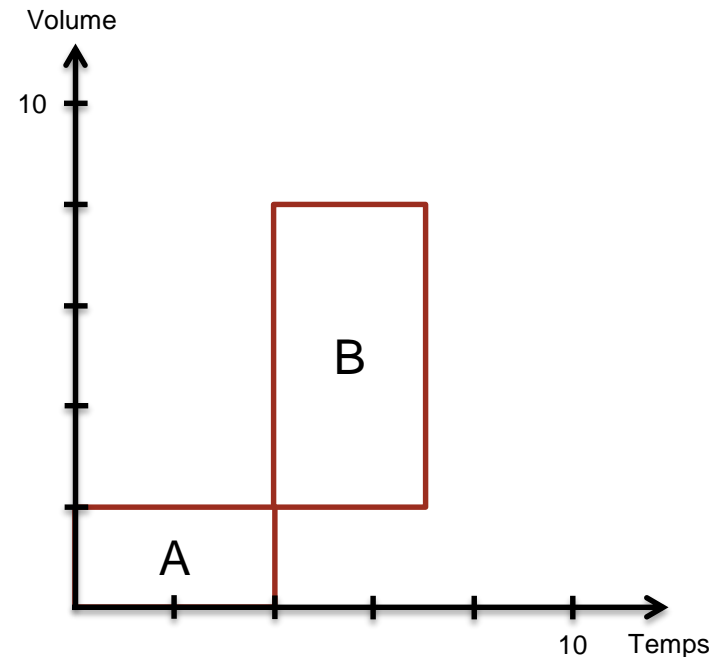
État final : perte de 2, restait 3 unités de temps



Représentation

Échéances des préparations

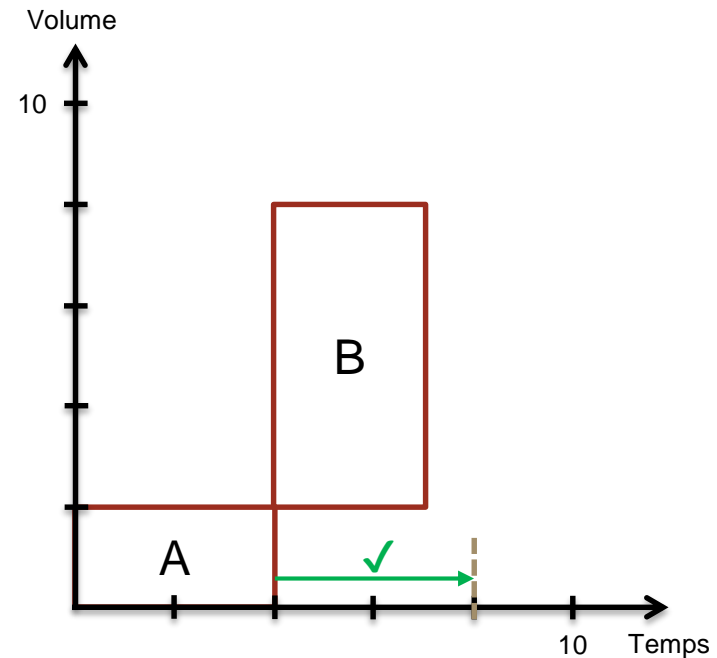
N° préparation	A	B
Temps de production	4	3
Volume nécessaire	2	6
Échéance		



Représentation

Échéances des préparations

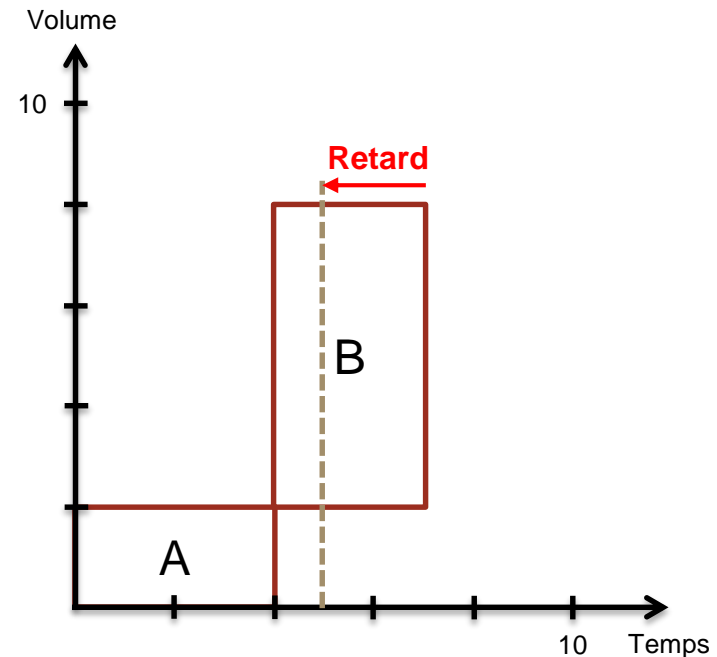
N° préparation	A	B
Temps de production	4	3
Volume nécessaire	2	6
Échéance	8	



Représentation

Échéances des préparations

N° préparation	A	B
Temps de production	4	3
Volume nécessaire	2	6
Échéance	8	5



Exemple

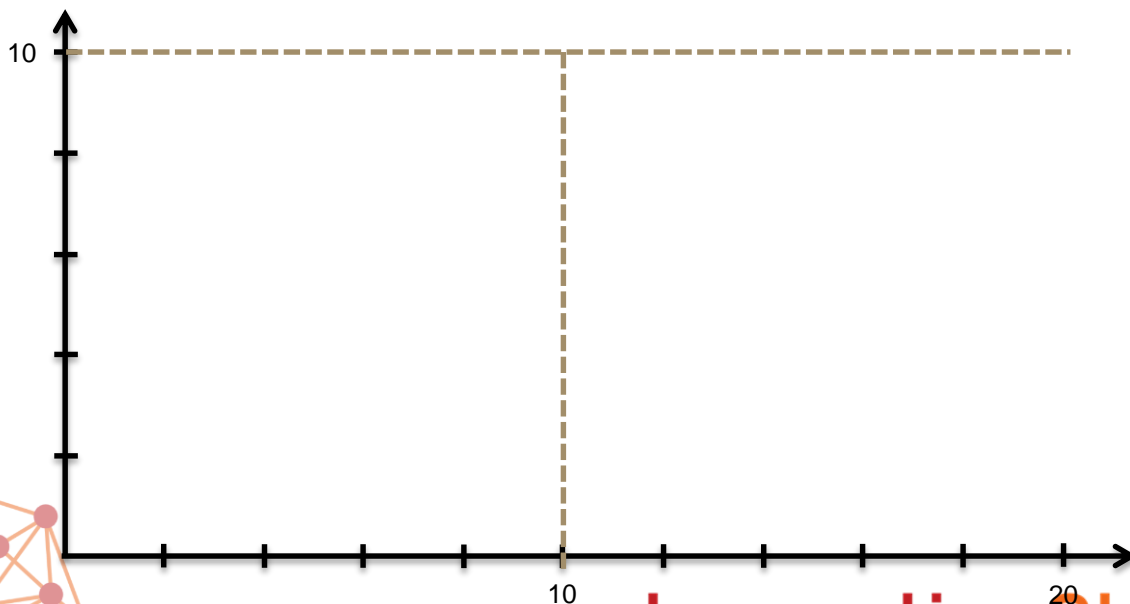
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

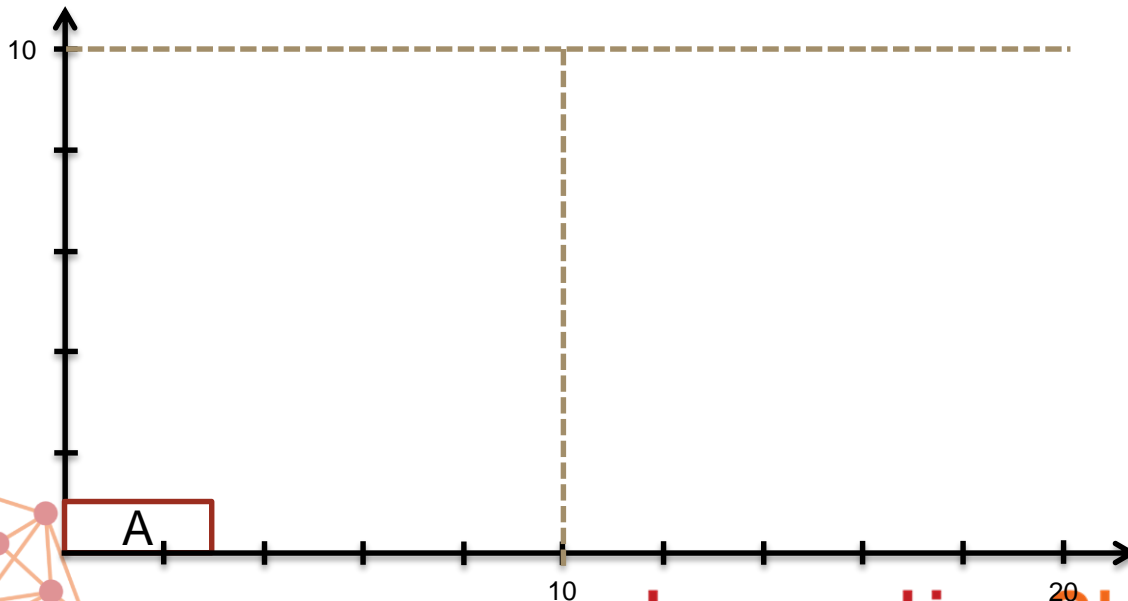
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

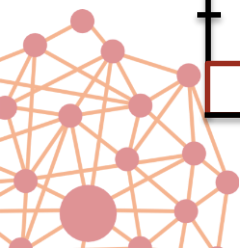
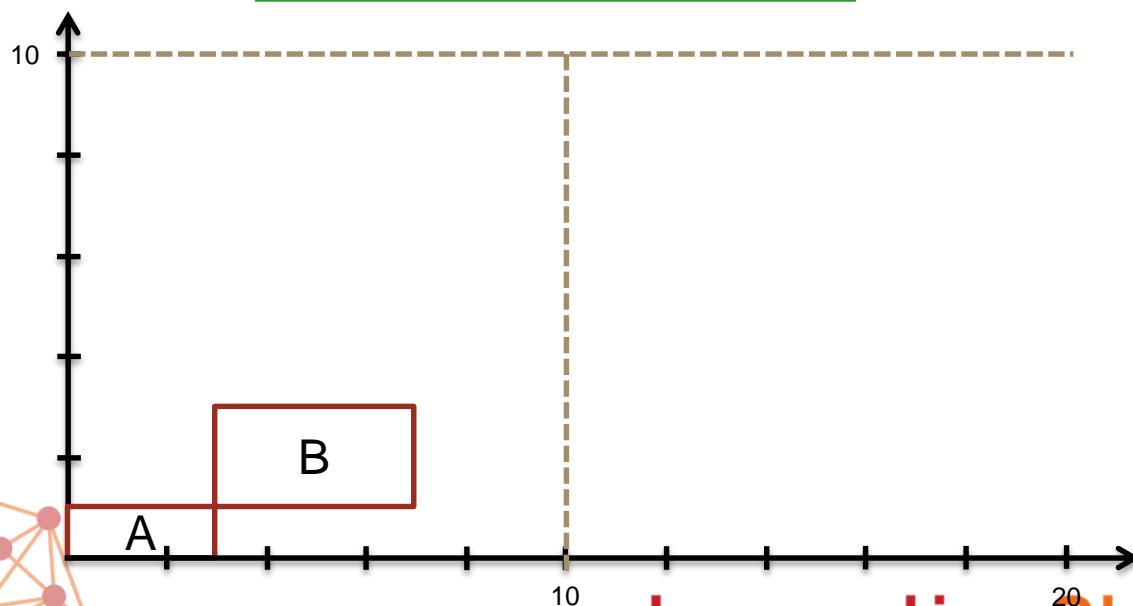
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

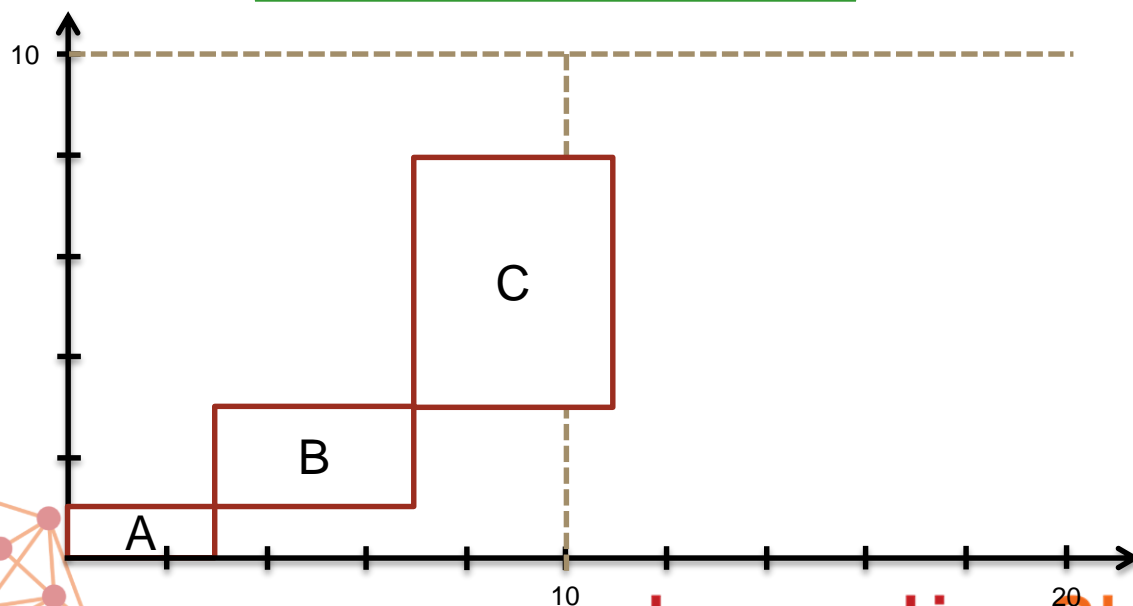
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

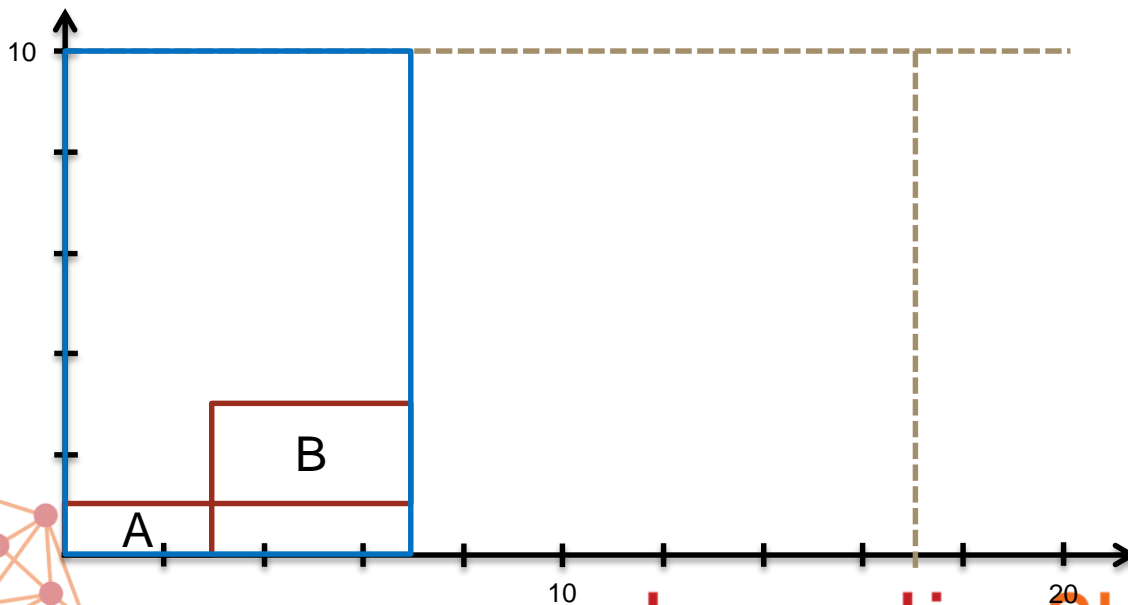
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

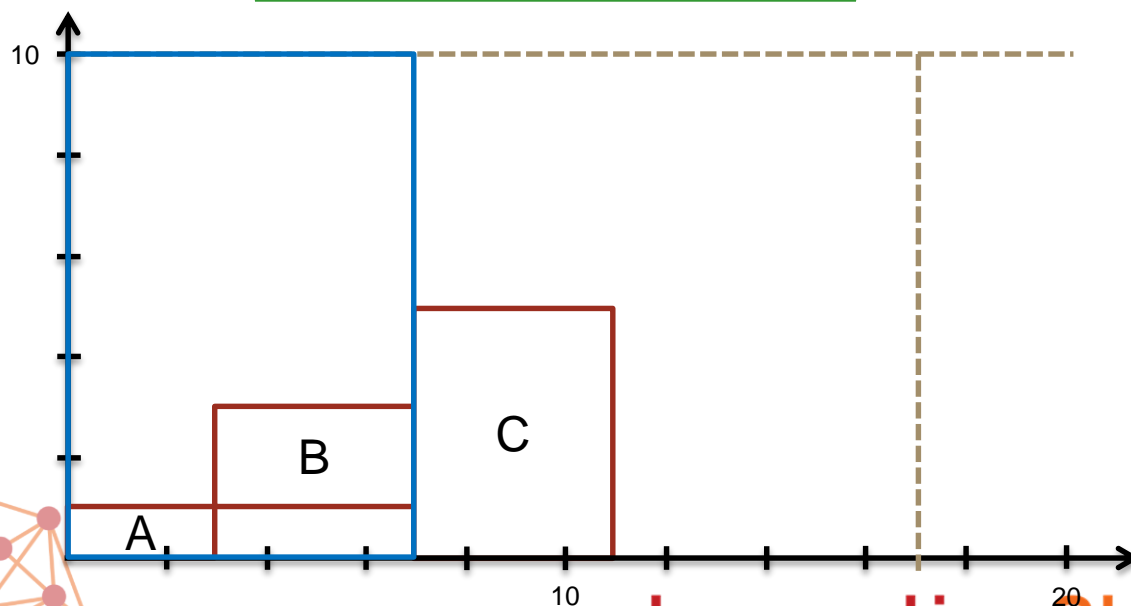
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

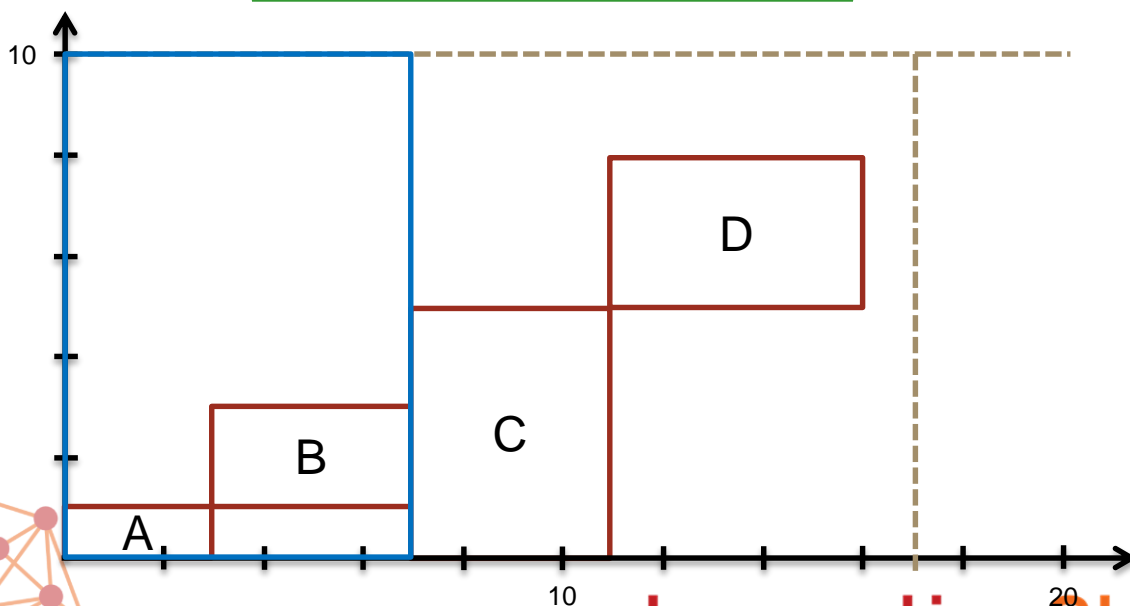
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

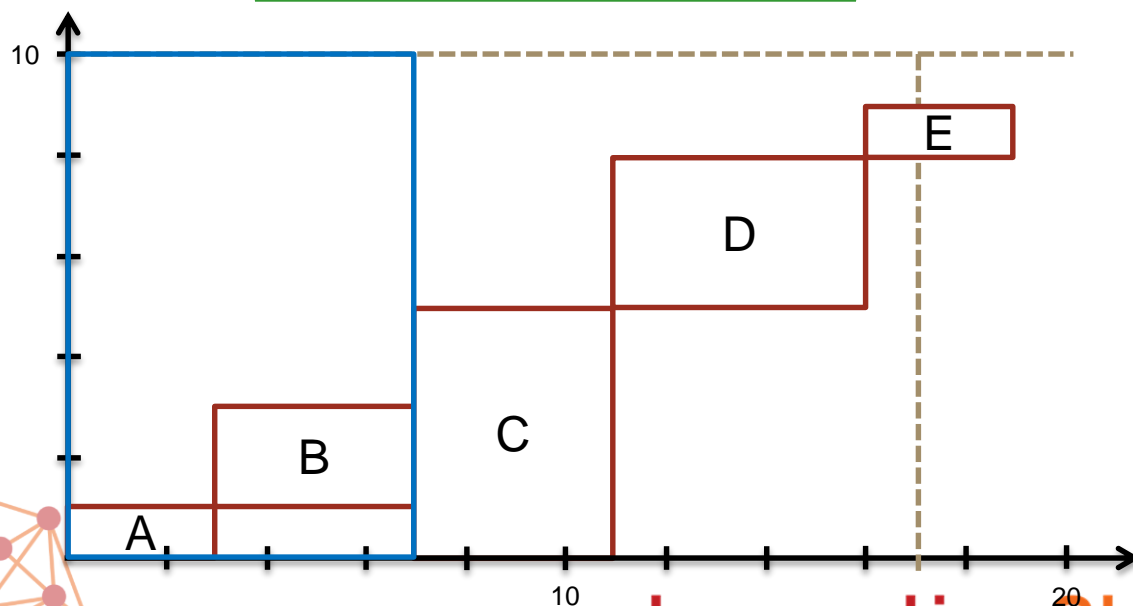
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

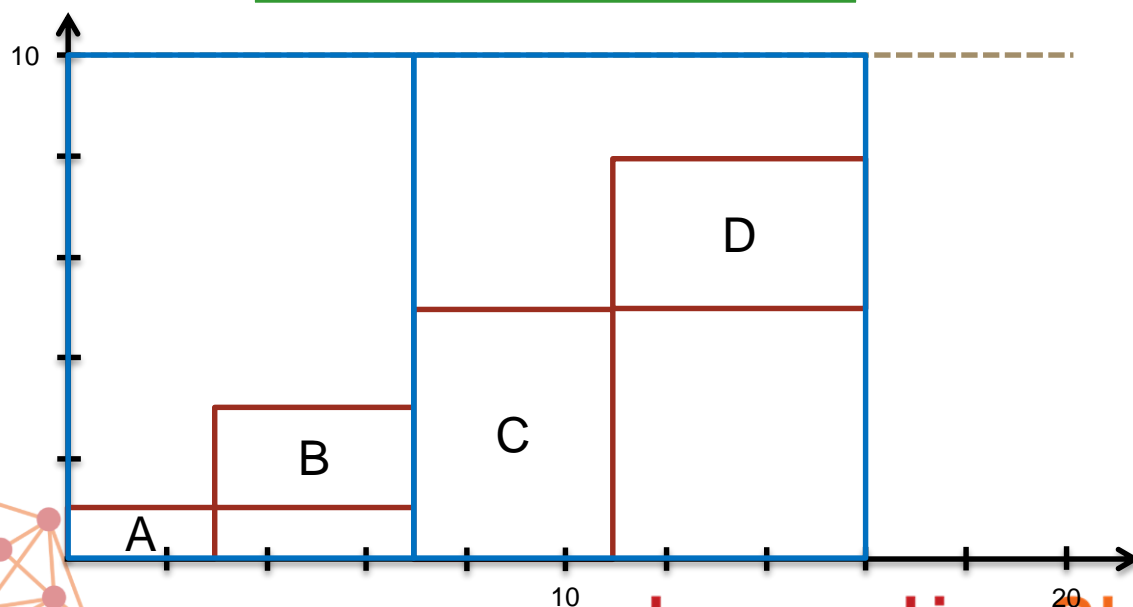
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

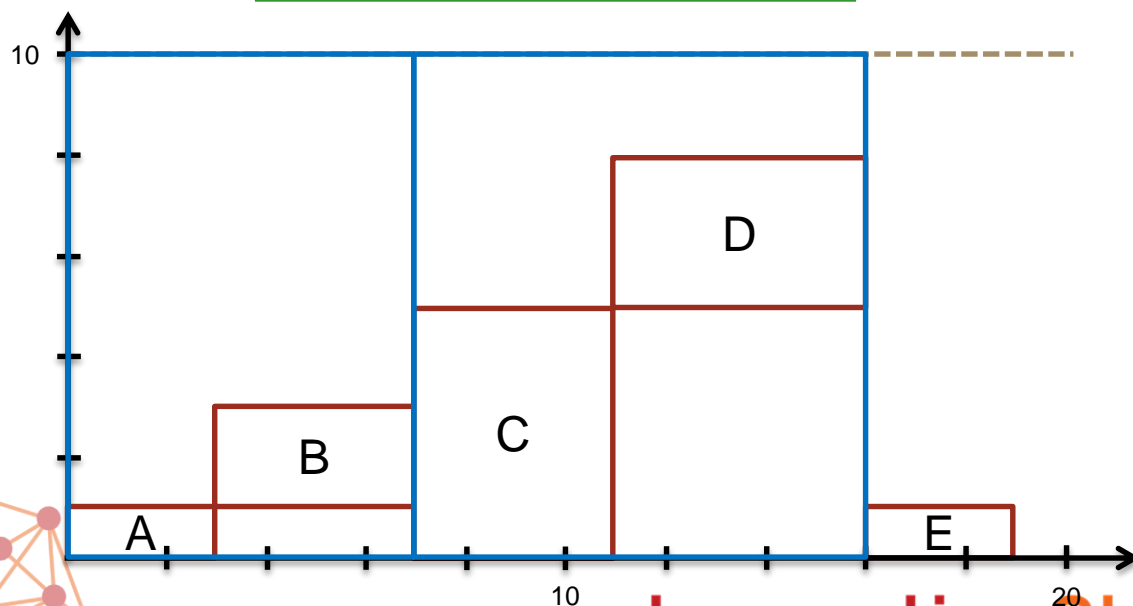
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

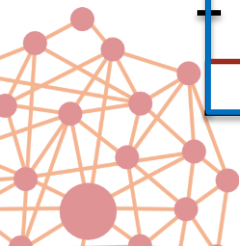
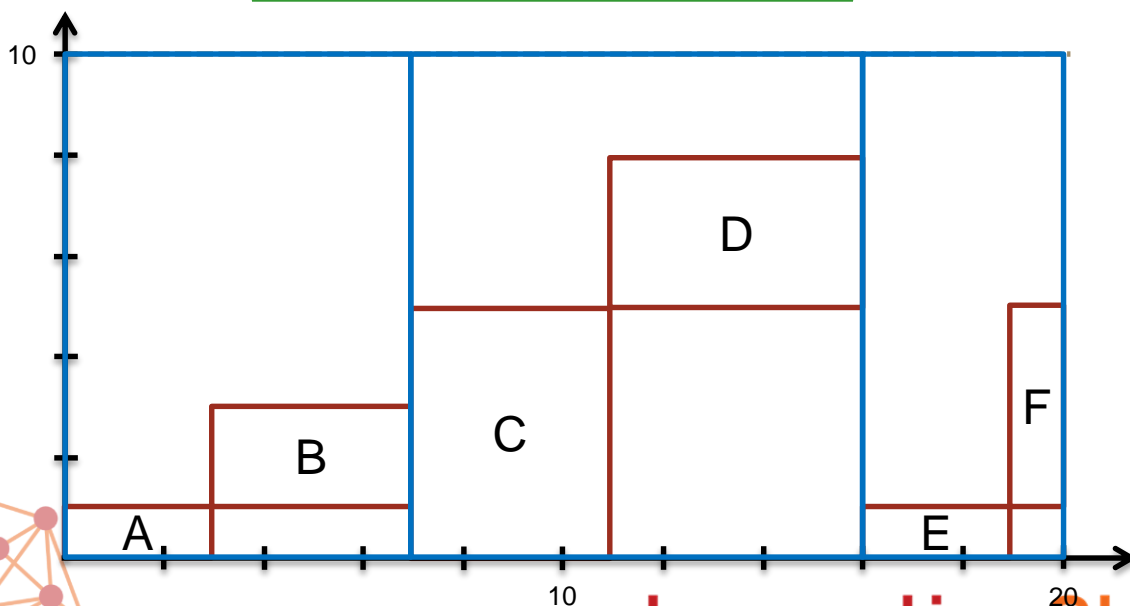
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 5

Séquence (A,B,C,D,E,F)



Exemple

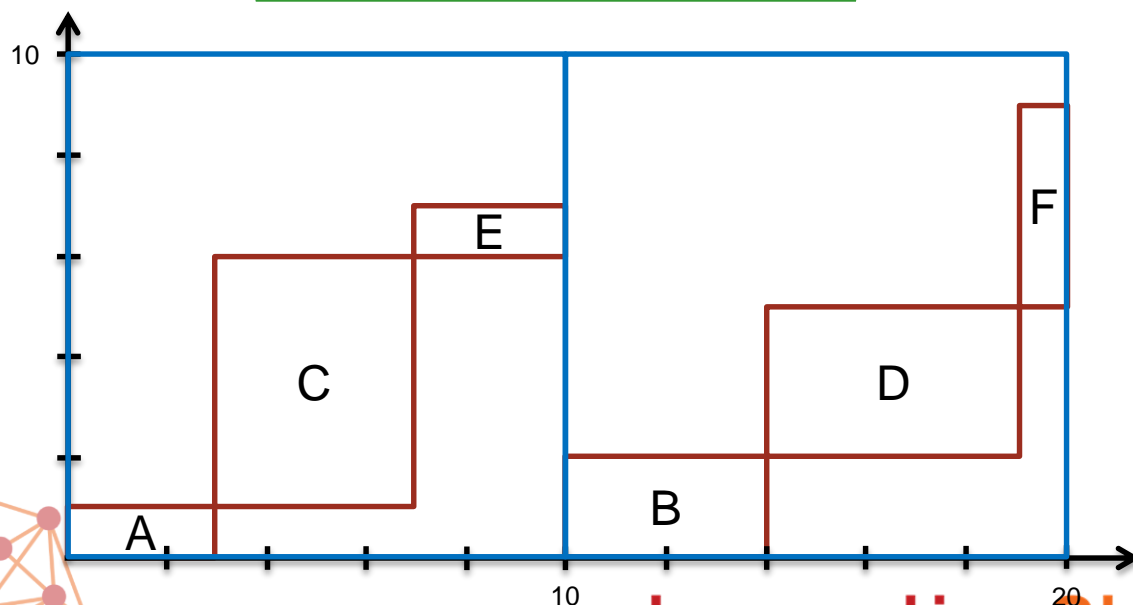
Données :

N°	A	B	C	D	E	F
Temps	3	4	4	5	3	1
Volume	1	2	5	3	1	4
Échéance	7	9	11	13	14	16

T	V
10	10

Retard autorisé 6

Séquence (A,C,E,B,D,F)



Cas particuliers

Durée de vie et volume très grands \Leftrightarrow minimisation du retard maximum dans une machine unique

- Revient à prendre les préparations dans l'ordre d'échéances croissantes
→ **Au sein de chaque fiole cet ordre est *dominant***
- Si le retard minium n'est pas nul il n'est pas possible de respecter toutes les échéances

En l'absence d'échéances \Leftrightarrow problème de « two-constraint bin-packing »



Programmation linéaire en nombres entiers

Variables :

- $X_{j,k} = 1$ si le job j est assigné à la fiole k
- $U_k = 1$ si la fiole k est utilisée

Contraintes :

- Chaque préparation est faite à partir d'**une seule fiole**
- Respect des **capacités** des fioles (durée de vie et volume)
- Les fioles sont ouvertes dans l'**ordre croissant**
- Chaque job respecte son échéance

Objectif :

- Minimiser le nombre de fioles utilisées



Résultats

Instances

- Littérature du bin-packing : 10 classes d'instances, avec pour chacune 10 instances pour [25,50,100,200] préparations

Résultats simple packing (pas d'échéances)

- Optimum en quelques minutes rapide pour 25 et 50 préparations
- Gap de 2 fioles en 10 minutes pour 100
- Out of Memory pour 200

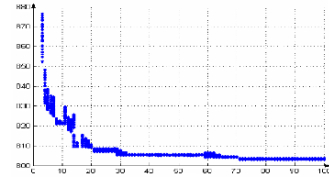
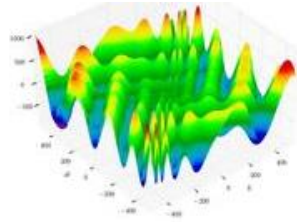
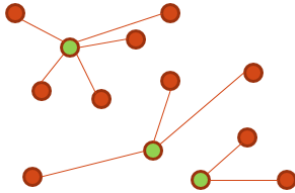
Avec contraintes d'échéances

- Optimum rapide pour 25 préparations
- Piètres résultats à partir de 50 préparations
- Out of Memory pour 200



LocalSolver : solveur à base de recherche locale

LocalSolver, un solveur innovant pour l'optimisation mathématique



Adopté par de nombreux industriels dans le monde



Airbus



Air Liquide



Altran Prime



Bouygues E&S



IT-CE



Kyoto University



Nanjing University



NIES Japan



Bouygues Telecom



Bouygues SA



CLAI



Colas UK



MBDA



Media Transports



Mediavision



Mereo



U. of Colorado Boulder



Dongbei University



Eco-Management



EDF



Mie University



Otaru University of Commerce



Renault



Rovi Corporation



Elettric 80



ESIEE Paris



French Army



Fujitsu Laboratories



Senshu University



Shanghai Jiao Tong U.



SNCF



Stellar Labs

Démarche de modélisation LocalSolver

Décisions : à quelle fiole assigner une préparation $\rightarrow X_{j,k}$

Expressions :

- Une fiole est ouverte si on lui assigne une préparation
- Temps auquel est réalisée une préparation :

```
endTime[v] <- startTimeVial[inVial[v]] + sum[v2 in 1..v] (if(x[v2][inVial[v2]], time[v2], 0));
```

\rightarrow expression simple de la contrainte d'échéance

Contraintes :

- Assigner une préparation à une seule fiole
- Respect du volume et de la durée de vie des fioles
- Respect des contraintes d'échéances

Opérateurs non-linéaires :
At, If, Max, ...

Objectif :

- Minimiser le nombre de fioles



Résultats sans contrainte d'échéance

	Nb Prép.	Borne inférieure	Meilleure solution connue (Monaci & Toth)	LocalSolver (5 minutes)
Classe 1	25	69	69	69
	50	135	135	135
	100	255	260	258
	200	503	510	504
Classe 6	25	101	101	101
	50	214	215	215
	100	405	410	410
	200	803	811	819



Résultats avec contrainte d'échéance

	Nb Prép.	Borne inférieure	LocalSolver (5 minutes)
Classe 1	25	69	70
	50	135	137
	100	255	265
	200	503	524
Classe 6	25	101	104
	50	214	221
	100	405	439
	200	803	903



Conclusion

Problème concret d'ordonnancement dans le milieu médical

- Impact économique pour l'hôpital : coût important des fioles
- Impact pour les patients : prise en compte des échéances de traitement

Approche directe par PLNE inefficace

- Problème intrinsèquement non-linéaire et fortement combinatoire
 - Linéarisation délicate : modèle PLNE pénible à écrire
 - Relaxation linéaire de piètre qualité
- PLNE opérante pour les instances de petite taille seulement

Approche directe par LocalSolver efficace

- Modélisation via des opérateurs mathématiques naturels
- De bons résultats en des temps très courts (minutes)
- Dépasse une approche dédiée de la littérature sur le cas sans échéance





Ordonnancement de la production de médicaments cytotoxiques avec LocalSolver

[Clément Pajean](#)

Frédéric Gardi

cpajean@innovation24.fr

fgardi@innovation24.fr

www.innovation24.fr