



Optimization of blood collection systems: Balancing service quality given to the donor and the efficiency in the collection planning.

Edgar Alfonso Lizarazo

► To cite this version:

Edgar Alfonso Lizarazo. Optimization of blood collection systems: Balancing service quality given to the donor and the efficiency in the collection planning.. Other. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 2013. English. NNT: 2013EMSE0698 . tel-00859974

HAL Id: tel-00859974

<https://theses.hal.science/tel-00859974>

Submitted on 9 Sep 2013

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.

NNT : 2013 EMSE 0698

THÈSE

présentée par

Edgar ALFONSO-LIZARAZO

pour obtenir le grade de
Docteur de l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Étienne

Spécialité : Génie Industriel

Optimisation de la collecte de sang : concilier la qualité de service au donneur de sang et l'efficience de l'organisation de la collecte

Soutenue à Saint-Etienne, le 04 juillet 2013

Membres du jury

Président :	Olivier GARRAUD	Professeur, Université Jean Monnet, Saint-Etienne
Rapporteurs :	Jean-Charles BILLAUT	Professeur, Université François-Rabelais, Tours
	Evren SAHIN	Maître de Conférences, HDR, École Centrale Paris, Paris
Examineurs:	Maria DI MASCOLO	Chargée de Recherche CNRS, Université de Grenoble
	Pierre RAMON-BALDIE	Directeur Adjoint, École Nationale Supérieure de Sécurité Sociale, St-Étienne
Directeur de thèse :	Xiaolan XIE	Professeur, École Nationale Supérieure des Mines de St-Étienne
Co-directeur de thèse :	Eric MARCON	Professeur, Université Jean Monnet, Saint-Etienne
Co-Encadrant :	Vincent AUGUSTO	Chargé de Recherche, École Nationale Supérieure des Mines de St-Étienne

Spécialités doctorales :
SCIENCES ET GENIE DES MATERIAUX
MECANIQUE ET INGENIERIE
GENIE DES PROCEDES
SCIENCES DE LA TERRE
SCIENCES ET GENIE DE L'ENVIRONNEMENT
MATHEMATIQUES APPLIQUEES
INFORMATIQUE
IMAGE, VISION, SIGNAL
GENIE INDUSTRIEL
MICROELECTRONIQUE

Responsables :
K. Wolski Directeur de recherche
S. Drapier, professeur
F. Gruy, Maître de recherche
B. Guy, Directeur de recherche
D. Graillet, Directeur de recherche
O. Roustant, Maître-assistant
O. Boissier, Professeur
J.C. Pinoli, Professeur
A. Dolgui, Professeur

EMSE : Enseignants-chercheurs et chercheurs autorisés à diriger des thèses de doctorat (titulaires d'un doctorat d'État ou d'une HDR)

AVRIL	Stéphane	PR2	Mécanique et ingénierie	CIS
BATTON-HUBERT	Mireille	PR2	Sciences et génie de l'environnement	FAYOL
BENABEN	Patrick	PR1	Sciences et génie des matériaux	CMP
BERNACHE-ASSOLLANT	Didier	PR0	Génie des Procédés	CIS
BIGOT	Jean Pierre	MR(DR2)	Génie des Procédés	SPIN
BILAL	Essaid	DR	Sciences de la Terre	SPIN
BOISSIER	Olivier	PR1	Informatique	FAYOL
BORBELY	Andras	MR(DR2)	Sciences et génie de l'environnement	SMS
BOUCHER	Xavier	PR2	Génie Industriel	FAYOL
BRODHAG	Christian	DR	Sciences et génie de l'environnement	FAYOL
BURLAT	Patrick	PR2	Génie Industriel	FAYOL
COURNIL	Michel	PR0	Génie des Procédés	DIR
DARRIEULAT	Michel	IGM	Sciences et génie des matériaux	SMS
DAUZERE-PERES	Stéphane	PR1	Génie Industriel	CMP
DEBAYLE	Johan	CR	Image Vision Signal	CIS
DELAFOSSÉ	David	PR1	Sciences et génie des matériaux	SMS
DESRAYAUD	Christophe	PR2	Mécanique et ingénierie	SMS
DOLGUI	Alexandre	PR0	Génie Industriel	FAYOL
DRAPIER	Sylvain	PR1	Mécanique et ingénierie	SMS
FEILLET	Dominique	PR2	Génie Industriel	CMP
FOREST	Bernard	PR1	Sciences et génie des matériaux	CIS
FORMISYN	Pascal	PR0	Sciences et génie de l'environnement	DIR
FRACZKIEWICZ	Anna	DR	Sciences et génie des matériaux	SMS
GARCIA	Daniel	MR(DR2)	Génie des Procédés	SPIN
GERINGER	Jean	MA(MDC)	Sciences et génie des matériaux	CIS
GIRARDOT	Jean-jacques	MR(DR2)	Informatique	FAYOL
GOEURLOT	Dominique	DR	Sciences et génie des matériaux	SMS
GRAILLOT	Didier	DR	Sciences et génie de l'environnement	SPIN
GROSSEAU	Philippe	DR	Génie des Procédés	SPIN
GRUY	Frédéric	PR1	Génie des Procédés	SPIN
GUY	Bernard	DR	Sciences de la Terre	SPIN
GUYONNET	René	DR	Génie des Procédés	SPIN
HAN	Woo-Suck	CR	Mécanique et ingénierie	SMS
HERRI	Jean Michel	PR1	Génie des Procédés	SPIN
INAL	Karim	PR2	Microélectronique	CMP
KERMOUCHE	Guillaume	PR2	Mécanique et Ingénierie	SMS
KLOCKER	Helmut	DR	Sciences et génie des matériaux	SMS
LAFOREST	Valérie	MR(DR2)	Sciences et génie de l'environnement	FAYOL
LERICHE	Rodolphe	CR	Mécanique et ingénierie	FAYOL
LI	Jean Michel		Microélectronique	CMP
MALLIARAS	Georges	PR1	Microélectronique	CMP
MOLIMARD	Jérôme	PR2	Mécanique et ingénierie	CIS
MONTHEILLET	Franck	DR	Sciences et génie des matériaux	SMS
PERIER-CAMBY	Laurent	PR2	Génie des Procédés	DFG
PIJOLAT	Christophe	PR0	Génie des Procédés	SPIN
PIJOLAT	Michèle	PR1	Génie des Procédés	SPIN
PINOLI	Jean Charles	PR0	Image Vision Signal	CIS
POURCHEZ	Jérémy	CR	Génie des Procédés	CIS
ROUSTANT	Olivier	MA(MDC)		FAYOL
STOLARZ	Jacques	CR	Sciences et génie des matériaux	SMS
SZAFNICKI	Konrad	MR(DR2)	Sciences et génie de l'environnement	CMP
TRIA	Assia		Microélectronique	CMP
VALDIVIESO	François	MA(MDC)	Sciences et génie des matériaux	SMS
VIRICELLE	Jean Paul	MR(DR2)	Génie des Procédés	SPIN
WOLSKI	Krzysztof	DR	Sciences et génie des matériaux	SMS
XIE	Xiaolan	PR0	Génie industriel	CIS

ENISE : Enseignants-chercheurs et chercheurs autorisés à diriger des thèses de doctorat (titulaires d'un doctorat d'État ou d'une HDR)

BERGHEAU	Jean-Michel	PU	Mécanique et Ingénierie	ENISE
BERTRAND	Philippe	MCF	Génie des procédés	ENISE
DUBUJET	Philippe	PU	Mécanique et Ingénierie	ENISE
FORTUNIER	Roland	PR	Sciences et Génie des matériaux	ENISE
GUSSAROV	Andrey	Enseignant contractuel	Génie des procédés	ENISE
HAMDI	Hédi	MCF	Mécanique et Ingénierie	ENISE
LYONNET	Patrick	PU	Mécanique et Ingénierie	ENISE
RECH	Joël	MCF	Mécanique et Ingénierie	ENISE
SMUROV	Igor	PU	Mécanique et Ingénierie	ENISE
TOSCANO	Rosario	MCF	Mécanique et Ingénierie	ENISE
ZAHOUANI	Hassan	PU	Mécanique et Ingénierie	ENISE

PR 0	Professeur classe exceptionnelle	Ing.	Ingénieur
PR 1	Professeur 1 ^{ère} classe	MCF	Maître de conférences
PR 2	Professeur 2 ^{ème} classe	MR (DR2)	Maître de recherche
PU	Professeur des Universités	CR	Chargé de recherche
MA (MDC)	Maître assistant	EC	Enseignant-chercheur
DR	Directeur de recherche	IGM	Ingénieur général des mines

SMS	Sciences des Matériaux et des Structures
SPIN	Sciences des Processus Industriels et Naturels
FAYOL	Institut Henri Fayol
CMP	Centre de Microélectronique de Provence
CIS	Centre Ingénierie et Santé

A

Mon épouse Yolanda

*pour m'avoir supporté, encouragé et
soutenu pour la préparation de ce travail*

Mon fils Juan Felipe

qui me donne la joie de vivre et toute ma motivation

Mes parents José et Araminta

*que ce travail soit pour eux une récompense et un
témoignage de reconnaissance de ma part pour tous
les sacrifices, efforts, encouragements et soutien qu'ils
n'ont cessé de m'apporter.*

Remerciements

Tout d'abord, je souhaiterais exprimer toute ma gratitude envers le professeur Xiaolan XIE qui m'a fait l'honneur, d'être mon directeur de thèse. La qualité de son encadrement m'a apporté, par ses encouragements permanents et ses suggestions fructueuses, une aide décisive qui m'a permis de mener à terme ce travail de recherche. De la même manière je remercie à mon encadrement de thèse Vincent AUGUSTO pour tous ses conseils précieux qu'il m'a promulgué, ainsi que à Professeur Eric MARCON pour son grand intérêt dans ce projet.

Je tiens aussi à remercier l'Ecole Nationale Supérieure de Sécurité Sociale (EN3S) pour avoir été intéressée par le sujet de ma thèse et financier cette projet de recherche et pour m'avoir donné l'accès aux ressources méthodologiques et documentaires de l'Ecole et faciliter les échanges avec les professionnels du service public social.

Je voudrais aussi remercier l'Etablissement Français du Sang (EFS) Région-Auvergne-Loire, en particulier le site Saint-Etienne, pour m'avoir donné l'accès aux ressources d'information et documentaires et faciliter les échanges avec les professionnels du système transfusionnelle.

Je voudrais aussi remercier à l'Université de la Sabana et COLCIENCIAS en Colombie pour leur soutien qui m'a permis de réaliser mon doctorat en France et de continuer mon projet professionnel en Colombie.

J'adresse mes remerciements à M. Jean Charles BILLAUT et Mme. Evrin SAHIN pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, ainsi qu'à M. Olivier GARRAUD, M. Pierre RAMON-BALDIE et Mme. Maria DI MASCOLO qui ont bien voulu faire partie du jury.

J'exprime également mes remerciements au personnel de l'Ecole des Mines de Saint-Etienne, aux personnes du Centre Ingénierie et Santé, aux membres de l'équipe I4S, ainsi que mes collègues de bureau pendant ces années pour les bons moments passés ensemble.

A tous les stéphanois un grand merci pour l'accueil chaleureux que nous ont donné à moi et ma famille pendant ces années.

Merci à ma famille, belle-famille et mes ami(e)s en France et Colombie pour leur soutien, qu'ils trouvent dans ce mémoire ma grande considération pour eux.

Ma dernière pensée va à tous ceux qui m'ont soutenu et supporté tout au long de cette thèse. Je remercie profondément mon épouse Yolanda elle a toujours su me comprendre même quand je traversais des moments difficiles et mon fils Juan Felipe qui me donne la joie de vivre et toute ma motivation. Ils m'ont apporté un soutien inestimable, sans lequel ce travail n'aurait probablement pas pu voir le jour. Je remercie aussi mes parents qui m'ont toujours encouragée pour continuer mes études. C'est grâce à tous eux que j'en suis là aujourd'hui.

Table des matières

1	Introduction générale	1
2	État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle	5
2.1	Organisation de la chaîne transfusionnelle	5
2.1.1	Présentation de l'Etablissement Français du Sang (EFS)	5
2.1.2	Cartographie du processus transfusionnel	8
2.1.3	Spécificités des systèmes de collecte de sang	10
2.1.4	Stratégie de recherche bibliographique	11
2.2	Logistique de la collecte de sang et de ses composants	12
2.2.1	Approches quantitatives	12
2.2.2	Approches qualitatives	18
2.3	Travaux liés aux autres maillons de la chaîne transfusionnelle	20
2.4	Réglementation d'hémovigilance concernant la collecte des composants sanguins	25
2.5	Sociologie du don	29
2.6	Positionnement et contribution scientifique de la thèse par rapport à la littérature	32
3	Modeling and simulation of blood collection systems	35
3.1	Background	35
3.2	General blood collection process	36
3.3	Formal modeling of blood collection process with Petri Nets	37
3.4	Quantitative modeling of donor collection systems	41
3.5	Performance indicators	43
3.6	Simulation model implementation	44
3.7	Experimental setting	46
3.8	Results	53
3.9	Conclusions	55
4	Simulation-based optimization for joint capacity planning and appointment scheduling of blood collections	61
4.1	Background	62
4.1.1	Appointment Scheduling	62
4.1.2	Stochastic simulation optimization	63
4.2	Problem formulation	65
4.3	Simulation-based optimization algorithms	69
4.4	Overall solution methodology	75
4.4.1	Neighborhood search by hyperbox	76
4.4.2	Probability of correct selection for a large solution set	79
4.4.3	Algorithm	82

4.5	Experimentation and Results	84
4.6	Conclusions	89
5	Mathematical programming approaches for capacity planning and appointment scheduling	93
5.1	Background	93
5.2	A queuing network approach for appointment scheduling of blood donors	97
5.2.1	Queuing network model	99
5.2.2	Appointment scheduling model	100
5.2.3	Experimentation and results	102
5.3	A simulation-optimization approach based on mathematical programming representation of event dynamics	109
5.3.1	Simulation-optimization with mathematical programming	110
5.3.2	Experimentation and Results	118
5.4	Conclusions	121
6	Planning of bloodmobile collection systems	125
6.1	Background	126
6.2	Problem setting	126
6.3	Tactical planning of bloodmobile collection systems	129
6.3.1	Planning mobile collections with fixed collection frequencies	129
6.3.2	Planning mobile collections with variable collection frequencies	134
6.3.3	Experimentation and Results	137
6.4	Operational planning of bloodmobile collection systems	140
6.4.1	Problem formulation	140
6.4.2	Experimental setting	146
6.4.3	Results	147
6.5	Conclusions	149
7	Conclusion générale	151
A	Introduction to the Petri net theory	155
B	Random number generation algorithms	157
C	Input and Output data : Planning of bloodmobile collections	161
D	Série temporelle arrivées des donneurs de sang total au site fixe	169
	Liste de publications	173
	Bibliographie	175

Table des figures

2.1	EFS Région Auvergne-Loire	7
2.2	Cartographie du processus transfusionnel	8
2.3	Trois profils d'arrivées de donneurs de sang	13
2.4	Profil dans les types principaux de catégories de problèmes [Beliën 2012]	33
3.1	Blood collection process	37
3.2	Petri net model of fixed site blood collection system	39
3.3	Petri net of mobile collection	40
3.4	Correspondences Petri net in donation area in fixed site - simulation sub model in ARENA	45
3.5	Animation screen simulation model fixed site	46
3.6	Intraday (within-day) arrival patterns of blood donors to fixed site .	47
3.7	Arrival pattern big mobile collection	48
4.1	Structure of a typical simulation optimization process[Chen 2010] . .	65
4.2	OCBA procedure [Chen 2010]	72
4.3	Solution method	75
4.4	COMPASS MPA vs. HYPERBOX MPA [Xu 2011]	77
4.5	Hyperbox arrival time plasma donor $\vec{t}_{kpl}$	78
4.6	Hyperbox arrival time plasma donor $\vec{t}_{kpl}$	79
4.7	$P(CS)$ vs. k [Cui 2008]	80
4.8	Augmented function Y^* - Thursday arrival pattern	85
4.9	Expected service level $E(F)$ - Thursday arrival pattern	86
5.1	Queueing network of the blood collection system	99
6.1	Regional EFS structures	127
6.2	EFS Region Auvergne-Loire	128
6.3	Expected number of donations.	135
6.4	WB mobile collections	138
6.5	WB total collections	138
6.6	RBC Stock level	139
6.7	Weekly plan of bloodmobile collections	149
A.1	A Petri net given as a model	155
D.1	Méthodologie construction modèles de prévision	169
D.2	Arrivées des donneurs de sang total au site fixe étudié	170
D.3	Fonctions d'autocorrelation	170
D.4	Tests de Dickey-Fuller et de Ljung-Box	170

D.5	Modèle de prévision SARIMA des arrivées de donneurs de sang total au site fixe étudié	172
-----	--	-----

Liste des tableaux

2.1	Bilan de l'activité EFS Auvergne-Loire [EFS 2010]	8
2.2	Exigences réglementaires relatives au don	28
2.3	Dons de sang supplémentaires disponibles grâce à une relaxation des critères de refus (2000-01)	29
3.1	Hourly arrival rate of WB donors in fixed site	48
3.2	Appointment strategies	49
3.3	Hourly arrival rate of WB donors in mobile collection	49
3.4	Human resource planning for fixed site collection	50
3.5	No-show and deferral probabilities	50
3.6	Probability distribution for activity times	51
3.7	Validation tests	53
3.8	Best and worst configurations for fixed site collection for Monday arrival pattern	57
3.9	Best and worst configurations for fixed site collection for Thursday arrival pattern	57
3.10	Best and worst configurations for fixed site collection for Friday arrival pattern	58
3.11	Best and worst configurations for fixed site collection for Tuesday arrival pattern	58
3.12	Best and worst configurations for mobile collection	59
4.1	Strategies comparison Monday arrival pattern	87
4.2	Strategies comparison Tuesday arrival pattern	87
4.3	Strategies comparison Thursday arrival pattern	88
4.4	Strategies comparison Friday arrival pattern	88
4.5	Solutions Monday arrival pattern	90
4.6	Solutions Tuesday arrival pattern	90
4.7	Solutions Thursday arrival pattern	91
4.8	Solutions Friday arrival pattern	91
5.1	Hourly arrival rate of WB donors in fixed site	102
5.2	Physician planning	103
5.3	Station service rate	103
5.4	Empirical appointment strategies	104
5.5	MINLP strategy for Monday WB Arrival pattern	105
5.6	MINLP strategy for Tuesday WB Arrival pattern	105
5.7	MINLP strategy for Thursday WB Arrival pattern	106
5.8	MINLP strategy for Friday WB Arrival pattern	106
5.9	Appointment strategy ranking under Monday WB Arrival pattern	107

5.10	Appointment strategy ranking under Tuesday WB Arrival pattern . . .	107
5.11	Appointment strategy ranking under Thursday WB Arrival pattern . . .	108
5.12	Appointment strategy ranking under Friday WB Arrival pattern . . .	108
5.13	Physician planning	118
5.14	Optimal values mathematical model	119
5.15	Appointment strategy ranking under Monday WB Arrival pattern . . .	120
5.16	Appointment strategy ranking under Tuesday WB Arrival pattern . . .	120
5.17	Appointment strategy ranking under Thursday WB Arrival pattern . . .	121
5.18	Appointment strategy ranking under Friday WB Arrival pattern . . .	121
5.19	Appointment scheduling Monday arrival pattern	123
5.20	Appointment scheduling Tuesday arrival pattern	123
5.21	Appointment scheduling Thursday arrival pattern	124
5.22	Appointment scheduling Friday arrival pattern	124
6.1	Mobile collections	146
6.2	Transportation times	146
6.3	Durations of blood collections (min)	147
6.4	Combination of blood collections of the week	148
6.5	Planning of combinations over the week	148
C.1	Tactical planning of bloodmobile collections Model B - 1st. Semester . . .	162
C.2	Tactical planning of bloodmobile collections Model B - 2nd. Semester . . .	163
C.3	Combinations of whole blood collections	164
C.4	Parameter α_{ic}	165
C.5	Resource Requirements	165
C.6	Secretaries planning	166
C.7	Physicians planning	166
C.8	Nurses planning	167
C.9	Drivers planning	168

Introduction générale

Selon l'organisation mondiale de la santé [WHO 2010] « chaque pays est confronté à un défi permanent pour recueillir suffisamment de sang provenant de donneurs sûrs pour répondre aux besoins nationaux ». Dans ce contexte, le don de sang par des donneurs volontaires et non rémunérés est reconnu comme étant crucial pour la sécurité et la durabilité de l'approvisionnement national de PSL (Produits Sanguins Labiles). Les services de transfusion sanguine sont confrontés à un double défi : assurer à la fois un approvisionnement suffisant et de qualité et la sécurité des produits sanguins pour les patients dont la vie ou le bien-être dépend d'une transfusion sanguine. La disponibilité en temps opportun de sang et de produits sanguins est essentielle dans tous les établissements de santé dans lesquels les transfusions sont effectuées. Pour ces raisons, les services de transfusion sont profondément liés aux systèmes de collecte de sang.

En France, les donneurs de sang sont volontaires et non rémunérés. L'Établissement Français du Sang (EFS) est l'opérateur civil unique de la transfusion en France. La transfusion sanguine, dont l'EFS a le monopole depuis 2000, comprend le don de sang total, le don de plasma et le don de plaquettes. L'EFS est le garant de la sécurité de la chaîne transfusionnelle, du donneur au receveur. Il contribue à soigner plus de 1 million de malades chaque année. L'EFS est présent sur l'ensemble du territoire (dont les DOM) avec 152 sites de collecte et 40 000 collectes mobiles par an [EFS 2011]. De manière schématique le processus d'activité de l'EFS peut se décomposer en trois grandes étapes : la collecte du sang qui consiste à prélever le sang d'un donneur, la production et qualification de produits sanguins labiles (PSL), et enfin la distribution des PSL à des établissements de santé pour leur utilisation. Ce processus est largement maîtrisé et standardisé sur sa deuxième étape car soumis à une réglementation très stricte et des contrôles réguliers par les tutelles. En revanche, la collecte du sang dans son organisation et sa mise en œuvre est laissée à la discrétion des EFS (hormis pour les aspects hygiène et sécurité).

Les produits sanguins labiles (PSL) sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Parmi les principaux PSL que prélève, prépare, qualifie et distribue l'EFS, on distingue : le sang total, les globules rouges, les plaquettes et le plasma. Les rapports d'activité de l'EFS font état d'une demande croissante de PSL. Les cessions de CGR aux établissements de santé atteignent un niveau de 2 432 076 poches en 2011, soit une augmentation de 3% par rapport à 2010. Cette progression est plus soutenue que les années précédentes, (+

1,4% en 2010 ; + 2,8% en 2009). Au total, l'évolution cumulée des cessions depuis 2000, année de création de l'établissement, atteint + 23,9% à la fin de l'exercice 2011. Les cessions de plasma aux établissements de santé s'élèvent à 378 286 poches, en diminution de 0,64% par rapport à 2010. La hausse cumulée depuis 2000 s'élève à + 46,2%. En 2011, les cessions de plaquettes (mélanges de concentrés de plaquettes standard (MCPS) et concentrés de plaquettes d'aphérèses (CPA) augmentent de 5,2% par rapport à 2010, pour atteindre 290 177 poches [EFS 2011]. En 2011, la hausse des cessions de concentrés de globules rouges (CGR) a induit une élévation du niveau des prélèvements de 4,8% par rapport à 2010.

L'augmentation de la consommation de produits sanguins est liée à l'augmentation des besoins de la population. Au-delà des besoins classiques liés à la chirurgie en générale, la transfusion sanguine est une indication maintenant associée à plusieurs pathologies : cancer, maladie hématologiques, myélodysplasie et/ou consécutives à des traitements comme notamment les chimiothérapies lourdes qui sont de plus en plus apaisantes (besoin en globules rouges) et les antiagrégants (besoin en plaquettes dans les cas d'hémorragie). Compte tenu de l'évolution de l'indication des maladies concernées et du vieillissement de la population, et sous réserve que des alternatives thérapeutiques (EPO par exemple) constituent une réponse suffisamment adaptée, les besoins en produits sanguins pourraient augmenter encore.

Dans ce contexte, la collecte de sang poursuit de multiples objectifs : approvisionnement stable de composants sanguins pour la préparation et la qualification de PSL, réduction de la pénurie de produits sanguins et aussi des produits sanguins périmés, faibles temps d'attente des donneurs, maximisation de l'utilisation des ressources humaines et matérielles, faibles coûts d'exploitation, et le plus important, la collecte de sang doit être en accord avec tous les protocoles de qualité et de sécurité pour éviter les événements indésirables. Les activités de collecte de sang et de ses composants sont réalisées sur des sites fixes et mobiles. Le pourcentage de prélèvements réalisés en site fixe est de 28% pour l'année 2011. L'aphérèse plasmatisque en site fixe s'est maintenue avec 74% des procédures réalisées. Les prélèvements de CPA sont réalisés à 99% en site fixe. Seuls deux EFS régionaux ont maintenu un prélèvement de plaquettes d'aphérèse en collectes mobiles (1 199 en Bourgogne Franche-Comté et 439 en Nord de France). Ces deux régions devraient réduire en 2012 la part des CPA en collecte mobile et ainsi permettre à l'EFS d'atteindre l'objectif de 100% de CPA en site fixe.

Afin d'assurer la demande vitale en PSL, il est primordial d'optimiser la logistique liée aux activités de collecte. Compte tenu du contexte français du don de sang volontaire et non rémunéré, mais aussi des pressions des autorités publiques pour limiter les coûts, il est important pour l'EFS de proposer aux donneurs les meilleures conditions possibles de services afin de maintenir la fidélité tout en gardant les coûts sous contrôle. Répondre aux attentes de qualité de service des donneurs de sang représente un véritable défi pour l'opérateur français qui doit

faire face à une demande toujours croissante.

Pour cela, l'Ecole Nationale Supérieure de Sécurité Sociale (EN3S) conscient de la grande importance de l'activité transfusionnelle dans le système de santé publique et l'impact des techniques de recherche opérationnelle dans l'amélioration des Services de Soins a décidé de financer ce projet de recherche qui développe les objectifs suivants :

Objectifs scientifiques

L'EFS mène une réflexion dans le but d'utiliser de manière plus efficiente les dispositifs de collecte en sites fixes et mobiles pour (i) améliorer la qualité de service rendue au donneur (i.e. minimisation du temps relatif à la collecte et minimisation des attentes), et (ii) améliorer l'efficacité des systèmes de collecte de sang sans compromettre la qualité et la sécurité de prélèvement. En conséquence, l'amélioration de l'efficacité des collectes de sang, tant du point de vue de leurs coûts que de leur efficience au niveau tactique et opérationnelle pour attirer de nouveaux donneurs et maintenir la fidélité des donneurs existants pourrait devenir un point crucial du dispositif de fabrication des produits sanguins.

Pour cela cette thèse propose et développe des outils opérationnels pour :

1. **La modélisation des dispositifs de collecte** (site fixe et collectes mobiles) qui permet d'analyser, de cartographier et de diagnostiquer les systèmes de collecte afin de construire et évaluer quantitativement les indicateurs de performance du système (niveau de service, temps d'attente des donneurs, temps de séjour des donneurs dans le système, identification de ressources goulots, etc.).
2. **La régulation des flux de donneurs** qui consiste à créer les conditions de l'adéquation entre les flux de donneurs et la capacité d'accueil. Elle consiste à planifier des rendez-vous pour une partie importante de donneurs.
3. **La planification de collectes mobiles** qui est une question fondamentale dans la gestion de la collecte, i.e. comment planifier au niveau tactique et opérationnel les campagnes de collectes mobiles pour garantir l'autosuffisance d'approvisionnement de PSL.

Plan de la thèse

En accord avec ces objectifs, la thèse se décompose en six chapitres :

Le chapitre 2 propose une étude bibliographique sur la gestion de transfusion sanguine, en particulier sur : (i) la logistique de la collecte de sang et de ses composants, (ii) la logistique de la chaîne transfusionnelle, (iii) les pratiques et la réglementation d'hémovigilance concernant la collecte de composants sanguins, et (iv) la sociologie du don.

Le chapitre 3 présente une méthode d'analyse des dispositifs de collecte basée sur des techniques de simulation à événements discrets. Une modélisation préalable des flux de donneurs dans les systèmes de collecte en sites fixes et mobiles à l'aide de réseaux de Pétri est proposée. Deux modèles de simulation sont ensuite construites afin de simuler l'activité opérationnelle des flux de donneurs dans les sites fixes et mobiles.

Les chapitres 4 et 5 présentent les modèles développées pour la régulation de flux de donneurs, notamment pour la planification optimale des rendez-vous des donneurs de plasma et de plaquettes et la planification de la capacité dans les systèmes de collecte au site fixe. Différentes approches sont proposées :

- Construction d'un algorithme basée sur techniques d'optimisation stochastique via simulation.
- Modèles de programmation mathématique : (i) Modèle de programmation en nombres entiers non-linéaire (MINLP) basée sur réseaux de files d'attente et (ii) Représentation et évaluation des systèmes à événements discrets à travers de programmation mathématique.

Le chapitre 6 présente les modèles développées pour la planification de collectes mobiles :

- Modèles de programmation linéaire en nombres entiers (PLNE) pour la planification au niveau tactique des collectes afin de garantir l'autosuffisance à niveau régional des CGR.
- Modèle de programmation linéaire en nombres entiers (PLNE) pour la planification au niveau opérationnelle des collectes pour l'organisation du travail des équipes en charge de la collecte.

Finalement une conclusion générale résumant les apports de cette recherche sera proposée ainsi que plusieurs propositions pour des travaux futurs.

État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

Sommaire

2.1 Organisation de la chaîne transfusionnelle	5
2.1.1 Présentation de l'Etablissement Français du Sang (EFS) . . .	5
2.1.2 Cartographie du processus transfusionnel	8
2.1.3 Spécificités des systèmes de collecte de sang	10
2.1.4 Stratégie de recherche bibliographique	11
2.2 Logistique de la collecte de sang et de ses composants . . .	12
2.2.1 Approches quantitatives	12
2.2.2 Approches qualitatives	18
2.3 Travaux liés aux autres maillons de la chaîne transfusionnelle	20
2.4 Réglementation d'hémovigilance concernant la collecte des composants sanguins	25
2.5 Sociologie du don	29
2.6 Positionnement et contribution scientifique de la thèse par rapport à la littérature	32

2.1 Organisation de la chaîne transfusionnelle

2.1.1 Présentation de l'Etablissement Français du Sang (EFS)

Créé le 1er janvier 2000 et né de la loi du 1er juillet 1998, l'Etablissement Français du Sang est l'opérateur civil unique de la transfusion en France. Placé sous la tutelle du ministère en charge de la Santé, sa mission première de service public est d'assurer l'autosuffisance de la France en produits sanguins et garantir la sécurité de la chaîne transfusionnelle, du donneur au receveur dans des conditions de qualité optimales. La transfusion sanguine comprend le don de sang, le don de plasma et le don de plaquettes. L'EFS gère les activités de collecte, de

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

préparation, de qualification et de distribution des produits sanguins labiles et fournit plus de 1900 établissements de santé (hôpitaux et cliniques) partout en France. L'Etablissement Français du Sang est présent sur l'ensemble du territoire (dont DOM) avec 17 établissements régionaux, 152 sites de collecte et 40 000 collectes mobiles. L'EFS répond chaque année aux besoins en produits sanguins d'un million de malades.

L'EFS assure également l'approvisionnement en plasma du Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), en vue de la fabrication de médicaments dérivés du sang. Chaque année, ces médicaments permettent de soigner plus de 500 000 malades. L'EFS mène aussi des activités thérapeutiques et des activités de recherche dans des domaines comme l'ingénierie et la thérapie cellulaires et tissulaires.

En France, le don du sang est régi par les principes fondateurs de la transfusion sanguine (loi du 21 juillet 1952). Ces principes fondateurs sont :

- *L'anonymat* : l'identité du donneur et du receveur de sang est seulement connue de l'EFS.
- *Le bénévolat* : le don de sang ne peut être rémunéré sous quelque forme que ce soit.
- *Le volontariat* : acte librement consenti, le don de sang n'est soumis à aucune contrainte.
- *Le non-profit* : le sang et les produits sanguins ne peuvent être sources de profit.

En tenant en compte le rapport de 2011 [EFS 2011], l'EFS a fait face à une augmentation globale de 4,8% des prélèvements Sanguins. Le don de sang total est la forme de don la plus courante. Il permet de prélever, en même temps, tous les composants du sang (globules rouges, plaquettes, plasma). Les prélèvements de sang total homologués évoluent de 4,7% par rapport à 2010 (2 586 913 prélèvements).

Les dons en aphérèse permettent de prélever un ou plusieurs composant(s) sanguin(s) à l'aide d'un séparateur de cellules. Cette technique offre l'avantage de restituer au donneur les autres composants sanguins tout en prélevant un volume plus important du composant qui fait l'objet du don. En 2011, 601 510 prélèvements par aphérèse ont été effectués, ces prélèvements représentent 18,9% des prélèvements totaux de l'EFS.

Par rapport aux candidats au don en 2011, la fréquentation des collectes de l'EFS est en augmentation par rapport à 2010. Sur le plan national, la progression des candidats est de 3,5% et se rapproche du cap des 1 900 000. Ainsi le nombre de dons moyen annuel par donneur augmente et atteint 1,85 en 2011, contre 1,81 en 2010. En matière d'ajournement (contre-indications médicales au don), les chiffres

montrent une situation stable entre 2009 et 2011, période d'application de l'arrête du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. Le nombre de candidats ajournés est de 283 041 avec 14 042 ajournements de plus qu'en 2010, soit 14,9% des candidats contre 14,6% en 2010. L'an dernier, cette réduction des ajournements était liée à l'importante fidélisation des donneurs en aphérèse.

Les cessions de PSL demeurent soutenues en 2011 avec une progression de 2,8% par rapport à 2010. Les cessions de CGR (concentrés de globules rouges) aux établissements de santé atteignent un niveau de 2 432 076 poches en 2011, soit une augmentation de 3% par rapport à 2010. Au total, l'évolution cumulée des cessions depuis 2000, année de création de l'établissement, atteint 23,9% à la fin de l'exercice 2011. Les cessions de plaquettes (mélanges de concentrés de plaquettes standard (MCPS) et concentrés de plaquettes d'aphérèses (CPA) augmentent de 5,2% par rapport à 2010, pour atteindre 290 177 poches. Les cessions de plasma aux établissements de santé s'élèvent à 378 286 poches, en diminution de 0,64% par rapport à 2010. La hausse cumulée depuis 2000 s'élève à 46,2%.

L'EFS Auvergne-Loire constitue l'un des établissements régionaux de l'EFS. Au sein de ce établissement les études de ce mémoire ont été développées. La figure 2.1 présente l'organisation de cette région, avec 7 sites fixes où tous les composants sanguins sont préparés, qualifiés et distribués sur le site principal situé à Saint-Étienne. La région compte environ 650 sites potentiels de collecte mobiles. Il est important de noter que les sites fixes n'organisent pas tous de collectes mobiles.

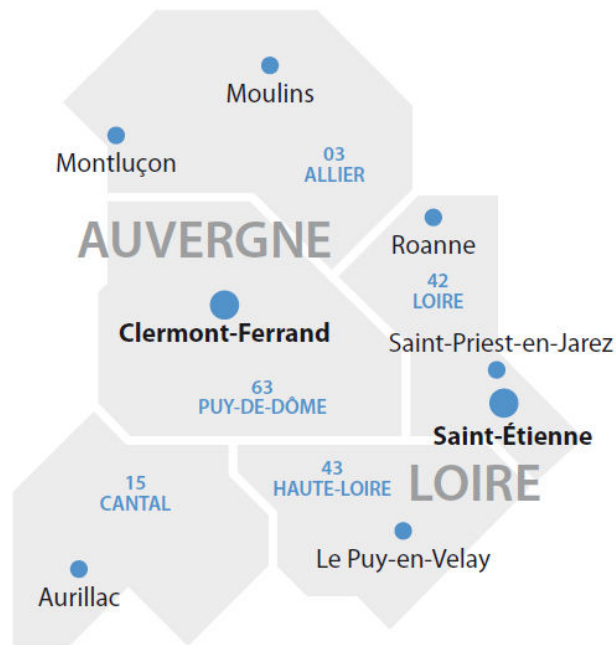


FIGURE 2.1 – EFS Région Auvergne-Loire

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

La table 2.1 montre quelques chiffres sur l'évolution de prélèvements et délivrance dans cette région.

	2010	2009
Évolution des prélèvements		
Sang total	108 000	109 771
Aphérèses plasmatiques	19 230	19 701
Aphérèses plaquettaires	4 725	5 953
Distribution/délivrance aux établissements de santé		
Concentrés de globules rouges	89 384	88 004
Plasma thérapeutique	14 324	14 265
Concentrés plaquettaires	9 452	10 021

TABLE 2.1 – Bilan de l'activité EFS Auvergne-Loire [EFS 2010]

2.1.2 Cartographie du processus transfusionnel

Avec l'évolution des technologies et une réglementation plus stricte, les chaînes d'approvisionnement de sang ont changé et les intérêts dans ce domaine ont été renouvelés. Le lecteur est renvoyé vers [Pierskalla 2005] pour un état de l'art complet à ce sujet.

La figure 2.2 [Courbil 2007] permet de visualiser les différents maillons, de la chaîne d'approvisionnement des produits sanguins.

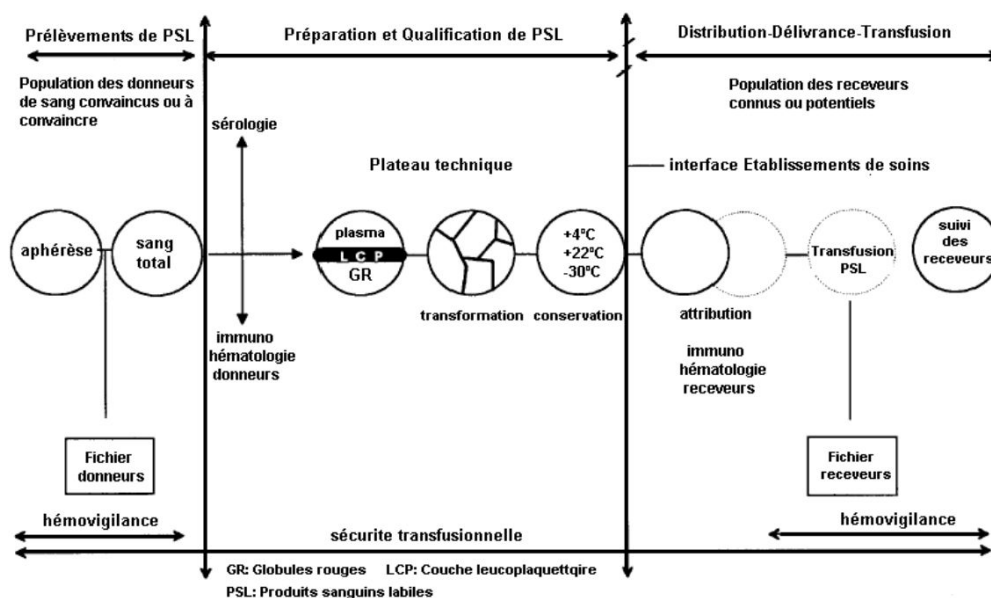


FIGURE 2.2 – Cartographie du processus transfusionnel

Prélèvement : Il s'agit de la première étape du processus transfusionnel. Cette activité consiste à prélever la matière première et à la transmettre aux deux activités responsables de la mise à disposition de produits finis : (i) les activités de préparation et (ii) les activités de qualification. L'activité de prélèvement est réalisée au travers de collectes qui peuvent être réalisées tant sur sites fixes que sur sites mobiles.

Préparation : Cette activité permet le passage indispensable du sang matière « première » au produit fini : le produit sanguin labile. Parallèlement à la qualification des échantillons, les poches sont acheminées vers un plateau technique pour la préparation et transformation de produits sanguins. Dans le cadre de la thérapeutique transfusionnelle, on ne transfuse aujourd'hui que la quantité de sang nécessaire et les éléments actifs dont le malade a besoin. L'étape de la préparation permet donc la fabrication de divers produits sanguins contenant du plasma, des plaquettes ou des globules rouges. Les différents concentrés obtenus font systématiquement l'objet d'un enregistrement informatique et d'un étiquetage assurant la traçabilité de chaque produit.

Qualification biologique des dons : La phase de qualification permet de garantir la qualité et la sécurité des produits sanguins délivrés aux patients. Les tubes d'échantillons prélevés sur le donneur sont acheminés vers un Laboratoire de Qualification Biologique du Don (LQBD). La qualification permet d'avoir les données nécessaires à la compatibilité donneur-receveur et de maîtriser le risque de transmission de maladies infectieuses. Elle participe également au dépistage d'anomalies ou de particularités chez le donneur lorsqu'elles sont mises en évidence à l'occasion des examens biologiques pratiqués.

Distribution : Dans cette activité l'ensemble des stocks de produits finis est géré et réparti à travers le maillage transfusionnel (sites ou dépôts) d'une région. La fourniture de produits sanguins labiles par un établissement de transfusion sanguine à d'autres établissements de transfusion sanguine, aux établissements de santé gérant des dépôts de sang et aux fabricants de produits de santé dérivés du sang humain ou de ses composants.

Délivrance et transfusion : Il s'agit de la mise à disposition de produits sanguins labiles sur prescription médicale en vue de leur administration à un patient déterminé. Cette activité est effectuée en veillant à la compatibilité immunologique, dans le respect de la prescription médicale et de la mise en œuvre des règles d'hémo-vigilance.

2.1.3 Spécificités des systèmes de collecte de sang

Selon [Prastacos 1984] et [Pierskalla 2005], les systèmes de collecte de sang sont difficiles à optimiser et présentent des caractéristiques spécifiques suivantes :

Périssabilité des PSL (Produits Sanguins Labiles)

Le Produit Sanguin Labile (PSL) est le produit issu d'un don de sang et destiné à être transfusé à un patient. Parmi les différents produits sanguins préparés par l'EFS se trouvent [EFS 2011] :

- **Le sang total** : Il s'agit du sang veineux recueilli directement dans la poche en plastique contenant une solution anticoagulante et de conservation, sans autre manipulation.
- **Les globules rouges** : Ils transportent l'oxygène des poumons vers les tissus. La transfusion de globules rouges remplace aujourd'hui celle de sang total. Les concentrés de globules rouges (CGR), préparés à partir du sang total, sont obtenus par la technique de centrifugation. Une étape de filtration des globules blancs (ou leucocytation) est systématiquement réalisée. Les CGR peuvent être conservés jusqu'à 42 jours à une température fixée légalement entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+6^{\circ}\text{C}$.
- **Les plaquettes** : Ces fragments de cellules interviennent pour prévenir ou arrêter les hémorragies. Il est possible de concentrer les plaquettes à partir du sang total de plusieurs donneurs (procédé initial). Aujourd'hui, il est également possible de les prélever chez un donneur unique par aphérèse. Le prélèvement du sang du donneur se fait alors sur une machine qui, par centrifugation différentielle, conserve une partie des plaquettes et restitue le sang appauvri en plaquettes au donneur. Cette technique d'aphérèse permet de prélever suffisamment de plaquettes à un seul donneur (de l'ordre de 4×10^{11} , soit 400 milliards) pour traiter un patient. Les plaquettes du donneur se régénèrent rapidement. Les concentrés plaquettaires peuvent être conservés pendant 5 jours sous agitation constante et doivent être maintenus entre $+20^{\circ}\text{C}$ et $+24^{\circ}\text{C}$.
- **Le plasma** : Il représente 55% du volume sanguin, soit environ deux à trois litres. Composé à 90% d'eau, il contient plus d'une centaine de protéines (dont 60% d'albumine) aux fonctions diverses et essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Le prélèvement du plasma se fait aujourd'hui principalement par aphérèse. Le procédé est relativement similaire au prélèvement de plaquettes. Le plasma peut également être obtenu grâce à la centrifugation du sang total.

Approvisionnement et demande stochastique de PSL

La demande et l'approvisionnement de composants sanguins sont stochastiques, notamment à cause des faits suivants :

- Règles de compatibilité transfusionnelle : les groupes ABO, le système Rh et le système Kell. Il existe une variation de la fréquence avec laquelle les types et antigènes de sang apparaissent.
- Le nombre de donneurs potentiels varient énormément entre les différentes zones d'une même région.
- L'augmentation constante des besoins en PSL de la population, avec une forte variation au cours du temps et entre les différents établissements.
- La forte variation dans les tailles, opérations et pratiques des établissements de santé dans chaque zone de la région.

Adapter l'offre et la demande d'une manière efficace n'est pas simple. Les pénuries entraînent des coûts élevés pour la société, car elles peuvent d'une part impliquer des taux de mortalité en augmentation, et d'autre part aboutir à la péremption des PSL en cas de prélèvements excessifs.

Objectifs variés

L'optimisation de l'activité de collecte de sang et de ses composants peut être réalisée selon plusieurs objectifs :

- La régularité de l'approvisionnement quotidien des services de préparation et de qualification (autosuffisance).
- Minimisation de la pénurie et de la péremption de PSL.
- Maximisation de la qualité de service au donneur (satisfaction).
- Hémovigilance (0 incidents).
- Efficience technique et opérationnelle.

2.1.4 Stratégie de recherche bibliographique

Dans ce contexte, l'objectif de cet état de l'art consiste à faire le point sur quatre axes d'étude principaux :

1. Logistique de la collecte de sang et de ses composants (approches quantitatives et qualitatives)
2. Travaux liés aux autres maillons de la chaîne transfusionnelle.
3. Pratiques et réglementation d'hémovigilance concernant la collecte de composants sanguins.
4. Sociologie du don.

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

La recherche bibliographique a été conduite en utilisant différentes bases de données. Les principales sources d'information ont été : PubMed, Science Direct, Academic Search Premier (EBSCOhost), Thomson Reuters et *ScienceWeb of science*.

Les mots clé de recherche ont été :

BLOOD & COLLECTION ; BLOOD & DONATION ; BLOOD & SUPPLY ; BLOOD & DONORS ; BLOOD & LOGISTICS ; BLOOD & COLLECTION & LOGISTICS; BLOOD & SUPPLY CHAIN; BLOOD & SAFETY; BLOOD & COLLECTION & MANAGEMENT ; BLOOD & COLLECTION & OPERATIONS ; BLOOD & COLLECTION & ORGANIZATION ; BLOOD & PRACTICES ; BLOOD & SUPPLY CHAIN & MANAGEMENT; BLOOD & FORECASTING ; BLOOD & INVENTORY & MANAGEMENT; BLOOD & ECONOMICS ; BLOODMOBILE ; BLOOD & OPERATIONS RESEARCH ; BLOOD & COLLECTION & SCHEDULING ; BLOOD & COLLECTION & SIMULATION ; BLOODMOBILE & OPERATIONS AND RESEARCH.

2.2 Logistique de la collecte de sang et de ses composants

2.2.1 Approches quantitatives

Dans [Pratt 1982] un modèle de simulation est présenté pour étudier le *work-flow* et les problèmes de file d'attente dans la collecte de sang. Différentes stratégies d'ordonnancement de donneurs de sang ont été analysées avec l'arrivée aléatoire à un taux constant horaire pour mesurer la performance du système. Les auteurs ont décidé d'éviter les taux d'arrivées excédant la capacité du système plutôt que d'utiliser une autre stratégie d'ordonnancement pour contrôler la file d'attente des donneurs. Compte tenu que les hommes ont un temps moyen de prélèvement plus court, le temps total peut être réduit en programmant principalement des hommes au début du planning. La charge des infirmières semble optimale pour les taux d'arrivées des donneurs proches de la capacité du système. Enfin, des techniques d'amélioration sont proposées afin d'atténuer ou de prévenir une attente excessive lorsque les arrivées des donneurs augmentent.

Dans [Brennan 1992] les auteurs présentent un modèle de simulation basé sur un *benchmark* d'une clinique de six lits pour étudier le service à la clientèle et les problématiques de la productivité pour les unités de collecte mobile de sang total de la Croix-Rouge américaine. La Croix-Rouge s'inquiétait du fait que les files d'attente excessives et le temps nécessaire pour le don affectait la volonté des donneurs dans le cadre de dons de sang ultérieurs. Différentes stratégies de mise en place, d'allocation du personnel, et d'organisation du travail ont été utilisées pour atténuer le problème lié aux attentes excessives. Les arrivées de donneurs aux

collectes de sang sont aléatoires, sans aucun système de rendez-vous. Ces arrivées ont été modélisées avec une loi de Poisson non-stationnaire et trois profils dominant ont été identifiés, présentés Figure 2.3.

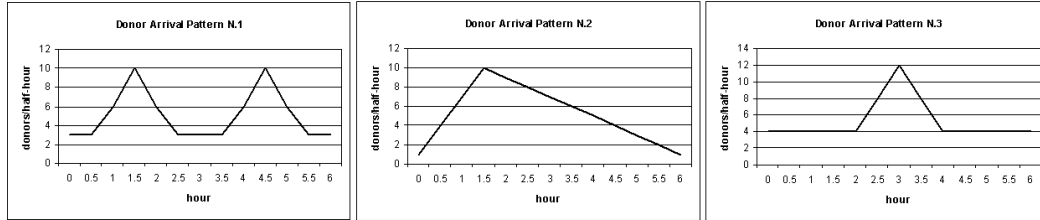


FIGURE 2.3 – Trois profils d'arrivées de donneurs de sang

Le profil (a) est une fonction de donneurs bimodale avec des arrivées de donneurs avant et après midi (tendance observée dans les entreprises). Le profil (b) est une fonction unimodale avec un pic en fin de matinée (tendance observée pour les lycées et universités). Le profil (c) est typique d'une collecte ouverte à tous où les donneurs viennent selon leur temps libre. Les distributions de probabilité des temps de services ont été ajustées en utilisant un test statistique χ^2 . Les stratégies proposées pour améliorer le système consistaient à : (i) rationalisation du processus de sélection des donneurs, (ii) modification à deux infirmières pour chaque six, sept ou huit lits, (iii) développement de règles formelles de travail pour le personnel polyvalent selon la demande .

Dans un travail ultérieur [Michaels 1993], les auteurs ont présenté une étude de simulation pour évaluer les stratégies d'ordonnancement pour l'arrivée des donneurs de sang total dans une collecte de sang de la Croix-Rouge. Ces stratégies ont été testées en utilisant les profils d'arrivée de donneurs observés. Les temps moyen de transit des donneurs ont été comparés pour différentes stratégies afin de déterminer laquelle était la plus efficace. En général, les simulations ont montré que les systèmes d'ordonnancement avec rendez-vous fixes produisaient des délais plus courts avant le don. Cette modélisation intégrait des questions de motivation et de psychologie des donneurs, l'aménagement de l'installation de la collecte, et la gestion des files d'attente en série et en parallèle.

[Hoyt 1996] ont présenté une analyse par simulation et des modèles de prévisions afin de déterminer le nombre de serveurs requis pour une mission militaire où les donneurs sont connus à l'avance afin d'améliorer les performances des banques mobiles de sang total dans la marine des États-Unis (temps total durant lequel le donneur est dans le système, qui comprend les temps d'attente). L'étude n'a pas examiné l'impact de la planification des donneurs pour améliorer le système. Le taux d'arrivée des donneurs était aléatoire, suivant une loi bimodale. Un modèle de série additif a été réalisé pour isoler les composantes saisonnières dans

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

le comportement des arrivées de donneurs. Les résultats ont montré une forte variation au cours des périodes saisonnières sans aucune tendance cyclique. Une moyenne mobile auto-régressive (ARMA), particulièrement AR (1) MA (1), s'avère être une bonne méthode de prévision des arrivées des donneurs sur un horizon de plusieurs mois.

[Blake 2007] présentent un outil personnalisé utilisé par les cliniques de sang canadiennes permettant de programmer le personnel dans ses sites fixes et mobiles afin d'optimiser le flux de sang total des donneurs. L'outil dispose de trois éléments : (i) une feuille de planification clinique et du personnel, (ii) un outil déterministe pour estimer le rendement clinique attendu et (iii) un modèle de simulation à événements discrets pour estimer à la fois le rendement et les caractéristiques du processus de don dans des conditions opérationnelles. En dehors des éléments traditionnelles du processus de don de sang total, cette étude tient compte des éléments suivants. (i) Donneurs avec et sans rendez-vous. Les donneurs avec rendez-vous sont supposés arriver au plus tard au moment de leur rendez-vous, le temps inter-arrivée des donneurs avec rendez-vous est supposée être déterminé par le nombre de créneaux prévus dans chaque heure de fonctionnement de la clinique. Les donneurs sans rendez-vous sont supposés arriver selon un taux inter-arrivée exponentiel. (ii) Taux d'annulation pour les donneurs sur rendez-vous et taux de refus pour tous les donneurs. Une analyse ANOVA indique que, avec un niveau de confiance de 0,05, ces facteurs sont importants. Cela veut dire que chacun de ces facteurs a un impact sur la durée de séjour des donneurs dans le système.

[De Angelis 2003] ont présenté une méthodologie intégrant la simulation et l'optimisation permettant de calculer et de valider la configuration optimale des serveurs dans un centre de transfusion à Rome. Deux problèmes ont été étudiés :

(i) Déterminer la configuration des serveurs qui minimise le temps moyen total passé dans le système (ATiS, *Average Total time in System*) des donneurs avec une contrainte budgétaire donnée. Le modèle d'optimisation se présente comme suit :

$$\min y = f(\lambda, x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (2.1)$$

sous contraintes :

$$\sum_{i=1}^4 c_i x_i \leq B \quad (2.2)$$

$$\lambda_{min} \leq \lambda \leq \lambda_{max} \quad (2.3)$$

$$l_i \leq x_i \leq u_i \quad \forall i = 1, 2, \dots, n \quad (2.4)$$

$$x_i \in \mathbb{Z} \quad (2.5)$$

où $f(\lambda, x_1, x_2, \dots, x_n)$ est l'estimation d'ATiS calculée à partir d'une fonction non-linéaire estimée en utilisant des données de simulation et des applications de réseaux de neurones aléatoires, x_i est le nombre de serveurs dans la station i , λ est le taux d'arrivée quotidien des donneurs, c_i est le coût du serveur de la station i , B est la limite supérieure du budget disponible pour faire fonctionner le service, l_i et u_i sont les bornes inférieure et supérieure du nombre de serveurs dans la station i .

(ii) Déterminer la configuration des serveurs à coût minimal qui satisfait une contrainte de borne supérieure sur l'ATiS de l'ensemble S de donneurs. Le problème est formulé de la manière suivante :

$$\min y = \sum_{i=1}^4 c_i x_i \quad (2.6)$$

sous contraintes :

$$f(\lambda, x_1, x_2, \dots, x_n) \leq S \quad (2.7)$$

$$\lambda_{min} \leq \lambda \leq \lambda_{max} \quad (2.8)$$

$$l_i \leq x_i \leq u_i \quad \forall i = 1, 2 \dots n \quad (2.9)$$

$$x_i \in \mathbb{Z} \quad (2.10)$$

Les solveurs classiques sont en mesure de résoudre ces problèmes uniquement lorsque le nombre de variables impliquées est relativement petit ; dans le cas contraire, il est nécessaire d'utiliser des techniques de recherche locale ou des méta-heuristiques. Dans cette étude, malgré le fait que l'application est assez simple (un seul type d'utilisateur et un type de serveur pour chaque service), la méthodologie décrite est très générale et pourrait être étendue à des systèmes plus complexes.

Dans [Pitocco 2005], les auteurs utilisent l'approche *Data Envelopment Analysis* pour analyser l'efficacité de 70 centres de transfusion aux États-Unis pour l'année 2002 avec une orientation de sortie et avec l'hypothèse *variable returns to scale* afin de : (i) déterminer la mesure pour laquelle l'efficacité opérationnelle peut être améliorée, (ii) déterminer l'augmentation d'approvisionnement en sang de la nation qui en résulterait, et (iii) proposer des stratégies de gestion qui permettraient ces améliorations. Les inputs analysées étaient : (i) le nombre d'employés à temps plein, (ii) le nombre d'employés à temps partiel, (iii) le nombre de bénévoles, (iv) le budget et (v) la population de la zone de service. Les outputs analysées étaient la quantité produite d'unités de : (i) globules rouges, (ii) plasma, (iii) plaquettes, (iv) cryoprécipité et (v) produits divers. L'étude a révélé que près de la moitié des 70 centres de transfusion étudiés étaient efficaces. Les centres de transfusion restants pouvaient à la fois augmenter les outputs et diminuer certains inputs. Si les centres de transfusion inefficaces pouvaient éliminer la moitié de leur inefficacités, la

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

production globale du système des plaquettes augmenterait de 17%, cryoprécipité de 12%, plasma de 10%, et globules rouges de 7%. Les centres de transfusion inefficaces ont peu de chances de réduire le nombre d'employés à temps plein ou les dépenses, mais ils peuvent réduire l'utilisation d'employés à temps partiel de 10% et les bénévoles de 9%.

Dans [Melnyk 1995] les auteurs utilisent de façon extensive des données empiriques dans un modèle de simulation pour examiner l'efficacité relative de plusieurs agencements pour le centre Lansing de la Croix-Rouge des États-Unis dans la région des Grands Lacs. Le modèle de simulation suggère que la Croix-Rouge peut utiliser deux schémas similaires dans la configuration de la production, une cellule hybride et des « cellules réelles ». Les deux solutions servent à reconfigurer de nombreux services et à optimiser les performances en considérant des ensembles de donneurs mixtes.

Dans un autre travail [Pagell 2004] les auteurs analysent le système avec une technique statistique appelée « analyse de survie ». Le centre de Lansing était intéressé par l'évaluation du mélange des donneurs afin de réduire le niveau global d'insatisfaction et de comprendre comment le type de donneur affecte la distribution des temps de cycle. Trois catégories de donneurs ont été analysées : avec rendez-vous, directed (don pour un membre de la même famille) et autologous (don pour le donneur lui-même). Pour déterminer s'il existe des différences entre les groupes, trois fonctions de survie différentes pour chaque groupe ont été calculées. L'hypothèse $H_0 : S_r(t) = S_d(t) = S_a(t)$ a été évaluée en utilisant l'estimation de Kaplan-Meier et le modèle de régression de Cox-Ph. Les résultats indiquent que : (i) il existe une forte différence dans au moins deux des fonctions. Les étapes dans le processus de don de sang pour lesquelles la classe de donneur a un impact significatif sont l'historique clinique et la préparation du prélèvement, (ii) les donneurs qui donnent pour la première fois n'ont aucun impact sur les distributions de temps de cycle, et (iii) les donneurs autonomes affectent la distribution des temps de traitement négativement.

Dans [Crawford 2008], les auteurs ont étudié les tendances et les facteurs prédictifs de la variation de semaine en semaine dans les dons de sang recueillis entre 1995 et 2005 chez les donneurs de trois régions de collecte de la Croix-Rouge des États-Unis. La régression de Poisson a été utilisée pour estimer le nombre de dons hebdomadaires en tenant compte des différences par région, sexe, groupe d'âge et période du calendrier. Tous les modèles ont été ajustés pour le logarithme de la population annuelle dans chaque région, l'âge, le sexe et le groupe. Le modèle final de réglage multivariée pour la région, le sexe, l'âge et la période du calendrier est :

$$\begin{aligned} \ln(CV) = & \beta_0 + \beta_1 \text{Year} + \beta_2 \text{MD} + \beta_3 \text{SCA} + \beta_4 \text{Male} + \beta_5 \text{Age}_1 \\ & + \beta_6 \text{Age}_3 + \beta_7 \text{Age}_4 + \text{Residual} \end{aligned} \quad (2.11)$$

Le coefficient de variation a été calculé par année pour chaque région, sexe et groupe d'âge, et représente une estimation de la variation résiduelle en termes de dons par semaine. MD et SCA sont des indicateurs pour la région de Maryland et le sud de la Californie ayant comme référence la région de Connecticut. L'âge a été définie par trois indicateurs : (i) Age₁ de 18 à 24 ans, (ii) Age₃ de 45 à 64 ans, et (iii) Age₄ de plus de 65 ans. Le groupe de 25 à 44 ans est le groupe de référence. L'étude conclut sur l'existence une grande variation dans les taux de donation. L'âge est un indicateur prédictif significatif de la variation du taux de donation hebdomadaire, en particulier parmi les plus jeunes donneurs. Améliorer le recrutement et la fidélisation parmi ces donneurs sera essentiel pour le maintien d'un approvisionnement en sang sachant que la population de donneurs vieillit. Cette analyse se limite à trois régions de donneurs et ne peut pas être généralisée à d'autres régions ou à des dons à l'échelle nationale.

Dans [Bosnes 2005], les auteurs présentent une étude portant sur la prédiction de l'arrivée des donneurs de sang à la banque de sang d'Oslo. L'étude a été réalisée sur une période de 971 jours (entre avril 2001 et novembre 2003) sur près de 179 121 donneurs avec rendez-vous. À partir d'un modèle statistique de type Régression Logistique Additive (RLA), il est possible de prévoir exactement le flux de donneurs à un instant t sur un centre de collecte qui pratiquait la prise de rendez vous pour ces donneurs. Parmi les 18 variables explicatives, les plus importantes sont : (i) le temps entre la prise de rendez-vous et la date de rendez-vous, (ii) le moyen de contact utilisé, (iii) l'âge du donneur, (iv) le nombre total de dons, et (v) le nombre de non-présentation (*no-show*), d'arrivées et de reports au cours des 2 années précédentes. Le modèle RLA a permis de constater que la probabilité d'arrivée est plus élevée pour les donneurs qui sont venus grâce à un contact personnel plutôt que par une invitation écrite. De plus, la probabilité d'arrivée augmente avec l'âge du donneur, le nombre total de dons précédents et le nombre d'arrivées au cours des deux années précédentes. La difficulté de cette approche est liée principalement à la quantité d'informations nécessaires pour concevoir le modèle (dans le cas de l'étude 180 000 rendez-vous sur 2 ans).

Dans [Flegel 2000], les auteurs ont développé un modèle de régression logistique pour calculer une probabilité de don $p(D_{ts-te})$ dans un laps de temps ($ts - te$) prédéterminé. La probabilité d'un don pour un donneur a été modélisée en appliquant deux variables explicatives, une variable dichotomique (donorFT) indiquant un statut de donateur pour la première fois ou non, et une qualification pour les donneurs réguliers représentée par le score suivant :

$$score = \sqrt{1 + \sum_{k=1}^n I \frac{1}{k}} \quad I = \begin{cases} 1, & \text{si la } k\text{th ième donnation précédente} = \textit{oui} \\ 0, & \text{si la } k\text{th ième donnation précédente} = \textit{non} \end{cases} \quad (2.12)$$

Le modèle est donné par la formulation suivante :

$$\log \left(\frac{p(D)}{(1-p)(D)} \right) = \text{int} + scf \times score + fdt \times donneur_{FT} \quad (2.13)$$

La valeur prédictive du modèle a été confirmée par des ensembles de données indépendantes comprenant environ 69 000 donneurs en Allemagne. La probabilité $p(D170 \pm 275 \text{ jours})$ varie d'environ 22% à 86%. Les nouveaux donneurs ont une probabilité $p(D170 \pm 275 \text{ jours})$ de 33% et étaient plus susceptibles de donner à nouveau dans l'intervalle de temps que certains sous-ensembles de donneurs réguliers.

2.2.2 Approches qualitatives

Il existe d'autres travaux de nature descriptive ou qualitative sur la collecte de sang que n'utilise pas des méthodes des analyses quantitatives :

Dans [Courbil 2008], les auteurs présente un guide de partenariat conçue par et pour les acteurs de terrain de l'Établissement Français du sang (EFS) et l'Association pour le Don de Sang Bénévole (ADSB). Ce guide a comme objectif de proposer un modèle d'organisation idéal d'une collecte de sang (collecte de sang total et/ou de plasmaphérèse) en France. À travers ce guide, les auteurs ont voulu clarifier le rôle et les responsabilités de chacun des partenaires pour un meilleur accueil du candidat au don. Ce guide présente également les activités liées à la promotion du don de sang (avant, pendant et après la collecte), les activités liées à l'accompagnement du candidat au don pendant son parcours dans la collecte (inscription, questionnaire pré-don, entretien médical, prélèvement et collation), et les engagements vis-à-vis de chacun des partenaires.

[Courbil 2007] décrit de manière détaillée les différents maillons de la chaîne transfusionnelle en France (décrite au début de ce chapitre). Les auteurs ont su dégager les points clefs, les risques et les précautions à prendre. Concernant l'activité de prélèvement, les points suivants sont exposés : (i) les sujets associées à la promotion et l'invitation au don, (ii) les différents types de dons et leurs techniques de prélèvement, (iii) les différents types de collectes de sang, (iv) les étapes du don, (v) les effets indésirables liées au don et leur prise en charge, (v) le transport des matières premières et échantillons et (vi) l'interrelation étroite entre activités de prélèvement et distribution.

[Danic 2000] ont réalisé une analyse des processus pour les activités de prélèvements de PSL homologues. Cette analyse a permis la mise en place d'indicateurs et de tableaux de bord pour les services des prélèvements et les collectes de sang total. Les principaux indicateurs retenus pour l'organisation de la collecte sont : (i) le nombre de prélèvements réalisés rapportés au nombre de prélèvements prévus, (ii) le nombre de candidats au don par collecte, (iii) une note par collecte. Ensuite, pour la sélection médicale des candidats au don, les indicateurs sont : (i) le pourcentage d'ajournements pour comportement à risque, (ii) l'incidence des dons avec

marqueurs d'infection transmissible positifs confirmés, (iii) le pourcentage global d'ajournements, (iv) le pourcentage de PSL déclassés pour volume du concentré de globules rouges insuffisant. Enfin pour le prélèvement des PSL : (i) pourcentage de prélèvements inachevés, (ii) pourcentage de PSL déclassés pour volume insuffisant, (iii) pourcentage de PSL déclassés pour présence de caillots, (iv) pourcentage de PSL déclassés pour anomalie de soudure, (v) pourcentage de PSL non qualifiés pour anomalie liée aux tubes.

Un travail ultérieur [Danic 2002] décrit une méthode qualitative pour l'évaluation et la validation de locaux pour l'organisation d'une collecte mobile. Les principaux critères d'évaluation objectifs par les bonnes pratiques de prélèvement sont : (i) espace suffisant permettant la séparation de différentes zones de travail, (ii) propreté, (iii) ventilation, (iv) luminosité, (v) sécurité, (vi) confidentialité. Les critères retenus pour garantir le respect de ces exigences ont été décrits dans un mode opératoire et consignés dans une fiche d'évaluation.

Finalement dans [Danic 2003] les auteurs présentent les principales difficultés et défis liés à l'organisation d'une collecte de sang en France. Plus de 80% de dons du sang sont prélevés au cours de collectes mobiles. L'efficacité de campagnes de communication de L'EFS dépendent ensuite de la facilité d'accès au don sur l'ensemble du territoire, qui ne peut être assurée que par la collecte mobile.

[Kros 2004] présentent un système d'aide à la décision qui fournit des informations, des modèles et des outils de manipulation de données pour aider les utilisateurs à mesurer quantitativement l'efficacité opérationnelle dans les installations de collecte de sang. La base de données a été conçue pour identifier les principales variables qui influent sur l'analyse financière de la collecte de sang : (i) coût d'approvisionnement pour les dépenses salariales de collecte et de production (coûts fixes et variables), (ii) salaire et heures supplémentaires (coûts fixes et variables), (iii) frais supplémentaires encourus sur les unités de collecte mobile. Ces variables ont été combinées pour créer deux paramètres de sortie : (i) unités par infirmière et par heure, et (ii) coût par unité.

Dans [Hrezo 2003], les auteurs montrent comment la marine des États-Unis a utilisé la *Walking Blood Bank* (WBB) pour fournir le remplacement du sang chez un patient ayant une hémorragie lorsqu'aucune autre source de sang n'était disponible. Bien que la transfusion en mer est un événement rare, la disponibilité d'un programme bien planifié de transfusion sanguine a permis d'éviter des accidents mortels. Un programme WBB est considéré comme une méthode d'urgence pour assurer un approvisionnement adéquat en sang au cours d'une crise. La crise pourrait être un cas unique comme l'apparition d'un grand nombre de blessés au même moment. La marine a toujours utilisé un système de sang total comme la WBB depuis que la modernisation des techniques de transfusion. Une WBB nécessite d'une identification précise de la sélection des donneurs et de la

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

surveillance médicale pour administrer des transfusions sûres.

[Matthes 2002] montre comment la mise en œuvre de la Collecte de Sang Multi-Composants (CSMC) dans la production de composants sanguins allogéniques améliore la flexibilité des centres de transfusion. Plusieurs facteurs économiques des banques de sang peuvent influencer sur la rentabilité de la CSMC. Cette étude a été réalisée en Allemagne en 2000. La CSMC peut réduire les coûts de traitement (pour la collecte traditionnelle d'environ 11-18% des coûts unitaires de sang) et les coûts d'essais en laboratoire (en particulier pour la collecte unité double), et peut également permettre la sauvegarde des ensembles jetables (unité de récupération du double) et des composants sanguins en plus (collection de plusieurs éléments). Un passage complet de la collecte de sang classique à la CSMC conduirait la banque de sang à diminuer l'utilisation du personnel, locaux et équipement, et pourrait améliorer la logistique de la collecte de sang et de gestion de soutien aux banques (augmentation de la quantité de produits sanguins par donneur et par session permettant de compenser la faible augmentation des coûts totaux de production).

[Schneider 2009] présentent quelques actions pour accroître la collecte de plasma à l'EFS et permettre l'approvisionnement du Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) pour la fabrication de médicaments dérivés du sang qui sont en croissance depuis quelques années. Le plasma issu du sang total est la première source de plasma pour la fabrication des médicaments dérivés du sang. Différents types de mesures sont proposées selon l'origine du plasma. Pour le plasma issu du sang total, l'augmentation du prélèvement de sang total pour les besoins des malades en concentrés de globules rouges et à l'optimisation du volume moyen de l'unité de plasma est privilégiée. Pour le plasma issu d'aphérèse combinée et la fabrication de mélanges de concentrés de plaquettes, la mise en solution additive des plaquettes est favorisée. Le prélèvement d'aphérèse plasmatique est une mesure spécifique. Les actions proposées sont : (i) la communication, (ii) l'optimisation de l'offre de collecte au donneur, (iii) les conséquences du nouvel arrêté sur les critères de sélection des donneurs et (iv) le processus de prélèvement.

2.3 Travaux liés aux autres maillons de la chaîne transfusionnelle

Cette section propose une revue des travaux liés à l'étude des autres maillons de la chaîne transfusionnelle. Une enquête récente dans ce domaine a été développée par [Beliën 2012].

Dans [Katsaliaki 2006], les auteurs ont mené une étude en collaboration avec le service national de transfusion d'Angleterre et du Pays de Galles. Ils ont construit un modèle de simulation à événements discrets qui décrit toute la section verticale

de la chaîne d'approvisionnement, du donneur au patient, en tenant compte des produits avec des durées de vie différentes. Le modèle de simulation a été utilisé pour déterminer les politiques de commande afin d'améliorer la performance ciblée comme suit : (i) nombre de périmés, (ii) nombre de pénuries, (iii) nombre de décalages, et (iv) nombre et pourcentage d'accouchements à l'hôpital. Certaines politiques recommandées par les auteurs sont : réduire le stock de B-négatif en gardant 4 et 3 jours de stocks au lieu de 5 jours, conserver des stocks de sang de groupes rares, etc.

Dans une autre étude [Katsaliaki 2008], les auteurs ont développé un modèle de simulation pour trouver des politiques alternatives pour améliorer le rapport coût-efficacité de la gestion de la chaîne d'approvisionnement en sang au Royaume-Uni. Les politiques efficaces sont résumées comme suit : (i) maintenir un stock de CGR de groupes sanguins rares, (ii) avoir une deuxième livraison de routine par jour de la semaine, (iii) définir un point de commande de CGR moins sensible, (iv) réduire la période de libération de compatibilité totale à moins de 1,5 jour, (v) maintenir un stock de CGR pour une moyenne pondérée d'environ 4 jours.

[Blake 2003] présentent un modèle basé sur une approche de programmation dynamique pour la résolution d'un problème de stocks périssables auquel les producteurs de plaquettes dans les services de transfusion canadiens étaient confrontés. L'objectif consistait à déterminer les politiques de commande pour les fournisseurs de plaquettes, en particulier la façon de choisir une commande appropriée qui permettra de minimiser non seulement le coût des opérations actuel, mais aussi le coût des opérations pour un certain nombre de périodes dans l'avenir. Les résultats montrent un potentiel de réduction des coûts de 18% tout en maintenant de faibles taux de périmés et de pénurie.

Dans [Hemmelmayr 2009] les auteurs considèrent un problème rencontré par la banque de sang de la Croix-Rouge autrichienne et proposent des approches en programmation en nombres entiers et une recherche de voisinage variable pour étudier les effets du changement du set-up de stock actuel pour un système de gestion de stock *vendor-managed*. Les modèles prennent en considération un produit sanguin unique et une demande constante quotidienne pour chaque hôpital. L'objectif final de ce modèle est de déterminer les tournées au cours de la période de planification de 14 jours afin de minimiser le coût total du voyage. Un algorithme de recherche par voisinage variable a été développé pour résoudre une extension du problème de tournées de véhicules périodique (PVRP).

[Pereira 2006] a mené une étude afin de tester l'hypothèse des économies d'échelle dans un échantillon de centres de transfusion aux États-Unis. Une analyse DEA *Data Envelopment Analysis* orientée outputs a été utilisée pour calculer les scores d'efficacité technique des centres de transfusion et déterminer si les DMU (Decision Making Units) ont augmenté, diminué ou eu des rendements constants

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

à l'échelle. Les résultats montrent que 8% des centres évalués travaillaient sous CRS (rendements constants à l'échelle), 55% sous IRS (rendements croissants à l'échelle) et 37% sous DRS (rendements décroissants à l'échelle). L'auteur conclut que, étant donné l'intervalle de tailles de centres de transfusions étudiés, l'expansion du volume des opérations au-delà d'un certain point conduit au DRS.

Un modèle de simulation informatique de la chaîne d'approvisionnement en sang finlandais a été présenté dans [Rytilä 2006]. Le système d'approvisionnement en sang a été modélisé en détail en utilisant les huit grands types de sang (A-, A+, etc.). L'objectif était de trouver des politiques opérationnelles, ayant un niveau de service au moins aussi bon ou meilleur que le système actuel, ainsi que le coût le plus bas possible. La mesure la plus importante utilisée dans cette étude est la quantité de dons de sang périmés. L'objectif visait à réduire les coûts d'obsolescence et de rupture de stock tout en maintenant la disponibilité au moins au même niveau. Ces objectifs étaient déjà accomplis après la mise en œuvre de différents scénarios évalués.

[Haijema 2007] présentent une étude qui se concentrent sur la production et la gestion des stocks de plaquettes d'une banque de sang hollandais afin de gérer le compromis entre gaspillage et pénurie, qui constitue une grande préoccupation dans le domaine de la médecine transfusionnelle. La formulation du problème des plaquettes comprend des aspects tels que la périodicité en raison des différentes demandes et des caractéristiques de production pour les différents jours de la semaine. Deux types de demandes concurrentes existent : (i) demande de plaquettes « jeunes » et demande des plaquettes de « tout âge » jusqu'à la durée de vie maximale. Des règles d'approvisionnement alternatives pour les deux types de demande et le délai de production d'un jour ont été pris en compte. Une approche qui combine la programmation dynamique à partir d'une modélisation sous forme de chaînes de Markov et la simulation a été utilisée pour obtenir une politique de production optimale et pratique pour les plaquettes. Cependant, l'étude conclut que la politique « optimale » de production de plaquettes est compliquée et peu pratique à mettre en œuvre. Pour résoudre ce problème, dans un autre travail [Haijema 2009] les auteurs proposent une approche qui combine programmation dynamique stochastique et simulation pour résoudre le même problème, en tenant compte des pauses de production irrégulières comme à Pâques et à Noël. L'approche combinée conduit à : (i) une diminution du gaspillage et de pénurie inférieure à 1% et (ii) un cadre structurel pour des politiques simples d'opération.

[Pereira 2005] ont étudié les facteurs qui déterminent la performance de la gestion du stock de sang lorsque la politique de stock des hôpitaux est basée sur le type de sang et la nature des dépistages. Cette procédure permet aux banques de sang de gérer les réserves chirurgicales seulement avec des inventaires non affectés. Un modèle de simulation a été construit pour représenter le fonctionnement quotidien de l'inventaire d'une banque de sang hospitalière sur un nombre fini de

jours. Les facteurs qui ont été analysés afin d'étudier leur influence sur les périmés et les pénuries incluent : (i) la moyenne (MEAN) et la variation (CVAR) dans la transfusion quotidienne, (ii) la durée de conservation des unités de sang expédiées par le fournisseur (RSL), et (iii) le nombre de jours entre deux envois consécutifs (INT). Afin de dériver une forme fonctionnelle concernant les performances inventaire MEAN, CVAR, RSL et INT simultanément, 3000 simulations (chacune composée de 1000 réplifications pour chaque ensemble de variables explicatives) ont été analysées par régression linéaire multivariée. Les résultats montrent que les taux de périmés et de pénurie ont augmenté de façon exponentielle avec CVAR, un effet qui pourrait être partiellement compensée par une RSL croissante. Les variables MEAN et INT ont eu peu d'influence sur l'inventaire.

[Şahin 2007] ont présenté trois modèles MIP concernant des aspects de localisation-allocation dans la régionalisation des services de transfusion sanguine de la Société Turque du Croissant-Rouge dans le but de concevoir une structure d'organisation hiérarchique. Le premier modèle est formulé comme un modèle de localisation pq -médiann qui minimise les distances moyennes pondérées par la population entre les installations de service, et entre les installations de service et les points de demande. Le modèle donne la localisation de q centres régionaux de sang pour fournir des services aux p centres de transfusion qui servent les points de demande. Le deuxième modèle est formulé sous forme de problème de *set-covering* qui localise les installations de soutien, comme les stations de sang. Ce modèle réduit au minimum le nombre de stations de sang supplémentaires devant être situées à l'intérieur d'un rayon de m kilomètres des points de demande. Enfin, le troisième modèle consiste à redistribuer les unités mobiles de services dans chaque région, afin d'équilibrer le service en ce qui concerne les populations régionales.

[Kopach 2003] ont développé un modèle de simulation pour prédire la probabilité, et évaluer les conséquences médicales ultérieures, des pénuries de produits sanguins (globules rouges à Toronto et plaquettes à Ottawa). Les modèles prennent en compte des facteurs incontrôlables tels que le don aléatoire et la demande des patients, ainsi que des politiques de contrôle des expirations de produits sanguins et de réapprovisionnement de l'hôpital, ainsi que la correspondance du type sanguin. L'étude a été menée dans trois environnements différents : urbain, semi-urbain et rural. Le modèle quantifie les tendances des stocks chaque heure des centres de transfusion et des hôpitaux spécifiques, ainsi que la prévision des risques de pénurie. Dans un travail ultérieur [Kopach 2008] les auteurs ont présenté un modèle analytique développé en utilisant des systèmes d'inventaire des produits périssables pour modéliser les compromis entre les critères suivants : (i) les niveaux de demande multiples (urgence et discrétionnaire), (ii) les niveaux de service, (iii) les coûts, ainsi que (iv) les objectifs traditionnels visant à minimiser les pénuries et l'expiration. Grâce à la simulation, le modèle a été comparé à des techniques de contrôle actuels et démontré être efficace en utilisant des données réelles obtenues à partir Société Canadienne du Sang.

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

Un modèle de simulation est présente dans [Sirelson 1991] pour gérer le niveau de stock de plaquettes. Les mesures de performance sont : (i) jours de pénurie (la proportion de jours pendant lesquels l'inventaire en main à la banque de sang est insuffisante pour répondre à la demande) et (ii) le « taux d'expiration » (la proportion du total des unités expédiées qui ne sont pas transfusées dans la durée de vie utile de 5 jours) en fonction des niveaux de stock de base et la moyenne quotidienne de la demande.

Dans [Pierskalla 2005] les auteurs présentent la chaîne d'approvisionnement des banques de sang d'un point de vue stratégique, en tenant compte d'un certain nombre de contributions pour le développement de procédures opérationnelles dans le contexte de la gestion de banques de sang. Concernant la régionalisation, il a été montré que des économies d'échelle existent dans la plupart des fonctions de gestion de la banque de sang. Un centre communautaire de sang centralisé est plus efficace qu'un système décentralisé. Plusieurs algorithmes ont été développés pour fournir une allocation optimale des banques de sang des hôpitaux et des sites donneurs aux centres communautaires dans le cas où une région possède plusieurs centres multiples. De plus, différents modèles de gestion de stock, d'allocation et de transbordement ont été développés pour les centres avec contrôles centraux et coordonnés. D'autre part des méthodes de séries de temps ont été appliquées aux *cross-match* du type spécifique quotidien et *cross-match* de données mensuelles. Ces méthodes ont conduit à des modèles de prévision de la demande journalière qui sont nécessaires pour la gestion de stock. Ce travail se termine par des perspectives qui conduisent à une meilleure compréhension de la chaîne d'approvisionnement : (i) les politiques optimales de traitement des composants, (ii) l'ordonnancement de la distribution de plusieurs produits à partir des centres vers les hôpitaux, (iii) les structures organisationnelles pour les systèmes régionaux, (iv) les *pricing* des produits sanguins et la coopération inter-régionale, et (vi) les algorithmes d'ordonnancement des donneurs de sang.

Il existe d'autres études de nature descriptive ou qualitative sur la chaîne d'approvisionnement du sang. Dans [Fontaine 2009] les auteurs présentent des stratégies pour améliorer les chaînes d'approvisionnement de plaquettes au travers de collaborations entre les centres de transfusion et les services transfusionnels. [Debeir 1999] proposent une méthode d'audit clinique pour évaluer la chaîne de transfusion sanguine. [Shander 2007] dégagent des perspectives, des méthodes et de nouvelles approches pour identifier tous les éléments de coûts potentiels liés au sang et aux produits sanguins. [Tardivel 2005] présentent un résumé des bonnes pratiques dans distribution du sang. [Greening 2010] présentent une revue des pratiques de la collecte de sang, du stockage et de l'utilisation clinique des produits sanguins. [Rouger 2005] présentent les activités du réseau européen des sociétés de médecine transfusionnelle, EuroNet-TMS. Ce rapport est appelé le « Livre Blanc 2005 » qui rend compte de l'état de l'art prospectif de la transfusion sanguine en Europe. [Girard 2004] présente une note technique sur les bonnes pratiques de transport dans la transfusion

sanguine. [Sourimant 2005] présente une note technique sur la gestion des dépôts de produits sanguins et l'approvisionnement des établissements de santé. Dans [Bertho-ley 2009] une méthode est présentée pour améliorer l'organisation du travail dans le contexte du traitement du sang, le contrôle qualité, achats, entrepôts, des ressources humaines et l'assurance de la qualité dans un établissement de transfusion sanguine en France. La méthode est basée sur le *Lean Manufacturing* et le *Value Stream Mapping*. [Chabanel 2008] donnent une vue d'ensemble du contrôle qualité des composants sanguins destinés à la transfusion entre 2001 à 2006 en France. Les résultats montrent une conformité globale avec les exigences applicables aux composants sanguins cellulaires. Enfin, [Li 2008] décrivent les mécanismes de prise de décision dans les systèmes de soutien des banques de sang et utilisent cette information dans un modèle d'aide à la décision appliqué au don de sang et aux services transfusionnels.

2.4 Réglementation d'hémovigilance concernant la collecte des composants sanguins

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) [WHO 2003a, WHO 2003b], la morbidité mondiale due à la transfusion sanguine non sécurisée peut être éliminée ou sensiblement réduite grâce à une stratégie intégrée de sécurité transfusionnelle qui comporte :

- la mise en place d'un service de transfusion sanguine coordonné à l'échelle nationale ;
- une collecte de sang uniquement auprès de donneurs de sang volontaires et non rémunérés de populations à faible risque ;
- le test de tous les dons de sang, y compris le dépistage des infections transmissibles par transfusion, le groupage sanguin et les tests de compatibilité ;
- la réduction des transfusions non indispensables par une utilisation clinique du sang, y compris le recours à des alternatives simples à la transfusion (cristalloïdes et colloïdes), chaque fois que possible.

L'organisation française de la transfusion est basée sur des principes et des structures. Les principes reposent sur des dons volontaires, anonymes, non rémunéré, avec un objectif d'autosuffisance. Il existe trois structures :

- l'EFS (Établissement Français du sang), pour les produits sanguins labiles ;
- le LFB (Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies), pour les dérivés du sang ;
- l'INTS (Institut National de la Transfusion Sanguine) pour des activités telles que la référence, recherche, éducation et formation.

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

La politique de santé française vise à défendre l'éthique et l'autosuffisance pour tous les instruments dérivés de sang humain. Les principales références réglementaires associées à l'activité de prélèvement en France sont les suivantes :

Loi du 4 janvier 1993 pour laquelle sont définies les principes éthiques de la transfusion et du don de sang : (i) bénévolat, (ii) anonymat et (iii) absence de profit.

Loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire pour laquelle est créé l'Établissement Français du Sang (EFS) comme opérateur unique de la transfusion. C'est un établissement public de l'État placé sous la tutelle du Ministère de la santé et des solidarités. Sa mission première est d'assurer la satisfaction des besoins en PSL en métropole et dans les départements d'outre-mer. Pour ce faire, il organise sur l'ensemble du territoire national : (i) la collecte du sang, (ii) la préparation et qualification des PSL et (iii) leur délivrance aux établissements de santé. Il est acteur de la santé publique et garant de la sécurité transfusionnel depuis le donneur jusqu'au récepteur.

Arrêté du 24 avril 2002 portant sur l'homologation du règlement relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain. Les produits doivent être transportés dans des conditions permettant : (i) d'assurer leur bonne conservation et leur intégrité, (ii) d'assurer un acheminement dans un délai défini préalablement, (iii) de respecter les règles d'hygiène et de sécurité vis-à-vis des personnes et de l'environnement.

Directive 2002/98/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins. L'objectif poursuivi répond ainsi non seulement à l'exigence de protection de la santé publique mais aussi au bon fonctionnement du marché intérieur en facilitant le transfert de ces produits au sein de l'UE.

Directive 2004/33/CE du mars 2004 portant l'application de la directive 2002/98/CE du Parlement Européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins.

Arrêté du 19 juillet 2005 modifiant l'arrêté du 29 avril 2003 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

Décret n° 2006-99 du 1er février 2006 relatif à l'Établissement Français du Sang et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).

Décision du 6 novembre 2006 qui a pour objectif de définir les principes des bonnes pratiques transfusionnelles dont se dotent les établissements de transfusion

sanguine de l'Établissement Français du Sang, le centre de transfusion sanguine des armées et les établissements de santé autorisés à conserver et distribuer ou délivrer des produits sanguins labiles, conformément aux dispositions de l'article L. 1223-3 du code de la santé publique. Elle constitue un des outils visant à garantir la sécurité de la chaîne transfusionnelle.

Le tableau 2.2 résume les principaux types de dons et leurs contraintes réglementaires.

[Rebibo 2007] montrent quelques statistiques en France concernant la surveillance et la gestion des effets indésirables graves des donneurs, des informations post-don et la surveillance épidémiologique des donneurs. Les premiers résultats de l'hémovigilance donneurs centralisés et analysés au niveau national fournissent déjà des informations utiles qui permettront l'amélioration de la prise en charge du donneur de sang, notamment dans le domaine de la sélection des candidats au don, mais aussi du receveur des produits sanguins issus de ces dons.

[Adamides 2000] réalisent une enquête sur les pratiques et les attitudes envers l'assurance de la qualité, l'inspection et l'accréditation dans les établissements de collecte de sang (BCE) dans les états membres de la Communauté Européenne. Cette étude a révélé une préférence pour les normes nationales sur les internationales. Il existe un ensemble de différences opérationnelles reflétant dans les pratiques d'assurance de la qualité qui implique une préférence pour l'inspection et l'accréditation par les pairs au niveau national. Une analyse plus approfondi montre que les BCE de petit taille ont un rapport beaucoup plus élevé de personnes par unité de sang collectées que les grands BCE et semblent donc avoir un potentiel inhérent à l'amélioration.

[Reynolds 2001] suggère que l'amélioration continue des critères de sécurité, tant pour les donneurs individuels comme pour les patients, conduira à un approvisionnement insuffisant pour répondre à la demande hospitalière actuelle du Service National de Sang en Angleterre et au Pays de Galles. La décision de fournir un approvisionnement plus sécurisé du sang a contribué à la baisse de la base de personnes admissibles au don de sang. Les données internes du Service National de Sang suggèrent que l'impact sur la collecte de sang des restrictions médicales est importante. Le tableau 2.3 indique l'impact des critères médicaux dans certaines régions. D'autres restrictions potentielles nécessitent une réévaluation du compromis entre la sécurité et l'approvisionnement.

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

	Don de sang total	Don d'aphérèse simple de plaquettes	Don d'aphérèse simple de plasma
Limite d'âge	Tous ces types de dons sont autorisés de 18 à 65 ans révolus À partir de 61 ans, il ne peut être effectué de prélèvement : - de sang total chez une personne n'ayant jamais donné; - d'aphérèse chez une personne n'ayant jamais donné par aphérèse avant son 61 ^e anniversaire.		
Fréquence maximale de prélèvement (sur une période de 12 mois¹)	Hommes : 5 fois / an (à partir de 61 ans : 3 fois / an) Femmes : 3 fois / an	Hommes et femmes : 5 fois / an	Hommes et femmes : 20 fois / an
Délais entre 2 dons	8 semaines entre 2 dons de globules rouges (sang total ou aphérèse combinée)	4 semaines entre un don de plaquettes et tout prélèvement de cellules	2 semaines entre un don de plasma et tout type de don
Volume maximal de prélèvement²	400 à 500 ml (13% du volume sanguin total estimé)	600 ml ($\pm 5\%$)	600 ml ($\pm 5\%$)
Règles spécifiques³	Durée de prélèvement = 12 minutes - si > 12' : pas de MCP préparé; -si > 15' : plasma orienté vers fabrication de l'albumine et des immunoglobulines.	Numération plaquettaire disponible avant chaque don - volume extracorporel maximal = 20% du volume sanguin total Concentration plaquettaire post-don = 100000 plaquettes par microlitre	Dosage des protéines totales (60 g/l) et électrophorèse des protéines au 1^{er} don et au moins une fois par an

(1) Le nombre de dons, tous types de dons confondus, doit être inférieur ou égal à 20, et le nombre de dons de cellules doit être inférieur ou égal à 5.

(2) Ne tient pas compte du volume des échantillons de sang destinés à la qualification biologique du don et à la biothèque (35 ml)

(3) Valeurs de référence d'un taux d'HB compatible à tout type de don de globules rouges (hors aphérèse simple de GR) : 12 à 16,5 g/100 ml ; 13 à 18 g/100 ml.

TABLE 2.2 – Exigences réglementaires relatives au don

Critère	Nb de dons additionnels
Piercing (report diminué de 12 à 6 mois)	16 300
Voyage (principalement paludisme)	30 000
Intervalle de don (16 semaines diminués à 12)	84 000

TABLE 2.3 – Dons de sang supplémentaires disponibles grâce à une relaxation des critères de refus (2000-01)

2.5 Sociologie du don

Dans des pays comme la Grande-Bretagne et les États-Unis seulement un petit pourcentage, environ 5% de la population potentielle de donneurs, réalise un don. Dans d'autres pays, comme le Japon, le sang est importé [Katsaliaki 2008]. Pour cette raison il est nécessaire d'inclure des articles sur la psychologie et la motivation des donneurs dans cet état de l'art, même si ceux-ci n'appartiennent pas strictement dans le domaine de la recherche opérationnelle et du génie industriel.

En analysant les modes de pratique de la transfusion sanguine dans l'Union Européenne, [Rouger 2006] montre d'énormes différences entre les pays. Les différences sont à la fois qualitatives et quantitatives : compte tenu du nombre d'habitants, les chiffres de don de sang (sang total) en Finlande sont près de deux fois (1,6) plus élevés qu'en France. De plus le nombre de donneurs et nouveaux donneurs aussi également différents : 29,6% en Espagne et 9,8% en Autriche. Le taux de rejet pour CGR varie de 2,4% (en Suède) à 9% (Au Luxembourg). La répartition des âges des dons varie de 17 à 69 ans. La proportion homme/femme est de 60/40 en Autriche et en Allemagne, 45/55 au Royaume-Uni.

[Schneider 2009] explique qu'en Europe, deux approches sur la rémunération au don coexistent : (i) un système non rémunéré comme en France, en Belgique, et aux Pays Bas, et (ii) un système rémunéré comme en Allemagne et en Autriche. Le système rémunéré semble être plus efficace pour atteindre l'autosuffisance. En effet, une étude faite en 2005 montre que pour le don de plasma le système rémunéré comportait 44,57 prélèvements pour 1000 habitants en Autriche contre seulement 3,64 prélèvements pour 1000 habitants en France. Pourtant, les enquêtes d'opinion réalisé en France, montrent « un attachement fort des donneurs au système non rémunéré et tout changement mettrait en péril le système transfusionnel français », énonce l'auteur. Une question subsiste au centre du débat : quelle est la valeur d'une donation rémunérée face à une donation non-rémunérée ?

[Van der Poel 2002] soutient que les donneurs non rémunérés continuent à donner du sang plus sûr, même si l'incidence de produits infectés provenant de donneurs rémunérés a diminué considérablement. Par analyse de régression

Chapitre 2. État de l'art sur l'organisation de la chaîne transfusionnelle

log-linéaire, une estimation du risque relatif de marqueurs de maladies infectieuses chez les donneurs rémunérés et non rémunérés de 28 ensembles de données publiées a été réalisée. Les donneurs de sang ou plasma qui sont rémunérés ont encore des taux plus élevés de marqueurs de maladies infectieuses que les donneurs bénévoles.

[Nilsson Sojka 2003] ont étudié, à l'aide d'un questionnaire auto-administré, l'impact et les effets du don de sang (c'est-à-dire la façon dont les donneurs de sang perçoivent physiquement, psychologiquement et socialement leur don de sang), son apparition et sa durée en Suède. Les tests de χ^2 et de Mann-Whitney ont été utilisés pour l'analyse statistique. La majorité des effets provoqués par le don de sang aux donneurs étaient positifs (sentiments de satisfaction, une plus grande vigilance, bien-être, etc.) Les effets positifs ne diffèrent pas des effets négatifs concernant le délai d'apparition du syndrome, mais avec une durée beaucoup plus longue. Une analyse de régression logistique a révélé que les effets négatifs (vertiges/étourdissements) étaient moins susceptibles de se produire avec l'âge et qu'ils étaient plus susceptibles de se produire chez les femmes par rapport aux hommes, indépendamment de l'âge.

[Lemmens 2009] explore les antécédents psychologiques de la motivation du don de sang et la généralisation d'un modèle de motivation don entre différents groupes d'âge et niveau d'éducation dans les Pays-Bas. Une ancienne population instruite et une population plus jeune moins instruite ont été échantillonnées. Les études ont évalué le rôle de l'altruisme, la peur du sang/des aiguilles et des connaissances spécifiques des dons, y compris les attitudes et les croyances normatives dérivées d'une théorie élargie du comportement planifié. Dans les deux échantillons, les résultats montrent que l'attitude affective, la norme subjective, la norme descriptive, et la norme morale étaient les deux facteurs les plus importants sur les intentions de don de sang. L'auto-efficacité était le facteur le plus importante chez les plus jeunes moins éduqués. L'altruisme est lié à la motivation liée au don, mais seulement par l'intermédiaire d'une norme morale. De même, la peur du sang/des aiguilles a un effet indirect sur la motivation par l'attitude affective et l'auto-efficacité. Un modèle de régression hiérarchique multiple a été utilisée pour explorer les relations entre les corrélats univariés significatifs de l'intention.

[Nguyen 2008] ont évalué les corrélations entre la satisfaction globale du processus du don et la démographie des donneurs, ainsi que l'effet de ces deux facteurs sur l'intention du donneur de revenir. Un questionnaire anonyme auto-administré a été donné aux donneurs sur de multiples sites d'un centre de transfusion en Californie du Nord aux États-Unis. Des tests χ^2 et des tests exacts de Fisher ont été utilisés pour évaluer les associations bivariées entre les variables démographiques et les dons de sang par rapport à la satisfaction des donneurs, l'intention de revenir et la motivation. Plus de 75% des donneurs évaluaient le processus de don global à 9 ou 10 sur une échelle de 10 (moyenne 9,19, écart-type 1,09). La satisfaction des donneurs a été corrélée avec l'intention d'y retourner pour un autre don. Pour cette raison

l'attention aux donneurs doit donc être incluse dans le développement du recrutement et la fidélisation. Les motivations pour donner proviennent principalement de l'altruisme des donneurs. L'examen médical incite également à donner, suivi par la mise en place de programmes de dons, d'horaires et de lieux de dons pratiques. Les préférences varient par sous-groupe démographique. Par exemple pour le recrutement et les programmes de fidélisation des jeunes donneurs, il est nécessaire de rendre le don plus confortable en augmentant l'accessibilité aux collectes mobiles.

[Masser 2008] conclut que la littérature sur le comportement des donneurs raconte une histoire riche de la psychologie statique du donneur de sang, mais n'explique pas comment les influences sur l'intention et le comportement des donneurs de sang évoluent au fil du parcours du donneur. Alors que certaines variables ont été identifiées dans de nombreuses études comme prédictives et explicatives du comportement du don de sang, globalement les résultats de ces études ne sont pas concluants. Les auteurs montrent comment chaque phase du parcours d'un donneur exige une gestion rigoureuse par les organismes de collecte de sang. Pour les chercheurs, le défi actuel est de fournir une compréhension de la psychologie des donneurs de sang et de la documentation empirique des facteurs clés qui se combinent pour déterminer la fidélisation à long terme des donneurs de sang.

[Zou 2007] ont analysé les changements dans la distribution d'âge des donneurs de sang dans trois services transfusionnels de la Croix-Rouge des États-Unis par comparaison de la population des donneurs bénévoles en 1996, 1999, 2002 et 2005. La différence d'âge moyen des donneurs de sang de différentes années ont été analysées par analyse de variance avec un modèle linéaire général, qui tenait compte du sexe et d'un don pour la première fois ou la récurrence. Dix différences d'âges en plusieurs années ont été également analysés avec Mantel-Haenszel χ^2 , en stratifiant par sexe et par la récurrence du don ou la première fois. Les résultats montrent que le pourcentage de dons de donneurs réguliers de 50 ans et plus a augmenté de 22,1% en 1996 à 34,5% en 2005, soit 1,4% par an, tandis que les dons de donneurs réguliers de 25 à 49 ans a diminué de 49,1% en 1996 à 37,1% en 2005, soit 1,3% par an. Les modèles de vieillissement des donneurs suggèrent la nécessité d'améliorer le recrutement et la fidélisation chez l'adulte jeune et des groupes moyennement âgés.

[Devine 2007] ont développé une enquête auprès d'experts des services transfusionnels dans différents endroits au monde sur la fidélité des donneurs et les obstacles au don. Les effets positifs les plus importants sur la fidélité des donneurs sont supposés être la performance du personnel des services de transfusion sanguine. Les aspects sociaux positifs d'être un donneur de sang sont également considérés comme importants. Les effets négatifs sont les longs délais d'attente et une attitude désintéressée du personnel. Des obstacles importants sont la peur de l'aiguille et l'absence de lien direct avec le besoin de produits sanguins. Dans quatre des cinq pays environ 50% des premiers donneurs ne donne pas de nouveau. Aux États-Unis,

le pourcentage est encore plus élevé (67%). Les principales raisons connues pour ne pas donner de nouveau est une procédure inefficace de don, personnel indifférent et problèmes de santé.

L'Organisation Mondiale de la Santé [WHO 2010] et la Fédération des Croix-Rouge et du Croissant-Rouge ont présenté un cadre pour les actions globales et décrit les objectifs généraux, les stratégies et les points d'action qui permettront aux pays de progresser vers 100% de dons de sang volontaires. Les objectifs spécifiques sont : (i) fournir des informations et des conseils sur le rôle vital des donneurs de sang volontaires pour assurer la sécurité des approvisionnements stables et suffisantes de sang non contaminé pour les transfusions, et (ii) créer un environnement propice pour 100% des dons volontaires et non rémunérés en favorisant une culture du don de sang volontaire, en constituant une base stable et durable des donneurs volontaires et en fournissant un service de qualité et des soins des donneurs.

2.6 Positionnement et contribution scientifique de la thèse par rapport à la littérature

Bien que la littérature sur la chaîne d'approvisionnement en sang est riche, la littérature sur les systèmes de collecte de sang est peu abondante. La plupart des études sur la chaîne d'approvisionnement de produits sanguins néglige l'organisation détaillée des systèmes de collecte. Une étude récente sur la gestion de stocks et la gestion de la chaîne d'approvisionnement des produits sanguins [Beliën 2012] conclue que la gestion des stocks constitue le problème majeur de tels systèmes, alors que la planification des collectes se situe à la dernière place dans le nombre de publications, comme le montre la figure 2.4.

Dans ces études l'efficacité opérationnelle des systèmes de collecte de sang n'a pas été abordée d'une manière globale. Seule la collecte de sang total a été abordée et l'étude des systèmes de collecte de sang avec différents types de don de sang (plasma et plaquettes) manque. D'autre part les travaux sur l'optimisation des systèmes de collecte de sang sont presque inexistants dans la littérature, sauf pour les travaux de [De Angelis 2003] et [Şahin 2007] les performances des systèmes de collectes sont obtenues à travers de l'analyse des scénarios. Pour remédier à ce manque, les travaux présentés dans ce mémoire sont centrés sur la modélisation détaillée et les méthodes d'optimisation des systèmes de collecte de sang et ses composants. L'évaluation de la performance a été couplée à des techniques de recherche opérationnelle dont les méthodes de modélisation et résolution scientifiques abordées sont variées : optimisation via simulation (OvS), programmation en nombres entiers linéaire (MIP), programmation en nombres entiers non-linéaire (MINLP) et programmation linéaire basées sur théorie des files des attentes.

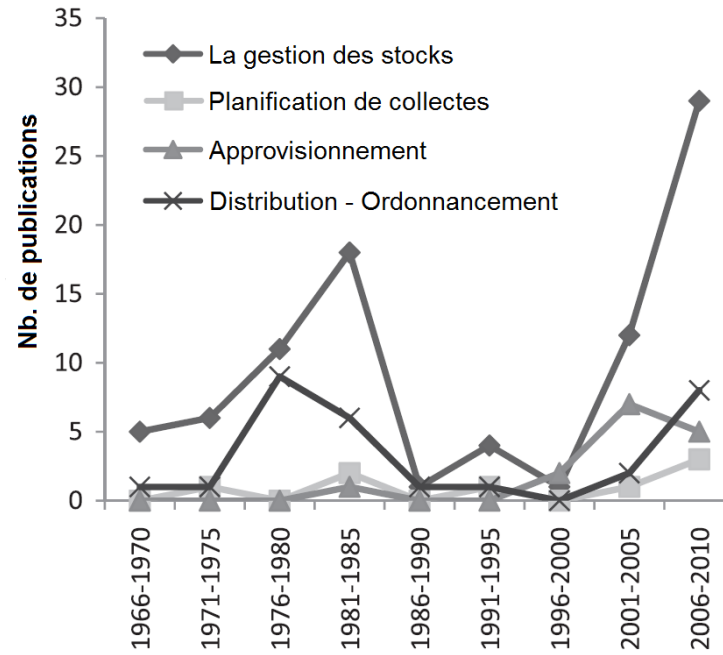


FIGURE 2.4 – Profil dans les types principaux de catégories de problèmes [Be-liën 2012]

Bien que les modèles présentés prennent en compte les spécificités des systèmes de collecte de sang et de ses composants, les méthodologies de modélisation et les outils opérationnels proposés dans ce mémoire peuvent être facilement adaptés aux autres services de soins visant à l'optimisation de la régulation de flux ou s'inscrivant dans des démarches de planification, et pourquoi pas dans autres environnements. Par exemple l'approche OvS (Optimisation via simulation) proposée dans ce mémoire peut être étendue pour résoudre des problèmes combinatoires dans d'autres environnements stochastiques avec contraintes de précédence (e.g. machine scheduling, stock modelés, etc.).

Modeling and simulation of blood collection systems

Sommaire

3.1	Background	35
3.2	General blood collection process	36
3.3	Formal modeling of blood collection process with Petri Nets	37
3.4	Quantitative modeling of donor collection systems	41
3.5	Performance indicators	43
3.6	Simulation model implementation	44
3.7	Experimental setting	46
3.8	Results	53
3.9	Conclusions	55

This chapter addresses the modeling and simulation of blood collection systems in France for both fixed site and mobile blood collection with walk-in whole blood donors and scheduled plasma and platelet donors. Petri net models are first proposed to precisely describe different blood collection processes, donor behaviors, material/human resource requirements and relevant regulations. Petri net models are then enriched with quantitative modeling of donor arrivals, donor behaviors, activity times and resource capacity. Thereafter is addressed the conversion of Petri net models into discrete-event simulation model. Relevant performance indicators are defined. The resulting simulation models can be straightforwardly implemented with any simulation language. Numerical experiments are performed to show how the simulation models can be used to select, for different walk-in donor arrival patterns, appropriate human resource planning and donor appointment strategies.

3.1 Background

Surveys on generosity and sociology in French blood donation have been carried out by various research organizations [CRÉDOC 2007],[CERPHI 2005] and [EFS 2009]. These studies have uniformly revealed a discrepancy between the

intention and action of donating blood despite acknowledgement of patient needs and appropriate age and physical condition for donation, thus emphasizing the lack of visibility of blood donation organization and publicity. Welcoming blood donors under the best possible conditions therefore represents a challenge to meet increasing demand. In addition to this increase in demand, the EFS faces pressure from public authorities for cost containment, requiring efficient management of blood collection to provide quality services to donor while keeping blood collection costs under control [AuBuchon 2011].

As blood donors are volunteer and unpaid - including for apheresis plasma in France - and show up for donation only on the basis of their generosity and civism, it is the blood establishment's duty to pay them respect and to make any possible effort to minimize waiting times and donation cycle times (factors that affect donor retention and recruitment) while insuring service and safety. Revisiting the organization of blood collection in terms of the system capacity and donor's appointment strategies may provide a possible solution. For this reason we propose in this chapter a formal modeling and simulation framework for evaluation of donor service quality and resource utilization of blood collection systems.

3.2 General blood collection process

This section provides a comprehensive description of the blood collection processes used in France by EFS. The blood collection in France is made in two different configurations : at fixed blood collection sites and mobile sites. Fixed sites collect whole blood but principally plasma and platelets by apheresis with several combinations (double red cells, red cells/platelets, plasma/platelets). The donor flow at a fixed site is usually the combination of scheduled plasma and platelets donors and walk-in donors for whole blood donations. Mobile sites can be either single mobile collection units for whole blood only or double mobile collection units for both whole blood and plasma. Single mobile units only have walk-in donors for whole blood collection, while double mobile units have both walk-in whole blood donors and scheduled plasma donors. In this study, double mobile collection units are not considered for simplicity. Extension of the proposed approach to double collection units is straightforward.

The donation process illustrated in figure 3.1 is similar in fixed site and mobile site with four major phases.

Phase 1 is the reception of potential donors by a secretary of the EFS to identify the donor and to registry his/her information in the EFS information system. The donor is then given a pre-donation questionnaire to fill in before interview with a physician.



FIGURE 3.1 – Blood collection process

Phase 2 is a private interview with a physician and is compulsory according to French regulation in order to ensure the blood collection safety. The physician explores all items of the questionnaire and completes with additional open-questions. The physician makes all relevant clinical exams : weight, blood pressure, heart rate, and search for possible signs of anemia or skin infection. He determines venous or capillary hemoglobin concentration and other constants required for the donation process. Additional information depending on patients and type of donation can be also requested. The physician then determines whether the donation can be done or should be temporarily or definitively deferred.

Phase 3 corresponds to the donation itself carried out by a trained technician under the supervision of a nurse (whole blood) or by a trained nurse (all other donations), based on the information entered by the physician on the donation sheet. The nurse installs the donor in a bed, selects the type of medical devices suitable for the type of collection, and sets the blood collection machine (volume of donation for whole blood, volume and yield components of plasma or cellular targets for aphaeresis). After the preparation of the puncture point and reinforced disinfection of the skin, the phlebotomy is performed. Collection is in each case initiated with the derivation of the first 40 mL of blood which are used to fill in the testing tubes. The whole donation process is monitored by nurses.

Phase 4 starts after the blood donation and the patient is directed to the canteen area for a light meal and soft drinks for smooth recovery and for post-donation supervision (detection of vagal faints). Blood samples and collected blood are shipped to the EFS center for labile blood product preparation and testing (lab testing, qualification and quality control).

3.3 Formal modeling of blood collection process with Petri Nets

Although the main steps of blood collection are those given in figure 3.1, detailed blood collection process depends on the type of blood donation and donor behaviors. A formal modeling of the blood collection processes and resources requirements is provided in this section. Stochastic timed Petri nets are used to model such processes. Petri nets (PNs for short) provide a graphic yet formal

representation of the blood collection processes that can later be converted into simulation model. Appendix A reviews some basic notions and properties of the Petri nets that are used in this study. Refer to [Proth 1996] for more details.

Assumption A1 : In this study, three types of blood donation (whole blood, plasma and platelets) and two blood collection systems (fixed site for all types of donation, mobile collection for whole blood only) are considered. Whole blood donors are walk-in donors and arrive randomly. Plasma and platelet donors are scheduled donors.

Figure 3.2 presents the Petri net model of the fixed site blood collection system. The Petri net is composed of three processes : Whole Blood process represented by transitions $t1 - t9, a1, d1$ and places $p1 - p8$, Plasma process represented by transitions $t1 - t19, NS2, a2, d2$ and places $p10 - p18$, Platelet process represented by transitions $t20 - t31, NS3, a3, d3$ and places $p20 - p31$. The Petri net also contains six resources places $pr1$ (secretaries), $pr2$ (physicians), $pr3$ (nurses), $pr4$ (Whole Blood machines), $pr5$ (Plasma machines), $pr6$ (Platelet machines). Transitions are either (i) untimed transitions represented by bars and corresponding to events or (ii) timed transitions represented by boxes and corresponding to blood collection activities. Places in the three process models correspond to different states of donors. Each blood donation machine is associated with a bed and for this reason beds are not explicitly represented in the PN model.

The physical meaning of the whole blood process model is as follows. Transition $t1$ corresponds to the arrival of a whole blood donor, $t2$ the reception and registration with a secretary, $t3$ the pre-don questionnaire filling, $t4$ the screening by a physician including capillary hemoglobin test. Transitions $t5 - t6 - t7$ correspond to different steps of the donation with $t5$ representing the preparation of the donor and the whole blood machine (also called pre-setup), $t6$ the collection and $t7$ the end of the donation (also called post-setup). Transition $t8$ corresponds to the recovery at the canteen area, and $t9$ the departure of the donor. During this process, the donor might abandon the donation (transition $a1$) if the waiting time becomes too long, the donor can also be deferred (transition $d1$). During the donation processing $t5 - t6 - t7$, a whole blood machine ($pr4$) is needed and a nurse ($pr3$) is needed for pre and post-setup of the collection.

The plasma collection process is similar to the whole blood collection process, except that the donors have been given appointments (scheduled donations) which are represented by transition $t10$. A scheduled donor can either arrive (transition $t11$) or not showing up (transition $NS2$ for No Show).

The platelet collection process is slightly more complex. It has scheduled donors (transition $t20$) with arrivals represented by transition $t21$ and no shows represented by $NS3$. Reception/registration and pre-don questionnaire filling are represented

by t_{22} and t_{23} . Afterward, blood samples are taken by a nurse (t_{24}) and sent to a lab for testing for the suitability of platelet count (t_{25}). Once the lab test is ready, the screening (transition t_{26}) with a physician starts. While waiting for lab test and a physician, the donor can abandon the donation (transition a_3). The remaining donation process is similar to the collection of whole blood and plasma.

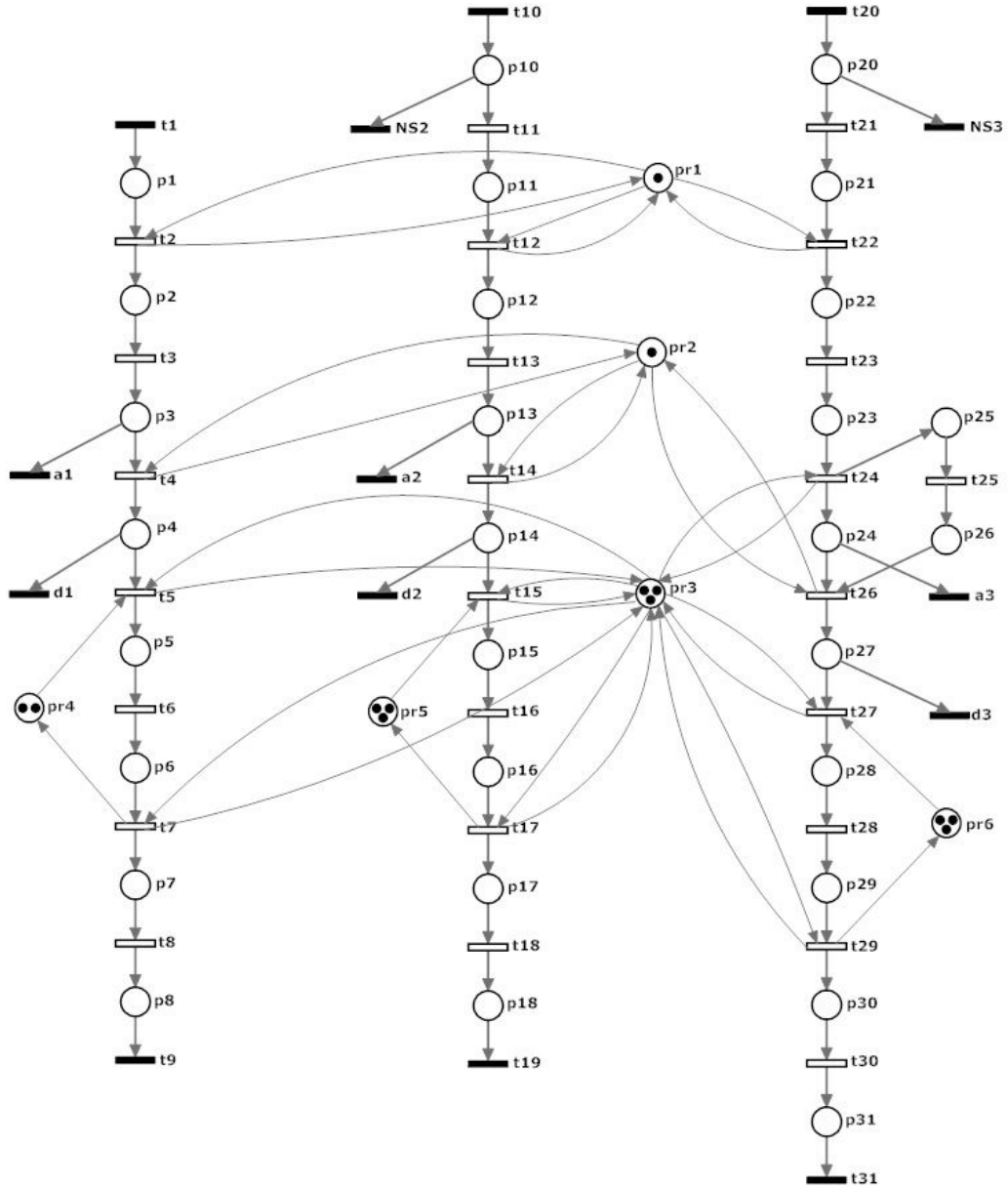


FIGURE 3.2 – Petri net model of fixed site blood collection system

The Petri net model of mobile collection process is similar to the whole blood collection process in fixed site and is given in figure 3.3. Minor differences exist. For example, due to the large number of new donors, the Hb test is performed by a nurse (transition $t3^*$) after the pre-donation questionnaire filling.

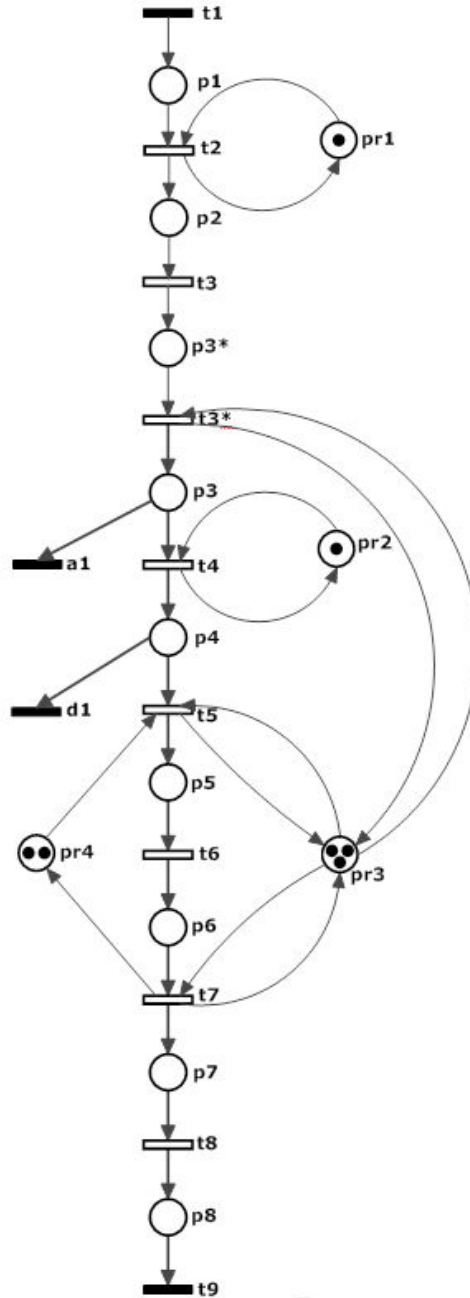


FIGURE 3.3 – Petri net of mobile collection

3.4 Quantitative modeling of donor collection systems

The simulation of Petri net models of figures 3.2 and 3.3 requires quantitative modeling of donor flows, donor behavior and resource capacity planning and allocation. This section addresses models of these elements to make the Petri net models executable.

Assumption A2 : A finite time horizon is considered. It is a day for fixed site collection and half day or a day for mobile collection. There are no on-going donors at the beginning of the time horizon and each simulation run terminates when all donors leave the system.

In the simulation implementation, all donors arrived during the given time horizon are taken into account and the simulation ends only when the last donor leaves the system.

1. Arrival processes

The blood collection system combines scheduled plasma and platelet donors and walk-in whole blood donors. The arrival process of plasma and platelet donors is simply given by appointment schedules, i.e. occurrence times of transitions $t10$ and $t20$, of donors scheduled over the time horizon under consideration. How to determine such schedule will be addressed in the numerical experimentation part.

Whole blood donors are walk-in donors and arrive randomly. Non homogeneous Poisson arrival process with arrival rate varying over the time horizon are used to model the whole blood donor arrivals, i.e. occurrence times of transition $t1$.

2. Donor behavior

Donor behavior is characterized by no show of scheduled donors (transitions $NS2$ and $NS3$), abandon (transitions $a1, a2$ and $a3$) and donation deferral (transitions $d1, d2$ and $d3$) of all donors. No shows, abandons and deferrals of different donors are assumed mutually independent. Each scheduled plasma (resp. platelet) donor has a probability $PNS2$ (resp. $PNS3$) of not showing up. After the interview with a physician and the Hb test, each whole blood (resp. plasma, platelet) donor has a probability $PD1$ (resp. $PD2, PD3$) of being deferred.

The abandon depends on the patience time of each donor that is assumed to be exponentially distributed. When waiting time for interview with a

physician (i.e. the sojourn duration of a token in place $p3$, $p13$ or $p24$) reaches the patience time (i.e. the maximum acceptable waiting time) of a donor, transition $a1$ or $a2$ or $a3$ occurs, the donor abandons the donation and leaves the system. The average patience time for a whole blood (resp. plasma, platelet) donor is $Ta1$ (resp. $Ta2$, $Ta3$). This model of donor patience is similar to [Mandelbaum 2004] for call center customers and does not take into account waiting times for other resources such as secretaries and collection machines. This suits this application as waiting times for physicians are by far the most important ones.

An alternative to patience time is to fixed time tolerance level proposed by [Swisher 2002]. When the waiting time of a donor reaches a given tolerance level, the donor abandons and/or a penalty is incurred. Stochastic patience time is used in this study in order to capture various tolerances of donors.

3. Distribution of activity times

Activity times, i.e. firing times of timed transitions, are assumed to be random but mutually independent. Different firing times of the same transition, i.e. same activity, are assumed to be independent and identically distributed. Each timed transition is associated with a probability distribution of its firing time.

4. Resource capacity

Resources considered in the blood collection models include human resources (secretaries, physicians, nurses) and material resources (whole blood machines, plasma machines, platelet machines). The resource capacities are modeled by the number of tokens available in resource places $pr1 - pr6$. Capacity of each human resource can vary over time and is given by the corresponding capacity planning. But capacities of material resources are assumed constant over the time horizon. This is a realistic assumption as a fixed blood collection site is usually equipped with a given number of collection machines and a given number of blood collection machines should be transported and installed before the start of any mobile collection. Installing additional collection machines during a day would disturb blood collection.

5. Priority rules

All resources are shared among different activities for different donors. FIFO priority rule is used to sort the resource conflicts.

3.5 Performance indicators

This section presents relevant performance indicators for evaluation of blood collection systems. They include global indicators and operational indicators.

1. Global indicators include :

- (a) *Service level* : percentage of donors served within a total waiting time target.
- (b) *Waiting fraction* : percentage of donors who wait at some stage of the donation.
- (c) *Probability of abandon* : percentage of donors who abandon among those who show up.
- (d) *Total cost* : sum of donor related costs (holding cost, waiting time cost and abandon costs) and resource related costs (costs of all human resources used and costs of blood collection machine utilization). The total cost is evaluated in standard cost units (CU). The proportional cost units for human resources are allocated based on studies by Ministry services and by professional networks [UNASA 2009] [MEF 2009], based on fiscal incomes for various professions comprising of health system servants. For material resources associated with the donation process (automated amortization and unitary devices), we predefined proportional costs units of 3, 2 and 1.5 for platelet, plasma and WB donation. Penalty costs for waiting are designed to give priority to donors with appointments (plasma and platelet donors).

2. Two classes of operational indicators are considered :

- (a) *Donor flow oriented indicators* : (i) total number of whole blood, plasma and platelets donations, (ii) number of whole blood, plasma, platelets deferrals, (iii) number of plasma and platelets no shows, (iv) number of in progress donors of whole blood, plasma and platelets donation, (v) queue times and number of donors waiting for each activity and for each type of donors, and (vi) cycle times for each type of donors.
- (b) *Resources utilization* : (i) Staff utilization (secretaries, physicians, nurses), (ii) Physical utilization (beds, whole blood, plasma and platelets machines).

A cost-effectiveness analysis (CEA) is also proposed to compare different configurations of the blood collection systems. The cost-effectiveness is defined as follows :

$$\textit{Cost-effectiveness} = \textit{Service Level} / \textit{Total cost}$$

For a confidential reason, the total cost is evaluated in this study in standard cost units (CU) and is the sum of the following three cost components :

- Salary of human resources (5 CU/h for a secretary, 20 CU/h for a physician, 10 CU/h for a nurse).
- Activity related costs (1 CU per registration, 1 CU per medical interview, 3 CU per WB collection, 4 CU per plasma collection, 6 CU per platelet collection, 1 CU for light meal).
- Penalty cost of waiting (60 CU/h for a WB donor and (120 CU/h) for plasma or platelet donors and 4 CU per abandon.

3.6 Simulation model implementation

Petri net models provide a rigorous logic representation of different donor flows and their resource requirements. These models are further enriched with quantitative modeling of the donor flows including donor arrival processes, probability distribution of corresponding activity times, donor behavior and availability of different resources. Petri net models and the quantitative models are then implemented in ARENA simulation software in a straightforward way by considering each of the places $p1$ to $p31$ of the blood collection processes as a queue. The figure 3.4 shows an example of the correspondence between the Petri net that represents the activity in the donation area of fixed-site and its simulation model developed in Arena Rockwell Software.

An animation screen (see Fig. 3.5) with dynamic statistics and graphs provide a general view of the system behavior. The animation screen and the step by step animation help us in communication with EFS staffs for validation of the blood collection processes.

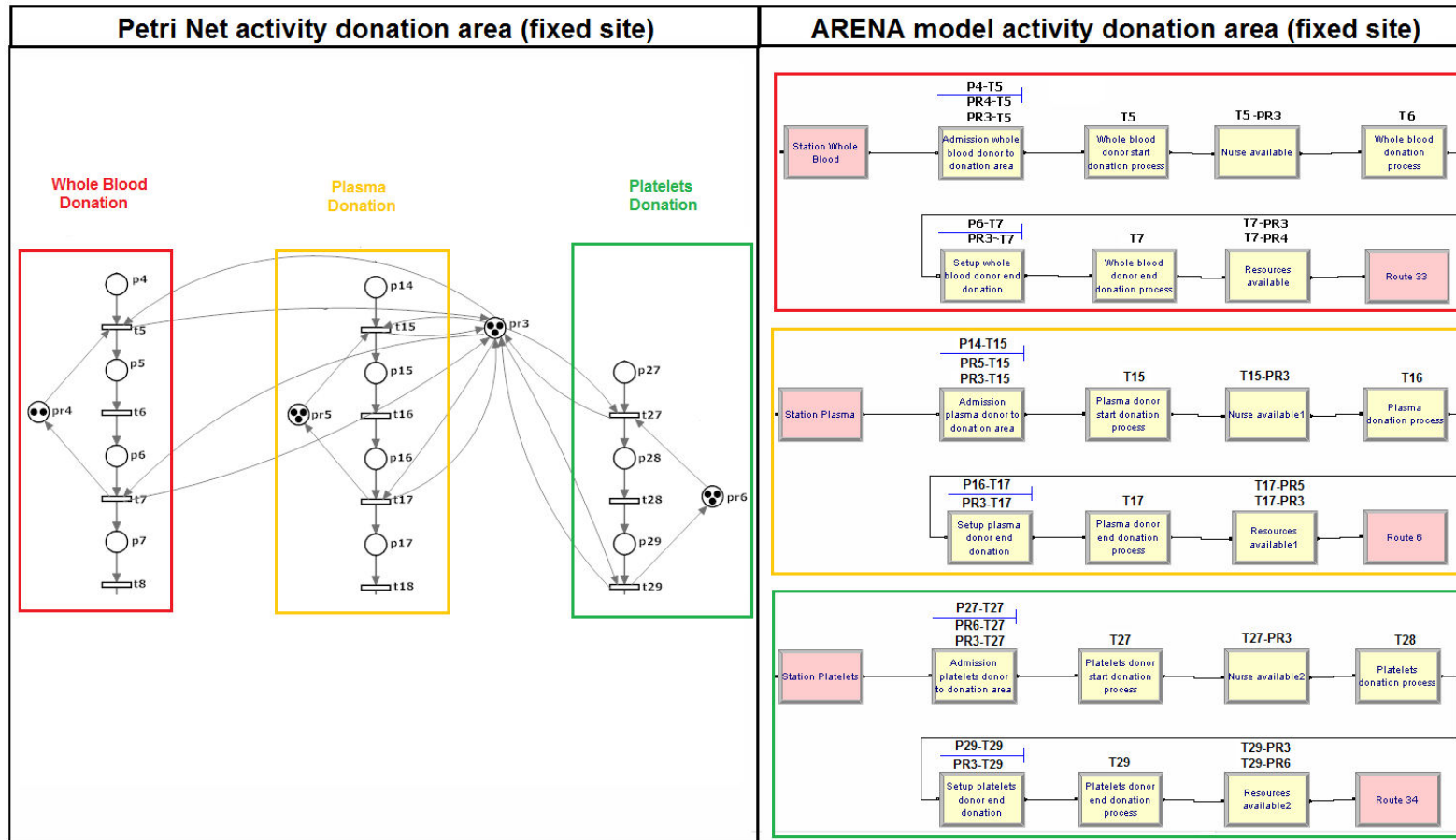


FIGURE 3.4 – Correspondences Petri net in donation area in fixed site - simulation sub model in ARENA

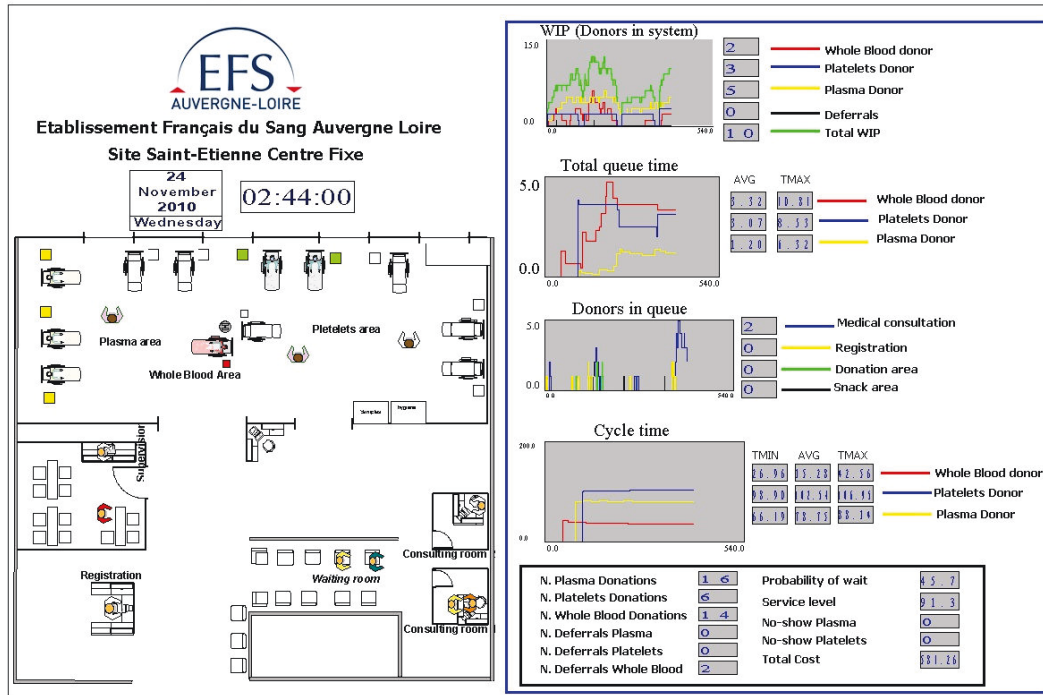


FIGURE 3.5 – Animation screen simulation model fixed site

3.7 Experimental setting

This section presents experimental setting in order to show how above simulation models can be used for planning human resources and for selecting donor appointment strategies. The data are based on field observation from fixed blood collection sites in a medium size large city (200,000 inhabitants), and mobile blood collection in urban and rural environment. This study is focused on the transient performance measures of blood collection systems over a daily horizon for a fixed site and a half day or one day horizon for a mobile collection.

1. Data collection methods

Data for this study were obtained by a combination of direct field observations of donors flow, EFS information systems and interviews with managers and medical staff.

These observations were used to estimate the probability distribution of activity times by using Input analyzer of ARENA using the maximum likelihood estimation. However two types of activity times are difficult to

estimate. (i) The time of pre-donation questionnaire was not measured because, in the most cases (more than 95%), this activity is performed by the donor while waiting for the physician. Further such duration does not have an important impact on the performance of the system. (ii) The pre- and post-setup times for donation are too short and manual observations turn out to be of poor quality. For these reasons, field observations are combined with inputs from nurses in order to have acceptable distributions of pre- and post setup times. Simple uniform distributions were used for combination.

The probability of no-shows for plasma and platelets donors and probability of deferrals has been calculated according to the amount of no-shows and deferrals are recorded in EFS information systems. The patience times (i.e. the maximum acceptable waiting time) of donors are not observable. An average patience time of 60 minutes is proposed in this study.

Based on the EFS system information 18,150 historical records of arrivals of whole blood donors to the fixed site and 120,000 arrivals to mobile collections were analyzed and aggregated into total numbers of arrivals during one hour interval. This analysis allowed the identification of the most representative arrivals patterns. For the fixed site, the arrival pattern depends on the day of the week; figure 3.6 shows the proportion of donors presented in a period of time for each day. For mobile collection, the arrival pattern depends on the type of collection (enterprise, school, big collection, small collection, etc.); figure 3.7 represents the arrival pattern for a big collection. These behaviors justify the assumption of non homogeneous Poisson arrival process for whole blood donors.

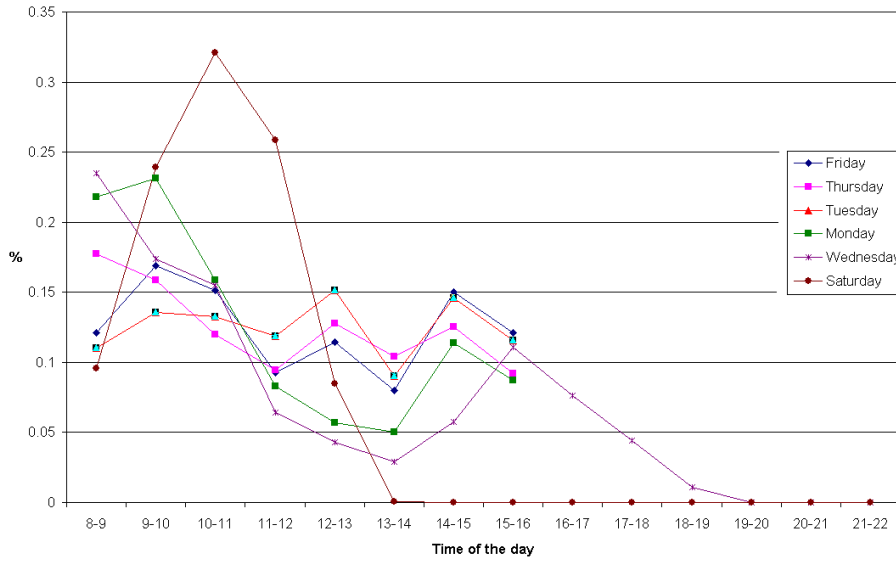


FIGURE 3.6 – Intraday (within-day) arrival patterns of blood donors to fixed site

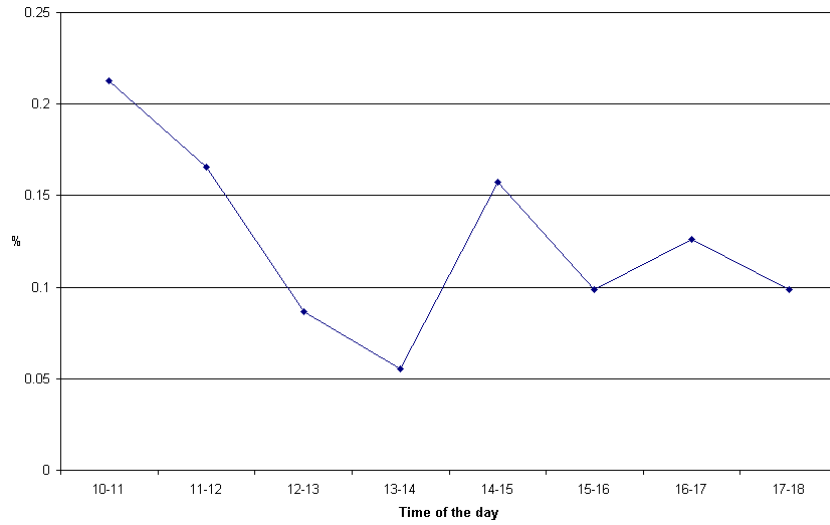


FIGURE 3.7 – Arrival pattern big mobile collection

2. Arrival processes and appointment schedules

This sub-section presents whole blood donor arrival processes and appointment strategies for plasma and platelet donors.

(a) Fixed site collection

The whole blood arrival scenarios to the fixed site are based on the intraday arrival patterns presented in the figure 3.6, donors has been distributed according to these patterns to represent the intraday dynamics (see table 3.1). Because the Wednesday and Saturday arrival's pattern is significantly different, due to different opening hours, the study is restricted to Monday, Tuesday, Thursday and Friday.

Scenario	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h
Monday	6	7	4	2	1	1	3	2
Tuesday	3	4	4	3	5	2	4	3
Thursday	6	5	3	2	3	2	3	2
Friday	4	5	4	1	2	1	4	3

TABLE 3.1 – Hourly arrival rate of WB donors in fixed site

There are 9 platelet donors and 22 plasma donors to be scheduled. The arrival of plasma and platelets donors is determined by 10 appointment strategies that include the actual strategy (strategy 1) and 9 new strategies :

No.	Appointment strategy	
	Plasma appointment	Platelet appointment
1	Collection at the following time (8h, 8h15, 8h30, 8h45, 9h, 9h30, 9h45, 10h, 10h15, 10h30, 10h45, 11h, 11h30, 12h15, 12h30, 13h, 13h30, 13h45, 14h, 14h15, 14h30, 15h).	Collection at the following time (2 at 8h, 2 at 10h, 2 at 12h, 3 at 14h).
2	1 every 20min (8h-15h).	1 every 45min (8h-14h).
3	1 every 20min (8h-15h).	1 every 25min (8h-11h20).
4	1 every 20min (8h-15h).	1 every 25min (11h-14h20).
5	1 every 10min (8h - 11h30).	1 every 45min (8h - 14h).
6	1 every 10min (8h - 11h30).	1 every 25min (11h - 14h20),
7	1 every 10min (8h - 11h30).	1 every 25min (11h - 14h20).
8	1 every 10min (11h - 14h30).	1 every 25min (8h - 11h20).
9	1 every 10min (8h - 11h30).	1 every 25min (8h - 11h20).
10	1 every 10min (11h - 14h30).	1 every 25min (11h - 14h20).

TABLE 3.2 – Appointment strategies

(b) **Mobile collection**

The whole blood arrival scenario to the mobile collection site is based on the intraday arrival pattern for a big collection presented in the figure 3.7, 450 donors has been distributed according to this pattern (see table 3.3).

Scenario	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h	17h
Big collection	95	74	38	29	70	44	56	44

TABLE 3.3 – Hourly arrival rate of WB donors in mobile collection

3. Resource capacity

In the numerical experimentation, material resources, i.e. different types of blood collection machines, are kept constant over the entire time horizon. The number of human resources is allowed to change to better fit the workload. Depending of type of collection the number of nurses or physicians or secretaries is selected as control variables of the simulation study.

The fixed blood collection site has 2 whole blood machines, 5 plasma machines, 5 platelet machines, 1 secretary. It opens 8 hours from 8h to 16h. 8 human resource plans for physicians and nurses are considered and are given in table 3.4.

The mobile collection considered in this study is a large mobile collection. It uses 18 whole blood collection machines and 6 nurses. 50 human resource plans for physicians and secretaries are considered. These plans combine 25 plans for physician capacity plans with either 2 or 3 secretaries. The 25 physician plans are obtained by varying independently from 4 to 8 the number of physicians in the morning (10h-14h). The same procedure is applied for the afternoon (14h-18h).

	# physicians								# nurses
Plan	8-9h	9-10h	10-11h	11-12h	12-13h	13-14h	14-15h	15-16h	
1	1	1	1	1	1	1	1	1	3
2	1	1	1	1	2	2	2	2	3
3	2	2	2	2	1	1	1	1	3
4	2	2	2	2	2	2	2	2	3
5	1	1	1	1	1	1	1	1	4
6	1	1	1	1	2	2	2	2	4
7	2	2	2	2	1	1	1	1	4
8	2	2	2	2	2	2	2	2	4

TABLE 3.4 – Human resource planning for fixed site collection

4. Donor behaviors

The probabilities of no shows and deferrals for each type of donor and each type of collection system are shown in table 3.5. As explained in section 3.7, these probabilities are derived using EFS database.

	Deferral probability (%)			No show probability (%)		
	WB	Plasma	Platelet	WB	Plasma	Platelet
Fixed site	10.0	1.9	2.8	-	4.3	1.0
Mobile collection	11.2	2.6	-	-	-	-

TABLE 3.5 – No-show and deferral probabilities

The probability of abandon in fixed site is neglected as waiting times observed in fixed site are relatively short and no abandon was observed during the field study. The probability of abandon in mobile collection is investigated with different average patience times and results obtained with average patience time of 60 minutes are reported in this study.

5. Distributions of activity times

Table 3.6 shows the distribution of each blood collection activity obtained with the data collection method of section 3.7. Where NORMal : (Mean ; standard deviation) (truncated normal distribution by rejecting negative samples). TRI-Angular (minimum, mode, maximum). GAMMa (scale parameter beta, shape parameter alpha). UNIFORM (minimum, maximum). BETA (shape parameter alpha(1), shape parameter alpha(2)). WEIBull (scale parameter beta, shape parameter alpha).

Activity	Time Fit distribution (min)
Registration	NORM(1.77 ; 0.612)
Fixed site screening (include Hb test capillary)	TRIA(4 ; 6 ; 7.5)
Mobile site screening	2.5 + GAMM(0.964 ; 2.33)
Mobile site Hb test capillary	UNIF(1.34, 2)
Whole blood donation	9.5 + WEIB(4.23 ; 1.82)
Plasma donation	NORM(42.8 ; 6.13)
Platelets donation	NORM(64.217 ; 5.4602)
Refreshment	3.5 + 4*BETA(1.06 ; 0.284)
Pre-setup whole blood donation	NORM(1.6, 0.284)
Post-setup whole blood donation	UNIF(1 ; 2)
Pre-setup plasma donor donation	UNIF(5.5, 10.5)
Post-setup plasma donation	UNIF(3.5, 7.5)
Pre-setup platelets donor donation	UNIF(7.5, 12.5)
Post-setup platelets donation	UNIF(6.5, 10.5)

TABLE 3.6 – Probability distribution for activity times

6. Validation and verification of the simulation models

Simulation models have been verified and validated in two different ways. First, an animation screen with associated dynamic statistics and graphs allows to monitor the simulation (see figure 3.5). It was used to verify the model logic through test runs by observing the model's animated evolution of donors flows, coupled with inspection of running statistics and variable trace values.

Thereafter standard statistic approaches were used by comparing simulation outputs and field observations, focused on average donation cycle time (i.e. time between arrival and departure of donors) over the time horizon.

Hypothesis testing techniques are used to determine whether the average cycle time estimates are statistically similar (null hypothesis) or statistically different (alternative hypothesis).

More specifically, for each observation of either fixed site or mobile collection and for each type of donation, the observed donor cycle times X_i is recorded and the average donation cycle time $\bar{X}$ is determined. We also run the simulation model with the same hourly arrival rates, the same resource capacities and same appointment schedules. $N = 100$ replications are performed and the average donation cycle time Y_i of each replication is determined.

A normality test is performed to check whether the normality of the simulation outputs Y_i and the observed cycle times X_i . Kolmogorov-Smirnov or KS test is used for sample set with large number of samples (over 50) and Shapiro-Wilk or SW test is used for sample set with small number of samples (less than 50).

If the hypothesis of normality is not rejected for both samples, we conduct the 2 independent-Sample T-Test to compare the average of two sample sets X_i and Y_i , i.e. to check the following hypotheses :

$$\begin{aligned} H_0 : \bar{Y} &= \bar{X} \\ H_1 : \bar{Y} &\neq \bar{X} \end{aligned}$$

If the test of normality is rejected for at least one sample set, the non-parametric Mann-Whitney or MW test is used to compare the medians of two sample sets denoted Mx and My and test the following hypotheses :

$$\begin{aligned} H_0 : Mx &= My \\ H_1 : Mx &\neq My \end{aligned}$$

Table 3.7 shows the p values of the different tests at a significance level of 0.05.

	Fixed Site				Mobile collection	
	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 4	Obs. 5	Obs. 6
Average WB donor cycle time	Normality KS: 0.01 SW: 0.720 Not Normal	Normality KS: 0.001 SW: 0.056 Not Normal	Normality KS: 0.000 SW: 0.055 Not Normal	Normality KS: 0.001 SW: 0.502 Not Normal	Normality KS: 0.200 KS: 0.086 Normal	Normality KS: 0.065 KS: 0.200 Normal
	MW-Test $p\text{-val} = 0.637$ H_0 Not Rejected	MW-Test $p\text{-val} = 0.126$ H_0 Not Rejected	MW-Test $p\text{-val} = 0.561$ H_0 Not Rejected	MW-Test $p\text{-val} = 0.063$ H_0 Not Rejected	T-Test $p\text{-val} = 0.128$ H_0 Not Rejected	T-Test $p\text{-val} = 0.119$ H_0 Not Rejected
Average Plasma donor cycle time	Normality KS: 0.2 SW: 0.000 Not Normal	Normality KS: 0.005 SW: 0.744 Not Normal	Normality KS: 0.038 SW: 0.151 Not Normal	Normality KS: 0.010 SW: 0.200 Not Normal		
	MW-Test $p\text{-val} = 0.058$ H_0 Not Rejected	MW-Test $p\text{-val} = 0.166$ H_0 Not Rejected	MW-Test $p\text{-val} = 0.03$ H_0 Rejected	MW-Test $p\text{-val} = 0.925$ H_0 Not Rejected	N/A	N/A
Average Platelet donor cycle time	Normality KS: 0.095 SW: 0.560 Normal	Normality KS: 0.061 SW: 0.248 Normal	Normality KS: 0.2 SW: 0.339 Normal	Normality KS: 0.077 SW: 0.888 Normal		
	T-Test $p\text{-val} = 0.005$ H_0 Rejected	T-Test $p\text{-val} = 0.413$ H_0 Not Rejected	T-Test $p\text{-val} = 0.579$ H_0 Not Rejected	T-Test $p\text{-val} = 0.928$ H_0 Not Rejected	N/A	N/A

TABLE 3.7 – Validation tests

The two observations (Plasma Obs. 3 and Platelet Obs. 1) for which the cycle time test is rejected correspond to cases in which some plasma or platelet donation times were exceptionally long for unknown reasons. The simulation models are validated when there are no exceptionally long donation times.

3.8 Results

Human resource and donor appointment strategies at fixed site

The objective of this sub-section is to identify appropriate human resource plans and donor appointment strategies for fixed site collection. We also investigate how these plans and strategies depend on intraday arrival patterns of WB and the relation between service level and system cost.

The combination of the 8 human-resource plans of table 3.4 and the 10 appointment strategies of section 2 leads to 80 different configuration of the fixed site collection. The performance measures of these 80 configurations are compared with the regular configuration (denoted RC) for all four intraday arrival patterns of WB of table 3.1. The RC consists in the actual strategy (strategy 1) : two

physicians in the morning and one physician in the afternoon. Target waiting time is 10 minutes. To identify the best configurations, the 80 configurations are ranked according to a cost-efficiency coefficient defined as the ratio between service level and the total cost. Tables 3.8, 3.9, 3.10, 3.11 in which the column RDV indicates the appointment strategy show details of the best and worst configurations for each intraday arrival pattern. The following observations can be made.

With full physicians' capacity, the configuration 25 which uses the appointment strategy 4 is among the top configurations and improves the current appointment strategy for all arrival patterns studied. For all arrival patterns, the results show that it is not necessary to increase the number of nurses beyond the given regulation to get a better service level : in all cases, three nurses are enough.

The service level in fixed site depends not only on an adequate capacity planning of physicians but also on appointment strategies of plasma and platelet donors. For example, for a physician's capacity limited to 2 in the morning and to 1 in the afternoon as in the regular configuration (RC), the best appointment strategy is 4 for Monday ranked in the second place, and 3 for Thursday and Friday both ranked in second place. It's important to note how in this case under the same configuration of resources, the service level of the RC can be improved by using the appointment strategies mentioned above, from 80.8% to 86.7% on Monday, from 82.9% to 89.9% on Thursday, and from 81.3% to 92.3% on Friday.

In the same way when the physician's capacity is limited to 1 all day the best appointment strategy identified for this configuration of physicians (CC2) in the tables, are 4 for Monday, Thursday and Friday and 2 for Tuesday. In comparison with the worst strategy 68 which has the same configuration of resources and uses the appointment strategy 9, the service level can be improved by using the appointment strategies mentioned above, from 16.8% to 76.3% on Monday, from 20.59% to 79.9% on Thursday, from 23.7.3% to 83.1% on Friday, and from 28.2% to 75.9% on Tuesday.

The best configurations also recommend planning human-resource capacity according to the distribution of the WB donor arrivals over the day. For example, for Monday, the configuration ranked in the second place (appointment strategy 4 and configuration of 2 physicians in the morning and 1 in the afternoon) leads to improve the service level from 79.1% to 86.7% if under the same appointment strategy, the opposite configuration of physicians (identified CC1 in the tables) were used. The same analysis can be done for the other scenarios, for Thursday, the right distribution of physicians leads over the day leads to improve from 59.1% to 89.9%, the Friday from 67.3% to 92.6% and Tuesday from 84.5% to 89.3%.

Appointment scheduling strategies 2-3-4 with the proper capacity planning configuration are best among the 10 strategies under consideration. They recom-

mend uniform distribution of plasma RDV over the whole day while the planning aphaeresis platelet RDV has only limited impact.

With the best configurations, the average waiting time of whole blood donors are significantly longer than those of plasma and platelet donors. This is due to the random arrival of the WB donors.

Human resource planning for mobile collection

The goal of this subsection is to show how to use the simulation model to determine the human-resource capacity for the mobile collection scenario presented in section 2. We consider the 50 plans also called configurations of physicians and secretaries of Section 2. Target waiting time is 10 minutes with average patience time of 60 minutes.

As for the fixed site collection, to identify the best configurations, the cost-effectiveness for each configuration is calculated according to the ratio between the service level and the total cost. Table 3.12 shows the results of best and worst configurations.

From table 3.12, the best configurations are those with 3 secretaries; planning only 2 secretaries leads to poor service level. Better service level and low cost can be achieved with 6 physicians distributed uniformly; more physicians in the afternoon don't have an important impact in the service level. Of course, the best configurations would change if the cost of abandon increases, and donors become more impatient.

The probability to abandon is slightly higher with 3 secretaries than with 2. The main reason is that, in the simulation model, the abandon depends only on the waiting time for the interview with physicians. With 3 secretaries, donors wait less for secretaries but are expected to wait longer for physicians and hence have higher probability to abandon.

3.9 Conclusions

We presented in this chapter discrete-event simulation models of blood collection systems in fixed site and mobile collection units. Our simulation models take into account key characteristics of blood collection systems, including collection of different blood components (whole blood, aphaeresis plasma and aphaeresis platelets), combination of random walk-in donors and scheduled donors, stochastic donor behaviors, and random blood collection activity times. The modeling approach is based on stochastic timed Petri nets for formal modeling of blood collection systems.

These formal models are then enriched with relevant quantitative models of donor arrival processes, donor behaviors, resource capacities and performance indicators. Appropriate experiment design and cost-effectiveness analysis is performed to determine the best configurations of the collection systems. Numerical results show that the service level of a collection system depends on both capacity planning of human resources and appointment strategies of plasma and platelet donors.

In a context of increasing demand and limited budget faced by most blood collection systems, the computer simulation models presented in this study can serve as a decision aid tool for identifying adequate strategies of capacity planning of medical staff (physicians and nurses) and donor appointment scheduling strategy. The models also allow the managers of the blood collection system to quantify the donor service level, and the cost needed to achieve it.

The main limitation of this work is the use of simulation through scenario analysis for performance evaluation, which is rather time consuming due to the big number of possible combinations of configurations that can be evaluated. An immediate extension is the development of general optimization tools to get the optimal capacity planning and donor appointment scheduling. In this way, based on the formal models presented in this chapter, the next two chapters address the problem of optimization and performance evaluation of the blood collection system from two perspectives : optimization stochastic via simulation and optimization through mathematical programming models based on queueing analysis.

	Control variables							Global indicators			Operational indicators						
	Conf.	RDV	number of physicians/h				Nurses	Service level	Wait prob.	CEA rank	Cycle time WB	Cycle time plasma	Cycle time platelets	Wait time WB	Wait time plasma	Wait time platelets	
			8-12h	12-16h	12-16h	12-16h											
Best conf.	25	4	2	2	2	2	2	3	89.5±1.7	0.47±0.019	1	39.7±1.3	74.1±0.31	110.3±0.49	5.9±1.27	0.6±0.06	0.9±0.13
	26	4	2	2	2	1	1	3	86.7±2.0	0.56±0.017	2	40.4±1.3	75.1±0.29	111.7±0.47	6.6±1.28	1.6±0.16	2.3±0.26
	18	3	2	2	2	1	1	3	86.8±1.7	0.61±0.015	3	40.8±0.9	75.2±0.34	111.9±0.47	6.9±0.95	1.3±0.10	2.2±0.17
RC	15	1	2	2	2	1	1	3	80.8±1.2	0.65±0.017	15	41.1±1.2	76.5±0.38	115.1±0.52	7.3±1.25	2.6±0.24	5.5±0.3
CC1	27	4	1	1	1	2	2	3	79.1±2.8	0.62±0.021	16	42.2±1.03	77.5±0.56	111.3±0.58	8.4±1.02	3.8±0.51	1.8±0.31
CC2	28	4	1	1	1	1	1	3	76.3±2.9	0.71±0.019	18	43.1±1.05	78.3±0.59	112.7±0.61	9.2±1.038	4.7±0.54	3.3±0.37
Worst conf.	71	9	1	1	1	2	2	4	17.1±1.3	0.89±0.006	78	67.6±2.9	122.2±2.9	152.5±2.64	33.8±2.5	48.2±2.891	43.1±2.5
	68	9	1	1	1	1	1	3	16.8±1.2	0.91±0.006	79	69.9±2.9	123.3±3.13	155.7±3.24	36.1±2.9	49.4±3.128	46.2±3.1
	72	9	1	1	1	1	1	4	16.8±1.3	0.9±0.007	80	69.7±2.9	123.6±3.14	156.6±3.21	35.9±2.7	49.8±3.17	47.1±3.18

TABLE 3.8 – Best and worst configurations for fixed site collection for Monday arrival pattern

	Control variables							Global indicators			Operational indicators						
	Conf.	RDV	number of physicians/h				Nurses	Service level	Wait proba.	CEA rank	Cycle time WB	Cycle time plasma	Cycle time platelets	Wait time WB	Wait time plasma	Wait time platelets	
			8-12h	12-16h	12-16h	12-16h											
Best conf.	25	4	2	2	2	2	2	3	92.42±1.27	0.48±0.019	1	37.7±0.73	74.3±0.29	110.4±0.49	3.8±0.72	0.6±0.06	1.1±0.12
	18	3	2	2	2	1	1	3	89.9±1.62	0.59±0.019	2	39.9±0.85	75.1±0.37	111.4±0.52	5.3±0.82	1.4±0.11	2.01±0.2
	9	2	2	2	2	2	2	3	91.3±1.58	0.49±0.018	3	38.4±1.06	74.5±0.34	110.7±0.52	4.6±1.06	0.8±0.07	1.5±0.14
RC	15	1	2	2	2	1	1	3	82.9±1.7	0.65±0.016	17	39.7±0.71	76.6±0.34	114.6±0.51	5.8±0.7	2.7±0.21	5.3±0.36
CC2	28	4	1	1	1	1	1	3	79.9±2.85	0.71±0.02	19	41±0.89	78.1±0.67	113.6±0.73	7.2±0.86	4.3±0.59	4.0±0.58
CC1	19	3	1	1	1	2	2	3	59.1±3.75	0.74±0.015	63	45.5±1.49	81.8±1.27	125.3±1.94	11.7±1.48	8.3±1.20	15.7±1.95
Worst conf.	71	9	1	1	1	2	2	4	23.1±1.74	0.86±0.008	78	57.7±2.2	115.1±2.99	145.1±2.79	23.9±2.26	40.9±2.99	36.1±2.77
	68	9	1	1	1	1	1	3	20.5±1.71	0.89±0.007	79	60.4±2.3	114.3±2.99	147.3±2.92	26.6±2.34	40.7±2.96	37.7±2.85
	72	9	1	1	1	1	1	4	20.9±1.91	0.89±0.009	80	60.7±2.8	115.3±3.06	147.1±3.21	26.8±2.82	41.4±3.10	38.1±3.17

TABLE 3.9 – Best and worst configurations for fixed site collection for Thursday arrival pattern

Conf.	Control variables					Global indicators			Operational indicators										
	RD V	number of physicians/h			Nurse s	Service level	Wait prob.	CEA rank	Cycle time WB	Cycle time plasma	Cycle time platelets	Wait time WB	Wait time plasma	Wait time platelets					
		8-12h	12-16h																
Best conf.	25	4	2	2	2	2	2	2	3	94.9±0.80	0.40±0.016	1	36.1±0.38	74.1±0.31	110.4±0.50	2.3±0.33	0.5±0.055	0.9±0.10	
	18	3	2	2	2	2	1	1	3	92.6±1.09	0.55±0.017	2	37.6±0.46	74.8±0.32	111.1±0.48	3.9±0.44	1.2±0.10	1.7±0.14	
	9	2	2	2	2	2	2	2	3	94.1±1.16	0.45±0.017	3	36.8±0.70	74.6±0.32	110.1±0.40	3.0±0.67	0.7±0.04	1.2±0.11	
RC	15	1	2	2	2	2	1	1	1	3	81.3±1.5	0.63±0.015	19	39.6±0.62	76.7±0.43	115.2±0.53	5.7±0.58	3.1±0.23	5.6±0.35
CC2	28	4	1	1	1	1	1	1	1	3	83.1±2.28	0.66±0.019	17	39.7±0.66	76.8±0.47	112.6±0.55	5.8±0.63	3.3±0.34	3.2±0.31
CC1	19	3	1	1	1	1	2	2	2	3	67.3±3.57	0.67±0.017	52	42.3±0.99	79.6±0.89	120.4±1.39	8.6±1.00	5.7±0.76	10.9±1.31
Worst conf.	72	9	1	1	1	1	1	1	1	4	23.8±1.68	0.88±0.008	78	54.4±1.9	108.1±2.47	140.7±2.46	20.6±1.92	34.3±2.4	31.5±2.4
	67	9	1	1	1	1	2	2	2	3	24.1±1.47	0.86±0.008	79	55.5±1.7	110.3±2.37	142.4±2.21	21.8±1.76	36.6±2.3	32.9±2.1
	68	9	1	1	1	1	1	1	1	3	23.7±1.59	0.87±0.008	80	56.9±1.96	110.9±2.43	144.2±2.50	23.1±1.98	37.2±2.4	34.7±2.4

TABLE 3.10 – Best and worst configurations for fixed site collection for Friday arrival pattern

Control variables				Global indicators			Operational indicators												
Conf.	RDV	number of physicians/h		Nurses	Service level	Wait prob.	CEA rank	Cycle time WB	Cycle time plasma	Cycle time platelets	Wait time WB	Wait time plasma	Wait time platelets						
		8-12h	12-16h																
Best conf.	25	4	2	2	2	2	2	2	3	93.6±0.93	0.47±0.016	1	36.8±0.46	74.3±0.25	110.7±0.46	3.1±0.39	0.65±0.06	1.1±0.10	
	9	2	2	2	2	2	2	2	3	93.4±1.10	0.47±0.019	2	37.0±0.47	74.4±0.31	110.6±0.48	3.2±0.46	0.78±0.051	1.1±0.10	
	27	4	1	1	1	2	2	2	3	89.3±1.79	0.58±0.017	3	38.2±0.6	75.2±0.39	111.7±0.52	4.5±0.56	1.9±0.24	1.2±0.29	
RC	15	1	2	2	2	2	1	1	1	3	80.8±1.78	0.64±0.015	15	39.6±0.58	76.7±0.42	115.1±0.68	5.8±0.57	3.3±0.28	5.8±0.42
CC1	26	4	2	2	2	2	1	1	1	3	84.5±2.39	0.6±0.016	11	38.7±0.67	76.6±0.5	114.3±0.84	5.0±0.66	2.7±0.41	5.1±0.73
CC2	12	2	1	1	1	1	1	1	1	3	75.9±2.6	0.76±0.013	24	41.0±0.76	78.7±0.64	116.9±0.71	7.2±0.736	5.1±0.52	6.4±0.59
Worst conf.	67	9	1	1	1	2	2	2	2	3	30.2±2.64	0.85±0.009	78	50.9±1.8	102.3±2.23	135.1±1.92	17.1±1.76	28.4±2.2	25.46±2.0
	72	9	1	1	1	1	1	1	1	4	28.5±2.5	0.88±0.008	79	52.6±2.1	102.1±2.06	133.9±2.14	18.8±2.07	28.3±2.05	24.6±2.07
	68	9	1	1	1	1	1	1	1	3	28.2±2.71	0.88±0.008	80	53.1±2.11	102.5±2.24	136.0±2.14	19.2±2.07	28.7±2.23	26.4±2.2

TABLE 3.11 – Best and worst configurations for fixed site collection for Tuesday arrival pattern

	Control variables										Global indicators				Operational indicators		
Conf.	number of physicians/h										Secret.	Service level	Wait prob.	Prob. to abandon	CEA rank	Cycle time WB	Wait time WB
	8-12h					12-16h											
Best conf.	15	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	87.78±1.65	0.62±0.0101	0.048±0.0035	1	29.43±0.183	2.98±0.202
	19	6	6	6	6	7	7	7	7	7	3	87.99±1.70	0.59±0.0097	0.044±0.0034	2	29.40±0.188	2.89±0.208
	18	6	6	6	6	8	8	8	8	8	3	88.08±1.69	0.58±0.0116	0.043±0.0034	3	29.45±0.185	2.87±0.215
Worst conf.	11	4	4	4	4	5	5	5	5	5	2	49.75±1.50	0.86±0.0077	0.118±0.003	48	38.34±0.784	13.61±0.807
	20	5	5	5	5	4	4	4	4	4	2	49.01±2.12	0.91±0.0064	0.089±0.0041	49	39.27±0.770	13.85±0.796
	10	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	44.23±1.73	0.91±0.0061	0.162±0.0044	50	38.25±0.798	14.60±0.833

TABLE 3.12 – Best and worst configurations for mobile collection

Simulation-based optimization for joint capacity planning and appointment scheduling of blood collections

Sommaire

4.1 Background	62
4.1.1 Appointment Scheduling	62
4.1.2 Stochastic simulation optimization	63
4.2 Problem formulation	65
4.3 Simulation-based optimization algorithms	69
4.4 Overall solution methodology	75
4.4.1 Neighborhood search by hyperbox	76
4.4.2 Probability of correct selection for a large solution set	79
4.4.3 Algorithm	82
4.5 Experimentation and Results	84
4.6 Conclusions	89

This chapter presents an algorithm based on stochastic discrete optimization via simulation techniques (DOvS) to plan simultaneously resource capacity and appointment scheduling of plasma and platelet donors for fixed-site blood collection. It takes into account stochastic aspects of the blood collection system analyzed in chapter 3. Numerical results with different daily arrival patterns of blood donors will be presented.

4.1 Background

4.1.1 Appointment Scheduling

[Pierskalla 2005] in his strategic overview of the blood banking supply chain, presented a list of open research issues. One of them is the construction of donor scheduling algorithms at operational and tactical level. In this context, this chapter and the next chapter are partially related to the rich literature of appointment scheduling for clinics. A recent literature review [Gupta 2008a] pointed out the following important aspects of appointment scheduling in health care :

- The goal of a well-designed appointment system is (i) to delivery timely and convenient access to health services for all patients, (ii) smoothing the work-flow with small direct waiting times for unscheduled patients without increasing the direct waiting times of scheduled patients or lowering resource utilization, (iii) allowing health systems to honor patient and provider preferences while matching supply and demand ;
- Among the complex factors to model appointment systems, we may highlight (i) interarrival and service time variability, (ii) cancellations and no-shows, (iii) patient’s preferences for a particular day of the week and time of the day and for particular services, and (iv) degree of flexibility in the variation of capacity resources ;
- Other important aspects of an appointment system are (i) the mapped arrival process which can be classified by the interarrival times, (ii) the number of arrivals at each arrival epoch and the number of arrival epochs during the booking horizon, and (iii) the nature of service times (constant service time, diagnosis dependent service times, or random service times) ;
- Open challenges in the field of appointment scheduling are (i) indirect patient waiting, (ii) the interaction between no-shows and walk-ins, (iii) patient-specific resource allocation, (iv) patient’s preferences, (iv) incentive-based modeling and (v) scheduling in highly constrained environments.

Based on these aspects and taking into account the main features of blood collection systems presented in chapter 3, the problem studied in this chapter and in the next one has some important challenges : an appointment system for blood collection systems with random service times, random interarrivals of walk-ins and interactions with random no-shows of scheduled donors and degree of flexibility in the variation of capacity resources.

In the literature, a computer simulation studies with similar features were conducted by [Charnetski 1984] to evaluate a heuristic that assigns to the patient i a service time allowance given by $\mu_i + h\sigma_i$ where μ_i and σ_i denote the mean and standard deviation of the time needed to serve the i^{th} patient. [LaGanga 2007] carried out a computer simulation study to estimate the provider overtime and

patient waiting time given a single provider with deterministic service times and fixed no-shows rate. [Ho 1999] evaluated through simulation the impact of different configurations of no-shows, the coefficient of variation of service times and the number of customers per service session (N) and different appointment scheduling rules. [Harper 2003] developed a simulation model of an Ear, Nose and Throat (ENT) outpatient department in the UK. Several appointment schedules were tested for eight types of patients and three performance measures : (i) average waiting time between the appointment time of a patient and her first service, (ii) percentage of patients spending more than thirty minutes (iii) average sojourn time in the clinic. A similar study was performed by [Guo 2004] who developed a Patient Scheduling Simulation Model (PSSM) to evaluate four appointment scheduling rules for the Division of Pediatric Ophthalmology at Cincinnati Children's Hospital Medical Center. [Rohleder 2000] developed a dynamic appointment-scheduling system to analyze five scheduling rules through simulation. The main performance measure analyzed was a combined function of server idle time and client waiting time. The Low Variance Beginning (LVBEG) scheduling rule was shown to be the most effective in minimizing waiting and idle time.

In all above studies, simulation techniques have been used to evaluate the effectiveness of different heuristics or appointment's scheduling rules through scenario analysis. Only [Koeleman 2012a] used optimization via simulation to find the optimal schedule of N patients into T slots of d time units each for a system with one server with service time assumed exponential distributed and one type of patients who can arrive early or late according to a normal distribution around the scheduled arrival time. The solution method is based on a random local search algorithm and nested partitions. The objectives evaluated are expected waiting time and overtime in the planned session. An experimentation with $N = 6$, $T = 12$ and $d = 10$ was performed.

For this reason, the objective in this work is to integrate the advantage of the simulation tools with an optimization process in order to get simultaneously an optimal capacity planning of physicians and an optimal appointment planning of plasma and platelets donors. Our method is based on stochastic simulation optimization.

4.1.2 Stochastic simulation optimization

[Chen 2010] defined the stochastic simulation optimization or OvS (Optimization via Simulation) as a powerful modeling tool for analyzing complex systems that are highly non linear and high dimensional in which closed-form solutions do not exist or the attempts to use analytical models for such systems usually require simplifying assumptions.

A stochastic simulation optimization problem consists in finding a configuration or design that minimizes the objective function :

$$\min_{\theta \in \Theta} J(\theta) = E[L(\theta, \xi)] \quad (4.1)$$

Where ξ comprises the randomness (or uncertainty) in the system, θ is the vector of decision variables, Θ is the feasible region and $L(\theta, \xi)$ is the performance function which is available only in the form of a complex calculation via simulation. Some system constraints are implicitly involved in the simulation process. However, there are problems where both performance function and some constraints must be evaluated with simulation. These constraints are called non closed-form constraints. The problem setting of this case has the following form :

$$\min_{\theta \in \Theta} J(\theta) = E[L(\theta, \xi)] \quad (4.2)$$

s.t.

$$C(\theta) = E[F(\theta, \xi)] > \alpha \quad (4.3)$$

The standard approach to have a good estimate of J and C is to estimate $E[L(\theta, \xi)]$ and $E[F(\theta, \xi)]$ by the sample mean performance ; multiple simulation replications must be performed in order to have good estimates :

$$\bar{J}(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N L(\theta, \xi_j) \quad \bar{C}(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N F(\theta, \xi_j)$$

where N is the number of simulation samples (replications), ξ_j the j^{th} sample of the randomness, $L(\theta, \xi_j)$ the performance estimate obtained from the output of the simulation replication j .

A simulation optimization framework has three levels of operations (see figure 4.1). The first level is the simulation model which is the core of the framework and serves as a performance evaluator. The second level is the stochastic simulator which consists of a loop of multiple replications of the simulation model where for each alternative configuration θ multiple replications of $L(\theta, \xi_j)$ and $F(\theta, \xi_j)$ are performed in order to capture the property of randomness and obtain a statistical estimate of $\bar{J}(\theta)$ and $\bar{C}(\theta)$. The third level is the optimization or search engines which iteratively search the design space Θ to find the best configuration θ .

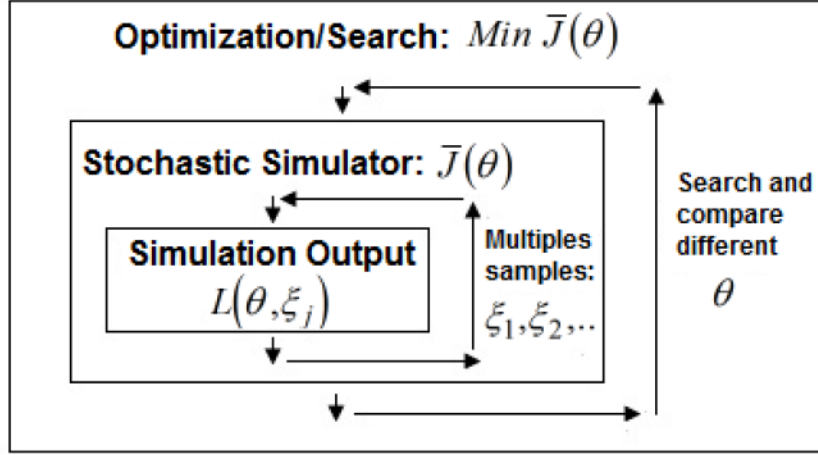


FIGURE 4.1 – Structure of a typical simulation optimization process[Chen 2010]

4.2 Problem formulation

The objective of the capacity planning and appointment scheduling of blood collection systems is to minimize the costs associated with the utilization of resources, consumables and waiting times of donors subject to constraints associated with the service level of donors, overtime of blood system services and capacity and flexibility of resources.

Based on the simulation model of chapter 3, the problem can be formulated by the following elements :

Sets

d	Donor type (wb for whole blood, pt for platelets, pl for plasma)	$d \in \{wb, pt, pl\}$
i_d	$i - th$ scheduled type- d donor	$i \in \{1, 2, \dots, N_d\}$
r	Resource type under analysis	$r \in \{1, 2, 3, \dots, N\}$
j	Time periods in the horizon planning	$j \in \{1, 2, m, \dots, J\}$
K	Set of feasible appointment times	$k \subseteq \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots, H\}$

Random numbers

λ_{wbj}	Arrival rate of whole blood donors in period j . <i>Given by a non – homogeneous Poisson process</i>
α_d	Probability of no-show of a type- d scheduled donor with $d \in \{pt, pl\}$ <i>Given by a Bernoulli distribution</i>

- β_d Probability of deferral of donors
Given by a Bernoulli distribution
- μ_r Service time at each type- r resource
Given by a general distribution G_r

Parameters

- SL Target service level
- N_d Number of type- d donors to be scheduled with $d \in \{pt, pl\}$
- L_{rj} Minimum number of type- r resources in the period j
- U_{rj} Maximum number of type- r resources in the period j
- H Horizon planning

Decision variables

- t_{di} Appointment time of i -th scheduled type- d donor
- x_{rj} Number of type- r resources in period j

Non-closed form constraints

1. The percentage $F(\cdot)$ of donors served within waiting time target must be greater than or equal to the service level target.

$$E[F\{(x_{rj}, t_{di}), (\lambda_{wbj}, \alpha_d, \beta_d, \mu_r)\}] \geq SL$$

2. The average makespan time $W(\cdot)$, i.e. the departure time of the last donor, must not exceed the horizon planning.

$$E[W\{(x_{rj}, t_{di}), (\lambda_{wbj}, \alpha_d, \beta_d, \mu_r)\}] \leq H$$

Closed-form constraints

1. Precedence constraint of scheduled donors.

$$0 \leq t_{di} \leq t_{di+1} \leq H \quad \forall d \in \{pt, pl\}, \forall i_d \in \{1, 2, 3, \dots, N_d\}$$

2. Appointment times in k .

$$t_{di} \in K \quad \forall d \in \{pt, pl\}, \forall i_d \in \{1, 2, 3, \dots, N_d\}$$

3. Bounds of resource numbers

$$L_{rj} \leq x_{rj} \leq U_{rj} \quad \forall r \in \{1, 2, 3, 4\}, \forall j \in \{1, 2, m, \dots, J\}$$

4. Change of resource capacities every τ periods

$$x_{r,j\tau+1} = x_{r,j\tau+2} = \dots = x_{r,(j+1)\tau} \quad \forall r \in \{1, \dots, n\}$$

5. Integer variables

$$x_{rj} \text{ integer} \quad \forall r \in \{1, \dots, n\}, \forall j \in \{0, \dots, J-1\}$$

$$t_{di} \text{ integer} \quad \forall d \in \{pt, pl\}, \forall i_d \in \{1, 2, 3, \dots, N_d\}$$

Objective

Minimize the total cost (C) of the system, which does not have closed form expression.

$$\text{Min } y = E[C\{(x_{rj}, t_{di}), (\lambda_{wbj}, \alpha_d, \beta_d, \mu_r)\}]$$

The following is the entire model of the problem :

$$\text{Min } y = E [C \{(x_{rj}, t_{di}), (\lambda_{wbj}, \alpha_d, \beta_d, \mu_r)\}] \quad (4.4)$$

s.t

$$E [F \{(x_{rj}, t_{di}), (\lambda_{wbj}, \alpha_d, \beta_d, \mu_r)\}] \geq SL \quad (4.5)$$

$$E [W \{(x_{rj}, t_{di}), (\lambda_{wbj}, \alpha_d, \beta_d, \mu_r)\}] \leq H \quad (4.6)$$

$$0 \leq t_{di} \leq t_{di+1} \leq H \quad \forall d \in \{pt, pl\}, \forall i_d \in \{1, 2, 3, \dots, N_d\} \quad (4.7)$$

$$t_{di} \in K \quad \forall d \in \{pt, pl\}, \forall i_d \in \{1, 2, 3, \dots, N_d\} \quad (4.8)$$

$$L_{rj} \leq x_{rj} \leq U_{rj} \quad \forall r \in \{1, 2, 3, 4\}, \forall j \in \{1, 2, m, \dots, J\} \quad (4.9)$$

$$x_{r,j\tau+1} = x_{r,j\tau+2} = \dots = x_{r,(j+1)\tau} \quad \forall r \in \{1, \dots, n\} \quad (4.10)$$

$$x_{rj} \text{ integer} \quad \forall r \in \{1, \dots, n\}, \forall j \in \{0, \dots, J-1\} \quad (4.11)$$

$$t_{di} \text{ integer} \quad \forall d \in \{pt, pl\}, \forall i_d \in \{1, 2, 3, \dots, N_d\} \quad (4.12)$$

Model complexity

The size of the feasible region Θ given by the equations (4.4 - 4.12) is given by :

$$\Theta = \binom{H/\delta_1 + N_{pt} - 1}{N_{pt}} * \binom{H/\delta_1 + N_{pl} - 1}{N_{pl}} * C_{\max}^{H/\delta_2} * p \quad (4.13)$$

Where

H	Horizon Planning
δ_1	Time slots for appointments
δ_2	Time slots for resource under analysis
N_{pt}	Number of appointments of platelets donors to be scheduled in H
N_{pl}	Number of appointments of plasma donors to be scheduled in H
$C_{\max}$	Maximum capacity of resource under analysis
p	N. of consecutive time slots for resource under analysis

Example : Scheduling 20 donors of plasma and 10 donors of platelets in a horizon planning of 480 min, with time slots for appointments every 10 min and for the resources under analysis a maximum capacity of 2, time slot of 60 minutes and flexibility of four consecutive time slots, the size of the feasible region $\Theta = 1.00122E+28$.

4.3 Simulation-based optimization algorithms

From above, according to the classification of [Hong 2009] and [Nelson 2010], the problem (4.4 - 4.12) corresponds to a discrete OvS (DOVs) with a large feasible region Θ and non closed-form constraints. The cost function and the non closed-form constraints can be evaluated by finite horizon simulation. In this case, the Random Search Algorithms (RSA) which dominates the research literature in DOvS often converge to an optimum solution (local or global) without guarantee of the correct selection of the optimal solution and with very slow convergence. When the solution space is small, there is a significant body of literature on the so-called Ranking and Selection methods (R&S) [Nelson 2010]. For this reason it is interesting to investigate how to get an optimal solution with a probabilistic guarantee of correct selection for problems with large solution space. In order to guarantee simultaneously locally convergence and probability of correct selection, it is necessary to explore the conjunction of (R&S) and (RSA) methods.

We propose in this chapter an integration of :

- (i) An algorithm based on the locally convergent algorithm denominated COMPASS* [Li 2009] which deals with non closed-form constraints. Such algorithm has been adapted in this study to high dimensional spaces and precedence constraints, special features of the problem tackled in this chapter.
- (ii) The R&S procedure called OCBA (Optimal computing budget allocation) [Chen 2000] which allocate a simulation budget according to a probability of correct selection. The measure of selection quality is reinforced through the calculus of a probability of correct selection for a very large number of designs.

The main aspects of algorithms COMPASS* and OCBA are detailed in the following.

Convergent Optimization via Most-Promising-Area Stochastic Search (COMPASS*)

The COMPASS* method proposed by [Li 2009] is a random search algorithm based on the original COMPASS algorithm proposed by [Hong 2006] and takes into account non closed form constraints. The problem addressed by this algorithm is defined as :

$$\min_{x \in \Theta} E[L(x, \xi)] \quad (4.14)$$

s.t.

$$E[F(x, \xi)] \geq \alpha \quad (4.15)$$

where $\Theta = \Phi \cap Z^d$ is the solution space, Φ is a closed set in $\Re^d$ is the set of d -dimensional integer vectors, ξ represents the randomness in the system. The problem is fully constrained if Φ is a finite set as in the problem studied in this chapter. COMPASS* works with an augmented objective function which includes a penalty cost function for constraints violation. As a random search algorithm, COMPASS* does not evaluate all solutions, these are generated progressively in a neighborhood denominated “most promising area” (MPA). The most promising area is defined as the set of feasible solutions that are at least as close to the current sampled best solution [Hong 2006]. The algorithm generates candidate solutions uniformly from the MPA in each iteration and then assigns dynamically a certain number of simulation replications for each candidate according to a simulation allocation rule.

Let S_k be the set of solutions visited through iteration k . $N_k(x)$ is the number of simulation replications allocated to solution x up to iteration k . $\bar{L}_k(x)$ and $\bar{F}_k(x)$ are the sampled means of all observations $L_i(x, \xi)$ and $F_i(x, \xi)$ until iteration k :

$$\bar{L}_k(x) = \frac{1}{N_k(x)} \sum_{i=1}^{N_k(x)} L_i(x, \xi) \quad (4.16)$$

$$\bar{F}_k(x) = \frac{1}{N_k(x)} \sum_{i=1}^{N_k(x)} F_i(x, \xi) \quad (4.17)$$

In order to take into account the non closed form constraints, a penalty of the estimated constraints function is added to the cost function and the sample optimum is determined according to the following augmented cost function $H_k(x)$:

$$H_k(x) = \bar{L}_k(x) + P_k(x) (\alpha - \bar{F}_k(x))^+ \quad (4.18)$$

where $P_k(x)$ is the penalty factor for constraint violation and $(x)^+ = \max(0, x)$.

The algorithm focuses on a sample optimum $x_k^* = \arg \min_{x \in S_k} H_k(x)$ and sample randomly m additional solutions in the MPA around x_k^* .

The generic most promising area in COMPASS algorithms [Hong 2006] is defined by :

$$C_k = \{x \in \Theta : \|x - x_k^*\| \leq \|x - y\|, \forall y \in S_k \text{ and } y \neq x_k^*\} \quad (4.19)$$

where $\|x - y\|$ denotes the Euclidean distance between x and y .

Remark : *The utilization of this MPA (4.19) makes the algorithms COMPASS inefficient to solve high dimensional problems with a large feasible solution space [Hong 2010], as the problem studied in this chapter. For this reason, other method based on hyperbox geometry has been used to build the MPA and therefore adapted to work with the algorithm COMPASS*, this method is explained in section 4.4.1 The algorithm COMPASS* with the alternative MPA is denoted as COMPASS*-HYPERBOX.*

The generic algorithm COMPASS* for fully constrained problems is defined as :

Algorithm 4.1

Step 1 : Initialization

- 1.1. Set iteration count $k = 0$.
- 1.2. Fix an initial solution $x_0 \in \Theta$, set $S_0 = \{x_0\}$, $x_0^* = x_0$ and $C_0 = \Theta$.
- 1.3. Determine $a_0(x_0)$ according to a Simulation Allocation Rule (SAR).
- 1.4. Perform $a_0(x_0)$ simulation replications for x_0 , set $N_0(x_0) = a_0(x_0)$, Calculate $\bar{L}_0(x_0)$ and $\bar{F}_0(x_0)$.

Step 2 : Let $k = k + 1$

- . Sample new solutions and allocate additional simulation budget.
 - 2.1. Sample m solutions $x_{k1}, x_{k2}, \dots, x_{km}$ from C_{k-1} .
 - 2.2. Let $S_k = S_{k-1} \cup \{x_{k1}, x_{k2}, \dots, x_{km}\}$.
 - 2.3. Determine $a_k(x)$ according to the SAR $\forall x \in S_k$.
 - 2.4. $\forall x \in S_k$, perform $a_k(x)$ observations, update $N_k(x)$, $\bar{L}(x)$ and $\bar{F}_k(x)$.

Step 3 : Determine the new sample optimum x_k^* , update the most promising area C_k
Go to step 2

Optimal computing budget allocation (OCBA)

This procedure proposed by [Chen 2000] is a ranking and selection method R&S which uses a Bayesian approach to allocate a simulation budget to maximize the posterior probability of correct selection. The traditional approach distributes an identical number of replications for each design or solution until the standard error is sufficiently small to select the best design, which can be inefficient. OCBA procedure limits the computational effort over the non-critical designs that have little chance to be the best design. The figure 4.2 illustrates this principle.

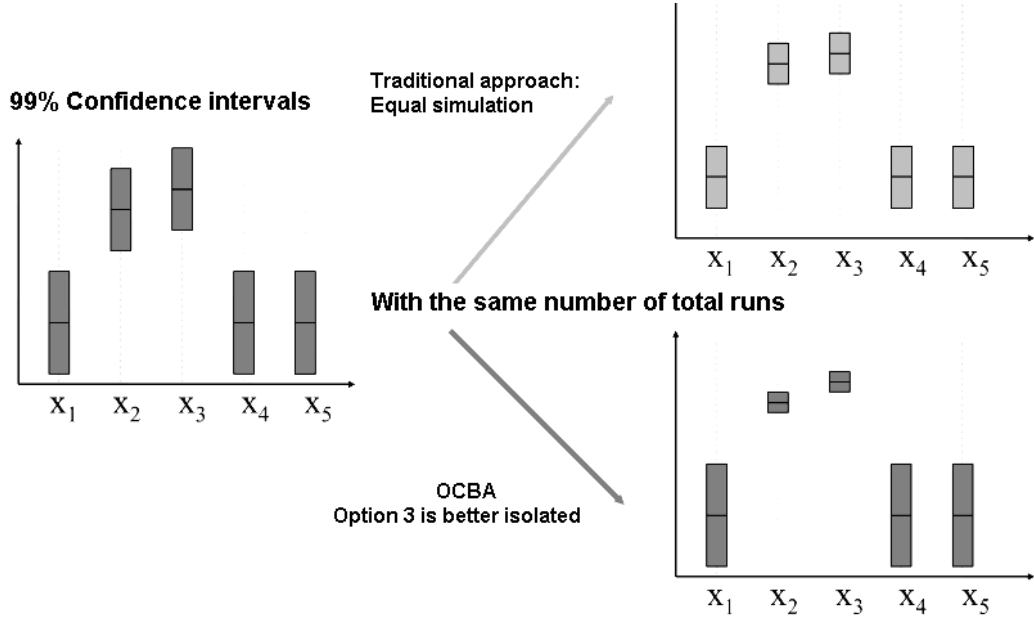


FIGURE 4.2 – OCBA procedure [Chen 2010]

This problem can be formulated as an optimization problem : let N_i be the number of simulation replications for design or solution i . We want to find $N_1, N_2, \dots, N_k$ such that the probability of correct selection $P\{CS\}$ is maximized, subject to a limited overall computing budget T .

$$\max_{N_1, \dots, N_k} P\{CS\} \quad (4.20)$$

s.t.

$$N_1 + N_2 + \dots + N_k = T \quad (4.21)$$

$$N_i \in \mathbb{N}, i = 1, \dots, k \quad (4.22)$$

[Chen 1996] found a lower bound for the probability of correct selection using Bayesian analysis and based on the Bonferroni inequality. Such lower bound is de-

nominated APCS (Approximate Probability of Correct Selection). This probability is defined as :

$$APCS = 1 - \sum_{i=1, i \neq b}^k P \left\{ \tilde{J}_b > \tilde{J}_i \right\} \quad (4.23)$$

Where

$$\sum_{i=1, i \neq b}^k P \left\{ \tilde{J}_b > \tilde{J}_i \right\} = \sum_{i=1, i \neq b}^k \int_{-\frac{\delta_{b,i}}{\sigma_{b,i}}}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{t^2}{2}} dt$$

$$\delta_{b,i} = \bar{J}_b - \bar{J}_i \quad \sigma_{b,i}^2 = \frac{\sigma_b^2}{N_b} + \frac{\sigma_i^2}{N_i}$$

The optimization problem (eq. 4.20 - 4.22) can be reformulated as :

$$\max_{N_1, \dots, N_k} 1 - \sum_{i=1, i \neq b}^k P \left\{ \tilde{J}_b > \tilde{J}_i \right\} \quad (4.24)$$

s.t.

$$\sum_{i=1}^k N_i = T \quad (4.25)$$

$$N_i \geq 0 \quad (4.26)$$

where $\tilde{J}_i$ is a random variable whose probability distribution is the posterior distribution for design i : $\tilde{J}_i \sim N \left(\bar{J}_i, \frac{\sigma_i^2}{N_i} \right)$, and b the design having the smallest sample performance, i.e., $\bar{J}_b \leq \min_i \bar{J}_i$.

An asymptotic optimal solution based on this approximation is obtained. If a solution satisfies equations 4.27 and 4.28 then KKT (Karush Kuhn Tucker) conditions must hold. According to KKT sufficient condition, this is a local optimum solution to (4.24 - 4.26).

$$N_b = \sigma_b \sqrt{\sum_{i=1, i \neq b}^k \left(\frac{N_i^2}{\sigma_i^2} \right)} \quad (4.27)$$

$$\frac{N_i}{N_j} = \left(\frac{\sigma_i / \delta_{b,i}}{\sigma_j / \delta_{b,j}} \right)^2 \quad \forall i = 1, 2, \dots, k, i \neq j \neq b \quad (4.28)$$

where $\delta_{b,i} = \bar{J}_b - \bar{J}_i$

From these results the sequential algorithm OCBA which implement this solution is given by :

Algorithm 4.2

Input k, T, Δ, n_0 ($T - kn_0$ a multiple of Δ and $n_0 \geq 5$).

Initialize $l \leftarrow 0$;

Perform n_0 simulation replications for all alternatives;
 $N_1^l = N_2^l = \dots = N_k^l = n_0$.

Loop While $\sum_{i=1}^k N_i^l < T$ do

Update : Calculate $\bar{J}_i$ and $\sigma_i, i = 1, \dots, k$, and $b = \arg \min_i \bar{J}_i$
 using the new simulation output

Allocate : Increase the computing budget Δ and calculate
 the new budget allocation, $N_1^{l+1} = N_2^{l+1} = \dots = N_k^{l+1}$,
 according to

$$N_b = \sigma_b \sqrt{\sum_{i=1, i \neq b}^k \left(\frac{N_i^2}{\sigma_i^2} \right)}$$

$$\frac{N_i}{N_j} = \left(\frac{\sigma_i / \delta_{b,i}}{\sigma_j / \delta_{b,j}} \right)^2 \quad \forall i = 1, 2, \dots, k, i \neq j \neq b$$

Simulate : Perform $\max(N_i^{l+1} - N_i^l, 0)$, additional simulations for
 alternative $i = 1, \dots, k; l \leftarrow l + 1$.

End of loop

Output : estimated best solution $b = \arg \min_i \bar{J}_i$.

Where k corresponds to the number of designs or solutions evaluated, T is the total simulation budget, Δ is the incremental computing budget allocated in each OCBA iteration l , n_0 is the initial number of replications for each k designs.

4.4 Overall solution methodology

Taking into account the characteristics of the problem illustrated in section 4.2 and the background in sections 4.1.2 and 4.3. Our solution method is described in figure 4.3.

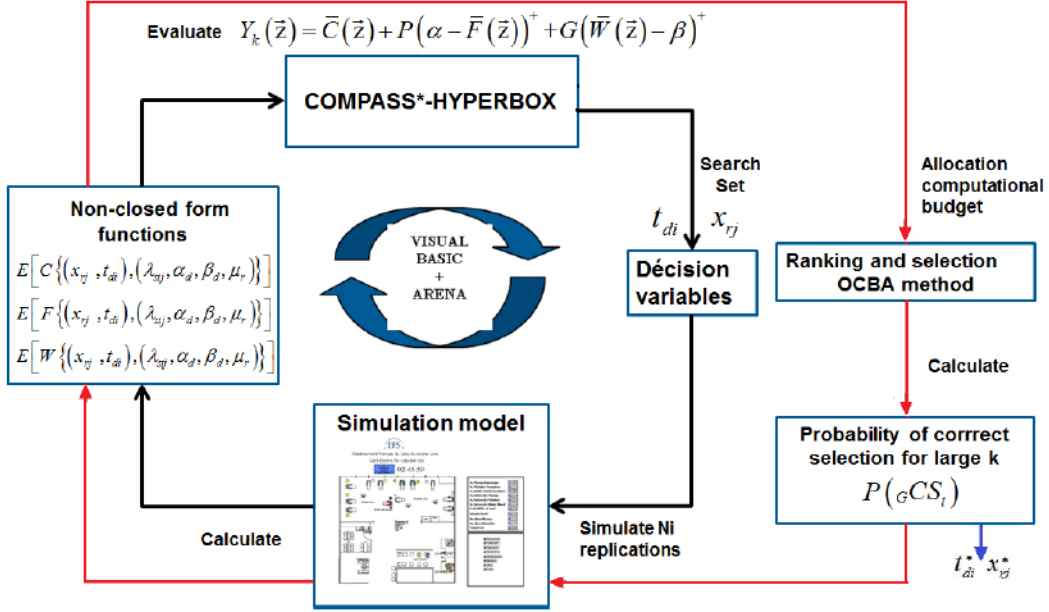


FIGURE 4.3 – Solution method

According to the elements presented in section 4.3 the algorithm proposed works in two stages :

1. The first stage identifies the best local designs (solutions) with the locally convergent algorithm denominated COMPASS* [Li 2009] in which the MPA (Most Promising Area) is adapted to work in high dimensional spaces with precedence constraints (see section 4.4.1). The algorithm COMPASS* with the adapted MPA is called in this work as COMPASS*-HYPERBOX.
2. The second stage uses the ranking and selection method OCBA [Chen 2010] to select the optimal design among the set of designs encountered in stage 1. Finally the measure of selection quality is reinforced through the calculus of a probability of correct selection for large k [Cui 2008].

The simulation model described in the chapter 3 is the core of the framework and is used as a performance evaluator of non-closed form functions C (System cost), F (Service level) and W (makespan time).

In the following, we detail the methods used to address the high dimensionality of the solution space and the alternative evaluation of correct selection probability for a large set of designs.

4.4.1 Neighborhood search by hyperbox

COMPASS and most other adaptive random search algorithms construct a most promising area (MPA) at each iteration and focus on solutions within the MPA. The generic most promising area in COMPASS algorithm [Hong 2006] is defined by :

$$V_k = \{x \in \Theta : \|x - x_k^*\| \leq \|x - y\|, \forall y \in S_k \text{ and } y \neq x_k^*\} \quad (4.29)$$

where $\|x - y\|$ denotes the Euclidean distance between x and y

This MPA can be represented as integer points in a convex domain defined by adding for each visited solution $y \in S_k$ a linear constraint :

$$(x_k^* - y)' \left(x - \frac{x_k^* + y}{2} \right) \geq 0 \quad (4.30)$$

which ensures that all new solutions are closer to the current sample optimum x_k^* than to y .

Sampling uniformly from an arbitrary d-dimensional real set V_k is difficult and time consuming, especially as the algorithm goes on and new linear constraints are added to define the most promising area for exploration. As dimension increases, the number of constraints defining the most promising area quickly increases. For this reason, COMPASS slows down for high dimensional problems. [Hong 2010] reported that the deterioration of COMPASS is caused by the uniform-sampling scheme used to choose from the MPA, this method largely causes the deterioration for high-dimensional problem (over 15 dimensions). In an empirical study, [Xu 2010] showed that the ISC (Industrial Strength COMPASS) algorithm, which uses COMPASS as its core, is efficient solving DOvS problems if the dimension of the problems is not high (5-10 dimensions) and in a posterior work [Xu 2011] showed how COMPASS is extremely slow with 20 dimensions and unable to solve problems with 50 dimensions.

The problem analyzed in this chapter, depending on the parameters, could have between 30 and 50 dimensions. For this reason, we replace the MPA used in COMPASS* by a hyperbox geometry, as suggested by [Xu 2011] :

For a visited solution x , let $x^{(d)}$ be its d^{th} coordinate with $1 \leq d \leq D$. We define a lower bound (LB) :

$$l_k^{(d)} = \begin{cases} \max_{x \in S_k, x \neq x_k^*} \{x^{(d)} : x^{(d)} < x_k^{*(d)}\} & \text{if it exists} \\ l_k^{(d)} = -\infty & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.31)$$

and an upper bound (UB) :

$$u_k^{(d)} = \begin{cases} \min_{x \in S_k, x \neq x_k^*} \{x^{(d)} : x^{(d)} > x^{*(d)}\} & \text{if it exists} \\ u_k^{(d)} = \infty & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.32)$$

The hyperbox containing $x^{*(d)}$ is

$$H_k = \left\{ x : l_k^{(d)} \leq x^{(d)} \leq u_k^{(d)}, 1 \leq d \leq D \right\} \quad (4.33)$$

This concept is illustrated in figure 4.4 from [Xu 2011]. $\hat{x}_k^*$ is the best solution in iteration k , and there are four other visited solutions x_1, x_2, x_3, x_4 . The conventional MPA COMPASS places a hyperplane halfway between $\hat{x}_k^*$ and each solution x_1, x_2, x_3, x_4 , as showed before the MPA is built by four constraints, meanwhile the MPA by HYPERBOX geometry is generated just by x_1, x_2 . It implies that the volume of the conventional MPA COMPASS can be much larger than the MPA by hyperbox geometry for the same set of visited solutions; this is more evident when the number of dimensions D is large.

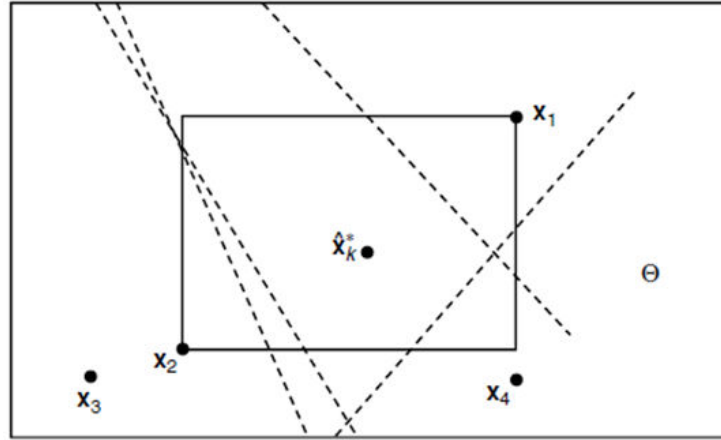


FIGURE 4.4 – COMPASS MPA vs. HYPERBOX MPA [Xu 2011]

This concept is valid to construct the most promising area for the vector solution $\vec{x}_{kr}$ corresponding to the number of resources in the system in an iteration k . The MPA for this variable is defined by $V_k = H_k \cap \Theta$, where Θ is the solution space given by the linear constraints (equations 4.10 - 4.12).

However, in the case of vector solutions $\vec{t}_{kpt}$ and $\vec{t}_{kpl}$ corresponding to the time allocations of platelets and plasma donors respectively, in an iteration k , this concept of hyperbox cannot be applied directly, because these variables have

precedence constraints (equations 4.7, 4.8). It means that the size of the component of dimension d of the vector must be lower than the size of the component of dimension $d + 1$. It is necessary to guarantee that the ordered sampled solution be always in the hyperbox H_k and thus in the MPA. For this reason, a smoothing hyperbox for this kind of variables is proposed.

Given $l_k^{(d)}$ and $u_k^{(d)}$ the original bounds obtained by the formulations (eq. 4.31 and 4.32), for each dimension d smoothed lower and upper bounds $ls_k^{(d)}$ and $us_k^{(d)}$ respectively are given by :

$$ls_k^{(d)} = l_k^{(d)} \quad \forall d \in \{1\} \quad (4.34)$$

$$ls_k^{(d)} = \max \left(l_k^{(d)}; ls_k^{(d-1)} \right) \quad \forall d \in \{2, 3, \dots, D\} \quad (4.35)$$

$$us_k^{(d)} = u_k^{(d)} \quad \forall d \in \{D\} \quad (4.36)$$

$$us_k^{(d)} = \min \left(u_k^{(d)}; us_k^{(d+1)} \right) \quad \forall d \in \{D-1, D-2, \dots, 1\} \quad (4.37)$$

Therefore the smoothed hyperbox containing $\vec{t}_{pt}^*$ (idem for $\vec{t}_{pl}^*$) is given by :

$$H_k = \left\{ \vec{t}_{kpt} : ls_k^{(d)} \leq \vec{t}_{kpt}^{(d)} \leq us_k^{(d)}, 1 \leq d \leq D \right\} \quad (4.38)$$

and the MPA is $V_k = H_k \cap \Theta$.

This concept is illustrated in figure 4.5 obtained from the experimentation. It represents the arrival time at the system of scheduled plasma donors in an iteration k , $\vec{t}_{kpl}$ of the algorithm COMPASS*-HYPERBOX.

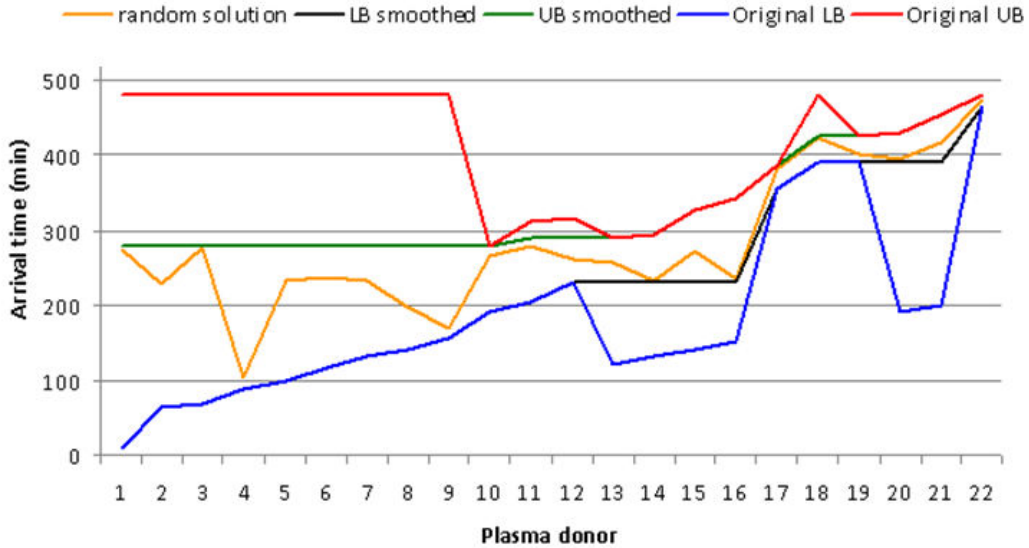


FIGURE 4.5 – Hyperbox arrival time plasma donor $\vec{t}_{kpl}$

The red and blue lines represent the original bounds obtained by the formulations (4.32 and 4.31) respectively. The green and black lines represent the smoothed bounds obtained by the formulations 4.34 - 4.37. The orange line represents the sample vector obtained from the MPA constructed based in the smoothed bounds.

Figure 4.6 shows the smoothed hyperbox (green and black lines) and the same sample vector $\vec{t}_{kpl}$ (orange line) presented in figure 4.5, but ordered from least to the greatest (ascending) order to meet the precedence constraints (equations 4.7 - 4.8).

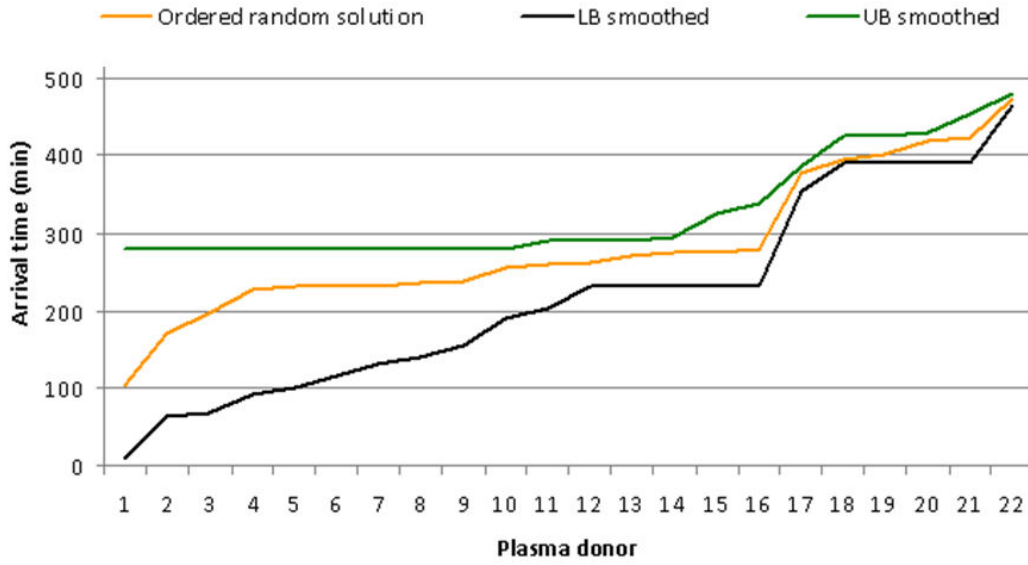


FIGURE 4.6 – Hyperbox arrival time plasma donor $\vec{t}_{kpl}$

The smoothed hyperbox ensure that all ordered samples solutions for the vectors $\vec{t}_{pt}$ and $\vec{t}_{pl}$ meet the precedence constraints and be always in the hyperbox and thus in the MPA.

4.4.2 Probability of correct selection for a large solution set

An important aspect in OvS is to find a good design or subset of solutions with a certain confidence level. The main indicator of this confidence level in OvS problems is the probability of correct selection (PCS). The PCS is the probability that the design b , $b = \arg \min_i \bar{J}_i$ is actually the best design. The ranking and selection procedures have been developed based on this concept. The OCBA procedure, for example, works with the Approximate Probability of Correct Selection (APCS) which is the lower bound of PCS, the approximation uses the standardized scores for two independent samples (Welch's approximation) [Law 1991] :

$$APCS = 1 - \sum_{i=1, i \neq b}^k P\{\tilde{J}_b > \tilde{J}_i\} = 1 - \sum_{i=1, i \neq b}^k \Phi\left(\frac{\bar{J}_b - \bar{J}_i}{\sqrt{\frac{s_b^2}{N_b^l} + \frac{s_i^2}{N_i^l}}}\right) \quad (4.39)$$

where N_i^l is the number of replications allocated to design i , Φ is the standard normal cumulative distribution, b the design having the smallest sample mean performance and $\bar{J}_i, s_i^2$ mean and variance of design i respectively.

The traditional approaches used to calculate the PCS has been usefully applied to problems with a small number of designs k ($\approx 10^1$). However, when k becomes large, PCS approaches zero, even if the p -values are significant. This behavior can be observed in figure 4.7 where [Cui 2008] presented an experimentation to evaluate the $P(CS)$ when k parameters are uniformly spaced on $[0; 10]$:

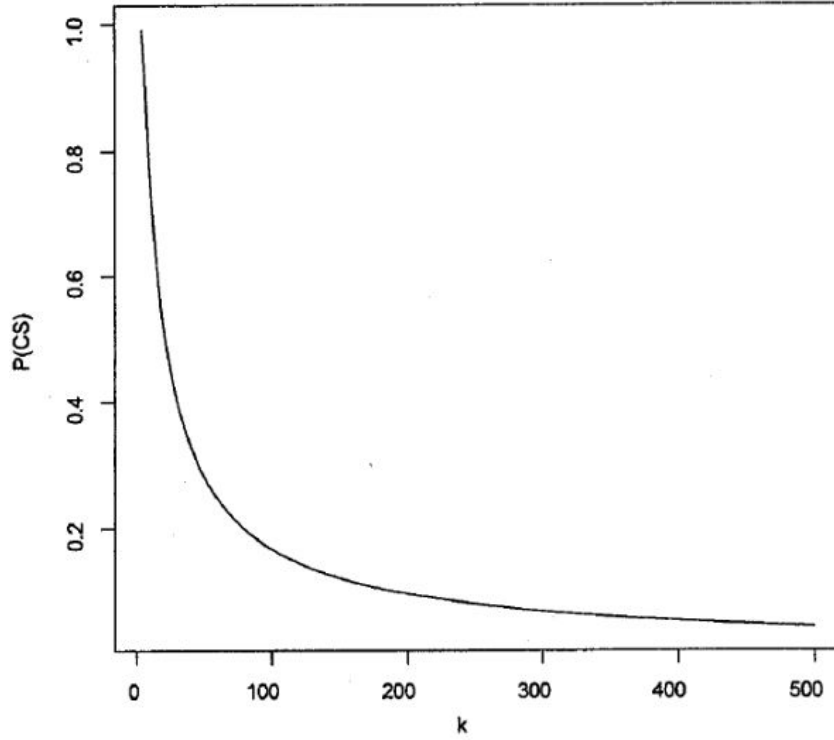


FIGURE 4.7 – $P(CS)$ vs. k [Cui 2008]

This behavior makes difficult to estimate this probability in discrete OvS (DOVs) problems with a large number of designs, which is the case of the problem studied in this chapter. For this reason, the probability of correct selection used to measure the quality of solution is calculated by the approach of [Cui 2008] who adapted some definitions of correct selection given by the R&S statistics and

demonstrates their application for extremely large population ($k > 1000$). Note that this PCS is calculated where the selection has already been made by the OCBA algorithm based in the APCS shown in the equation 4.39. In this way the PCS for large k calculated by this approach can be viewed as a measure of selection quality.

The extension of PCS to large k , used in this work and introduced by [Cui 2008] is :

Given a set of size $t + G$ that contains the truly top s populations, along G additional populations ("falses positives"). The probability of correct selection $P(CS_{G,t})$ is defined as the probability that the design t is the best in the set of size $t + G$. This probability is given by :

$$P(CS_{G,t}) = \sum_{g=1}^{|S|} \left(\sum_{i=1}^{k-t} Q_{ti}(\theta_g) \right) \quad (4.40)$$

Where S is the set of all G -best sets, θ_g is the g -th combination of parameters $\theta_i, i = 1, 2, \dots, k$ which satisfy $CS_{G,t}$ and $Q_{ti}(\theta_g)$ is in equation 4.41 [Gupta 1998].

$$Q_{ti}(\theta) = \int_{-\infty}^{\infty} \left[\prod_{m=1}^{i-1} F(y + \delta_{tim}^{(1)}) \right] \left[\prod_{l=i+1}^{k-t} F(y + \delta_{til}^{(2)}) \right] \left[\prod_{j=k-t+1}^k \bar{F}(y + \delta_{tij}^{(3)}) \right] dF(y) \quad (4.41)$$

Where F is a continuous cumulative distribution function and $\bar{F} = 1 - F$

$$\delta_{tim}^{(1)} = \theta_{(i)} - \theta_{(m)} \geq 0 \text{ for } 1 < m < i \leq k - t$$

$$\delta_{til}^{(2)} = \theta_{(i)} - \theta_{(l)} < 0 \text{ for } 1 \leq i < l \leq k - t$$

$$\delta_{tij}^{(3)} = \theta_{(i)} - \theta_{(l)} < 0 \text{ for } 1 \leq k - t < j \leq k$$

The probabilities $P(CS_{G,t})$ were calculated using the package PCS [Cui 2008] implemented in R programming language using the standardized scores for two independent samples (Welch's approximation). These standardized scores were calculated base on the outputs of the proposed algorithm 4.3.

4.4.3 Algorithm

The algorithm of optimization was coded in Visual BASIC language, which is executed simultaneously with the simulation model of chapter 3 to iteratively find the best configuration of the system taking into account different constraints. The algorithm is as follows :

Notations

k	COMPASS*-HYPERBOX Iteration
l	OCBA Iteration
m	$m - th$ randomly vector solution
T	Global budget
D	COMPASS*-HYPERBOX Budget
M	Number of randomly vector solutions
P	Penalization cost service level function
G	Penalization cost horizon planning fuction
a_0	Initial replications
B	Total Budget to allocate in process OCBA $B = T - D$
Δ	Number of addittional replications to distribute in each OCBA iteration
α	Target service level
β	Target horizon planning
S_k	Set of all solutions visited through iteration k
$\vec{z}_{km}$	Vector solution sampled in the iteration k , $\vec{z}_k = \begin{pmatrix} \vec{x}_{kr} \\ \vec{t}_{kpl} \\ \vec{t}_{kpt} \end{pmatrix}$
$\vec{x}_{kr}$	Vector solution corresponding to resources
$\vec{t}_{kpl}$	Vector solution corresponding to time allocations of plasma donors
$\vec{t}_{kpt}$	Vector solution corresponding to time allocations of platelets donors
V_k	Most promising area
$\bar{C}$	Estimated system cost fuction
$\bar{F}$	Estimated service level function
$\bar{W}$	Estimated makespan time of the system
Y	Augmented cost fuction
$N_k(\vec{z})$	Total number of observations allocated to the vector solution $\vec{z}$ up to iteration k

Algorithm 4.3

Step 1 : Initialization COMPASS * –HYPERBOX

- 1.1. Set $T, D, M, a_0, P, G, \alpha, \beta$
- 1.2. Set iteration COMPASS * –HYPERBOX count $k = 0$
- 1.3. Fix the initial vectors solutions $\vec{x}_{0r}, \vec{t}_{0pl}, \vec{t}_{0pt}$
for $\vec{t}_{0pl}, \vec{t}_{0pt}$ vectors, order the components in ascending order

$$\text{Set } \vec{z}_0 = \begin{pmatrix} \vec{x}_{0r} \\ \vec{t}_{0pl} \\ \vec{t}_{0pt} \end{pmatrix} \in \Theta, \text{ set } S_0 = \{\vec{z}_0\},$$

$$\vec{z}_0^* = \vec{z}_0 \text{ and } V_0 = \Theta$$

- 1.4. Perform $a_0(\vec{z}_0)$ simulation replications for $\vec{z}_0$, set $N_0(\vec{z}_0) = a_0(\vec{z}_0)$
Calculate $Y_k(\vec{z})$ according to :

$$Y_k(\vec{z}) = \bar{C}(\vec{z}) + P(\alpha - \bar{F}(\vec{z}))^+ + G(\bar{W}(\vec{z}) - \beta)^+ \quad (4.42)$$

$$\bar{C}(\vec{z}) = \frac{1}{N_k(\vec{z})} \sum_{i=1}^{N_k(\vec{z})} C_i(\vec{z}, \xi)$$

$$\bar{F}(\vec{z}) = \frac{1}{N_k(\vec{z})} \sum_{i=1}^{N_k(\vec{z})} F_i(\vec{z}, \xi)$$

$$\bar{W}(\vec{z}) = \frac{1}{N_k(\vec{z})} \sum_{i=1}^{N_k(\vec{z})} W_i(\vec{z}, \xi)$$

Step 2 : Let $k = k + 1$

- 2.1. Sample M vector solutions $\vec{x}_{kr1}, \dots, \vec{x}_{krM}, \vec{t}_{kpl1}, \dots, \vec{t}_{kplM}, \vec{t}_{kpt1}, \dots, \vec{t}_{kptM}$ from V_{k-1}
for each m vector solution $\vec{t}_{kplm}, \vec{t}_{kptm}$, order the components in ascending order

$$\text{Set } \vec{z}_{km} = \begin{pmatrix} \vec{x}_{krm} \\ \vec{t}_{kplm} \\ \vec{t}_{kptm} \end{pmatrix}$$

- 2.2. Let $S_k = S_{k-1} \cup \{\vec{z}_{k1}, \vec{z}_{k2}, \dots, \vec{z}_{km}\}$
- 2.3. Determine $a_k(\vec{z})$ according to a simulation allocation rule SAR for all $\vec{z} \in S_k$

$$a_k(\vec{z}) = \begin{cases} 1 & \text{If } (\vec{z} \in S_k \setminus S_{k-1}) \quad \wedge \quad (\|\vec{z}_{k-1}^* - \vec{z}\| \leq 1) \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

- 2.4. For all $\vec{z} \in S_k$ perform $a_k(\vec{z})$ observations, then update $N_k(\vec{z})$ and $Y_k(\vec{z})$

Step 3 : If $\sum_{\vec{z} \in S_k} N_k(\vec{z}) < D$, Determine the new sample optimum $\vec{z}^* = \arg \min_{z \in S_k} Y_k(\vec{z})$,
update the most promising area V_k (See subsection 4.4.1) and go to step 2,
otherwise go to step 4

Step 4 : Initialize OCBA count $l \leftarrow 0$;

4.1. Set S_K COMPASS * -HYPERBOX

4.2. Set $B = T - D$

4.2. Perform a_0 simulation replications for vector solutions $\vec{z} \in S_K$

4.3. Set $N_l(\vec{z}) = a_0$ for all $\vec{z} \in S_K$

4.4. Calculate $Y_l(\vec{z})$ and $\sigma_l(\vec{z})$ for all $\vec{z} \in S_K$

4.5. Determine the new sample optimum $\vec{z}^* = \arg \min_{z \in S_k} Y_l(\vec{z})$ and calculate

$$(a) \delta_{bz} = Y_l(b) - Y_l(\vec{z}) \quad \text{for all } \vec{z} \in S_K$$

$$(b) \frac{x(\vec{z})}{x(\vec{z}')} = \left(\frac{\sigma_l(\vec{z}) / \delta_{bz}}{\sigma_l(\vec{z}') / \delta_{bz'}} \right)^2 \quad \forall z \neq z' \neq b$$

(c) Calculate PCS for large k (See subsection 4.4.2)

4.6. Distribute Δ extra replications among S_K according to :

$$\sum_{\vec{z} \in S_K} x(\vec{z}) = \sum_{\vec{z} \in S_K} N_l(\vec{z}) + \Delta$$

$$x(b) = \sigma_l(b) \sqrt{\sum_{\vec{z} \in S_K, \vec{z} \neq b} \frac{x^2(\vec{z})}{\sigma_l^2(\vec{z})}}$$

4.7. For each $\vec{z} \in S_K$ perform $(x(\vec{z}) - N_l(\vec{z}))^+$ additional replications
and set $N_l(\vec{z}) \leftarrow \max(x(\vec{z}), N_l(\vec{z}))$

4.8. If $\sum_{\vec{z} \in S_K} N_l(\vec{z}) < B$ go to 4.4. otherwise STOP

4.5 Experimentation and Results

In order to regulate the flow of donors, the algorithm has been applied to joint capacity planning of physicians and appointment scheduling of plasma and platelet's donors according to the model 4.4 - 4.12 taking into account the daily arrival patterns of whole blood donors showed in table 3.1.

Given a random initial solution and the elements of the simulation model presented in chapter 3, the parameters used to initialize the algorithm are :

M : Number of randomly vector solutions : 300
 T : Global budget : 100000 replications
 D : COMPASS* -HYPERBOX Budget : 10000 replications
 P : Penalization cost service level function : 50 CU
 G : Penalization cost horizon planning fuction : 50 CU
 a_0 : Initial replications : 5
 α : Target service level : 90 %
 β : Target horizon planning : 480 min
 $UB \vec{x}_{kr}$: 2
 $LB \vec{x}_{kr}$: 1
 δ_1 = Time slots for appointments : 5 min
 δ_2 = Time slots for resource under analysis : 60 min
 N_{pt} = Number of platelets donors to be scheduled in H : 9
 N_{pl} = Number of plasma donors to be scheduled in H : 22
 p = Number of periods between two capacity changes : 4

Figures 4.8 and 4.9 present the evolution of the expected value of the non closed functions : augmented cost function Y^* and service level $E(F)$ in the first step of the algorithm (COMPASS*-HYPERBOX) for one of the arrival patterns (Thursday).

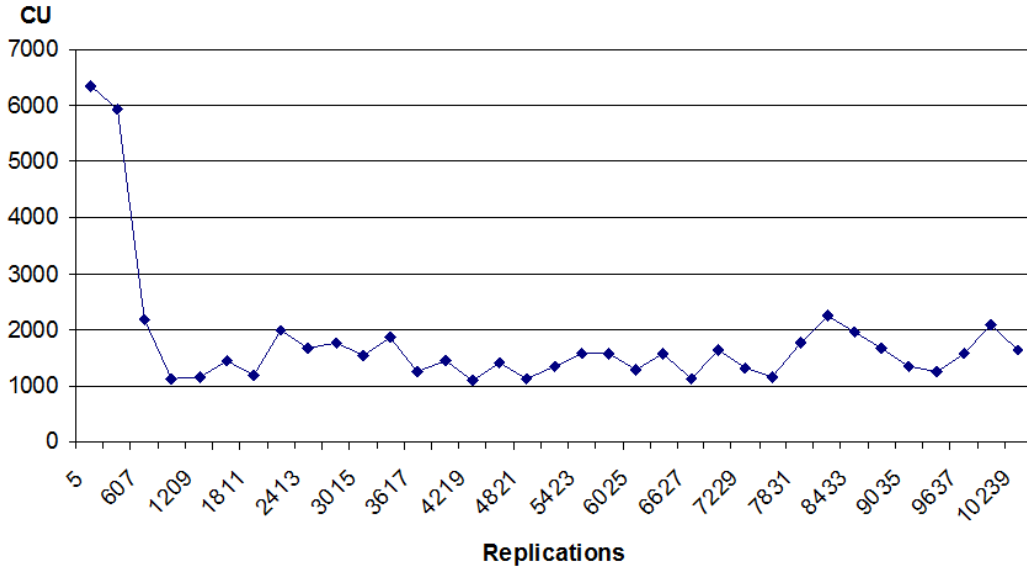


FIGURE 4.8 – Augmented function Y^* - Thursday arrival pattern

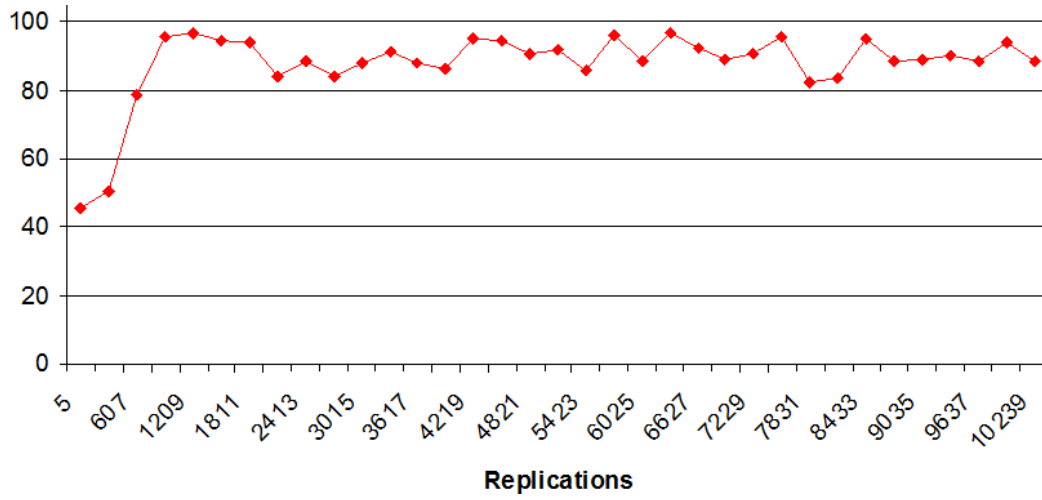


FIGURE 4.9 – Expected service level $E(F)$ - Thursday arrival pattern

Tables (4.5 - 4.8) present the final solutions of physicians' capacity planning and appointment scheduling for plasma and platelet's donors, given by the algorithm 4.3 for each arrival pattern, and their probabilities of correct selection using 4.40. $P(CS_{31})$ is the probability that the design t is the best in a set with G additional populations, in this case $G = 3$.

To evaluate the quality of the solutions given by the algorithm for each whole blood donor arrivals patterns, they are compared with the combinations of capacity physicians and empirical appointment schedules strategies mentioned in section 3.7 (40 configurations). For each solution, 100 simulation replications were performed, the half-width of 95% confidence interval for each expected non-closed form function are determined and the average augmented function Y was calculated according to formulation 4.42. The solutions are then ranked according to this criterion. For each arrival pattern, the first 15 ranked strategies are presented for each one, the solution given by the algorithm is denoted as *Alg Iter* (See tables (4.1 - 4.4)).

Monday					
Rank	Strategy	E(C)	E(W)	E(F)	Augmented function cost Y^*
1	RDV44	1275.8±44.1	499.7±1.5	90.3±1.6	2261.3
2	Alg iter 1	1289.7±36.2	499.5±1.8	90.1±1.4	2262.8
3	RDV33	1238.1±38.6	498.7±1.7	87.6±1.7	2293.6
4	RDV24	1304.8±54.5	498.1±1.9	88.1±1.9	2305.7
5	RDV34	1299±36.9	498.8±1.9	87.8±1.7	2345.9
6	Alg iter 0	1309±43.1	500.5±1.3	89.5±1.9	2356.0
7	RDV23	1275.3±54.4	499.6±1.8	86.9±1.9	2410.5
8	RDV43	1279.9±50	502.3±1.6	88.2±1.8	2481.9
9	RDV83	1503.3±49.5	492.4±2	76.2±2	2810.5
10	RDV84	1546.9±45.5	493±2.3	77.4±1.9	2827.3
11	RDV64	1576±51.7	494.6±2.3	77.2±2.2	2941.3
12	RC	1410.8±50.1	502.7±1.5	81.2±1.9	2986.6
13	RDV42	1419.9±65.5	501.2±1.4	79.4±2.6	3008.2
14	RDV53	1645.1±85	492.6±2.5	71.9±2.7	3178.5
15	RDV41	1422.8±65	502±1.7	76.7±2.7	3186.4

TABLE 4.1 – Strategies comparison Monday arrival pattern

Tuesday					
Rank	Strategy	E(C)	E(W)	E(F)	Augmented function cost Y^*
1	Alg iter 0	1271.3±23.3	497.5±2.1	91.7±1.1	2147.4
2	RDV24	1225.5±22.3	499.9±1.7	93.9±1	2221.2
3	RDV33	1229.2±31	501.5±1.9	90.4±1.4	2306.4
4	RDV42	1244.3±30.2	501.5±1.6	90.7±1.5	2316.9
5	RDV34	1235.3±18.8	501.9±1.8	93.2±0.9	2330.5
6	RDV44	1225.6±20	502.2±1.4	94±0.8	2336.4
7	RDV23	1278±32.8	502.6±1.8	88.6±1.6	2478.7
8	RDV22	1309±38.2	501.8±1.9	87.8±1.9	2509.5
9	Alg iter 1	1348.3±37.8	501.5±1.7	85.9±1.9	2626.2
10	RDV84	1535.4±44.9	497.2±2.3	81.3±1.7	2831.8
11	RDV54	1548±45	496.6±2.4	80.3±1.8	2859.6
12	RDV32	1419.9±61.4	500.3±1.9	81.4±2.6	2867.2
13	RDV53	1505.4±46.8	497.3±2.3	79.1±1.9	2916.7
14	RDV93	1552.5±53.4	494.5±2.6	76.4±2.1	2958.2
24	RC	1421.7±44.6	506.6±1.9	80.9±1.9	3208.6

TABLE 4.2 – Strategies comparison Tuesday arrival pattern

Thursday					
Rank	Strategy	E(C)	E(W)	E(F)	Augmented function cost Y^*
1	Alg. Iter 1	1256±25.1	495.1±2.1	92.2±1.2	2013.3
2	RDV24	1234.3±30.8	497.8±1.9	92.1±1.3	2124.2
3	RDV33	1171.1±27.4	500.3±1.7	92.1±1.3	2188.5
4	RDV34	1208.5±21.6	499.6±1.7	93.3±1	2190.8
5	RDV23	1225.5±34.8	499.6±1.8	89.8±1.6	2215.9
6	RDV44	1237±28.6	499.6±1.3	92.5±1.3	2216.0
7	Alg Iter 0	1264.1±25.5	503.6±1.7	91.3±1.2	2443.1
8	RDV42	1279.3±39.2	499.8±1.6	86.4±2	2448.6
9	RDV43	1276±36.5	502±1.5	88.5±1.7	2451.5
10	RDV84	1514.6±39.7	492.2±2	80.3±1.6	2610.8
11	RDV64	1546.1±45.5	494.6±2.2	79.6±1.8	2794.5
12	RDV41	1337.9±47.8	501.1±1.5	81.6±2.3	2812.5
13	RDV54	1627.2±58	491.1±2.3	77±2.2	2835.7
14	RC	1365.8±46.8	502.7±1.8	83±2	2853.1
15	RDV53	1567.3±57.7	493±2.3	76.2±2.2	2909.1

TABLE 4.3 – Strategies comparison Thursday arrival pattern

Friday					
Rank	Strategy	E(C)	E(W)	E(F)	Augmented function cost Y^*
1	Alg. Iter 1	1302.4±23.3	498.2±2.4	91.2±1.1	2210.7
2	RDV33	1144.7±28.7	501.7±1.7	92.2±1.3	2230.6
3	RDV34	1198.2±26.2	500.7±1.7	93.1±1.2	2235.4
4	RDV24	1196.4±23.8	502.1±1.9	93.4±1.2	2302.6
5	Alg Iter 0	1288.3±32.4	497.1±2.4	86.6±1.7	2313.1
6	RDV42	1211.1±28.8	501.6±1.7	89.2±1.5	2326.7
7	RDV44	1195.6±22.7	503.2±1.7	93.6±1	2353.9
8	RDV23	1173.5±24.8	504±1.8	91.5±1.4	2375.7
9	RDV43	1231.9±29.6	504.6±1.8	89.6±1.5	2484.1
10	RDV84	1444±35.5	494.8±2.1	82.2±1.6	2576.2
11	RDV41	1258.6±50.9	504.3±1.6	84.9±1.9	2728.1
12	RDV53	1466±50.8	495.5±2.4	78.6±2.2	2809.0
13	RDV22	1371.8±72.4	501.9±1.8	82.6±2.9	2836.7
14	RDV54	1529.4±49.6	496.4±2.5	78.9±2.2	2905.6
18	RC	1341.1±40	505.6±1.9	83.2±1.7	2963.0

TABLE 4.4 – Strategies comparison Friday arrival pattern

These results show how the solutions obtained by the algorithm in three of the four arrival patterns analyzed is the best in comparison of the empirical configurations. In the Monday arrival pattern where the solution given by the algorithm ranks second the difference with the best is very small. It shows that the algorithm is efficient even when the nature of the problem is related with a large feasible space solution and a high dimensional space, important challenges in locally random search algorithms as COMPASS.

4.6 Conclusions

This chapter proposes a solution method that integrates the properties of the ranking and selection methods (R&S) and the random search algorithms (RSA) in order to get a solution that converges to a local optimum with a probability of correct solution for a problem with a large feasible space. To do so, we proposed in a first stage the adapted COMPASS*-HYPERBOX algorithm, allowing the original COMPASS* [Li 2009] to work efficiently in high dimensional spaces with a large feasible space solution and precedence constraints, challenges inherent to the problem analyzed in this chapter. This adaptation is based on the construction of the MPA (Most Promising Area) by hyperbox geometry [Xu 2011] which at the same time has been modified to work with variables with precedence constraints. This guarantees that the ordered sampled solution is always in the MPA. In a second stage, a number of simulations replications are allocated to each design (solution) using the OCBA (Optimal Computing Budget Allocation) method in order to optimize the simulation budget. The measure of selection quality is reinforced through the calculus of a probability of correct selection for large feasible space.

This solution method has been successfully implemented to get the optimal configuration of physicians and appointments of plasma and platelet's donors improving the stochastic functions of cost, service level given to the donors and service time of resources evaluated through the simulation model described in chapter 3. This OvS algorithm can be used as a generic tool to optimize the blood collection system.

The solution method presented in this chapter can be extended to solve complex combinatorial problems in other stochastic environments with precedence constraints e.g. machine scheduling, inventory models, etc.

Iter / (OCBA)	size Sk	Sol non-closed functions					Solutions cap physician								Solution arrival time of platelets donors									N. rep best design
		Y*	E(C)	E(F)	E(W)	hr. 1	hr. 2	hr. 3	hr. 4	hr. 5	hr. 6	hr. 7	hr. 8	Pq1	Pq2	Pq3	Pq4	Pq5	Pq6	Pq7	Pq8	Pq9		
0	10201	1208.9	1190.4	94.5	480.4	2	2	2	2	2	2	2	2	30	70	135	155	225	265	305	365	385	6	
1	10201	1479.8	1235.4	93.5	484.9	2	2	2	2	2	2	2	2	35	80	135	155	225	260	305	365	385	6	

Iter / (OCBA)	Solutions arrival time of plasma donors																						$P(CS_{31})$
	PM1	PM2	PM3	PM4	PM5	PM6	PM7	PM8	PM9	PM10	PM11	PM12	PM13	PM14	PM15	PM16	PM17	PM18	PM19	PM20	PM21	PM22	
0	60	80	120	135	150	160	165	180	210	225	230	245	260	285	310	315	330	355	380	385	395	415	0.03
1	60	75	120	130	145	155	160	180	195	220	230	235	265	280	305	305	330	355	375	385	390	400	0.09

TABLE 4.5 – Solutions Monday arrival pattern

Iter / (OCBA)	size Sk	Sol non-closed functions		Solutions cap physician								Solution arrival time of platelets donors									N. rep best design		
		Y*	E(C)	E(F)	E(W)	hr. 1	hr. 2	hr. 3	hr. 4	hr. 5	hr. 6	hr. 7	hr. 8	Pq1	PQ2	PQ3	PQ4	PQ5	PQ6	PQ7		PQ8	PQ9
0	10201	1245.2	1227.1	94.7	480.4	2	2	2	2	2	2	2	2	45	75	155	180	185	220	265	330	350	6
1	10201	1402	1218.3	90.1	483.7	2	2	2	2	1	1	1	1	45	85	160	180	195	220	255	335	340	6

Iter / (OCBA)	Solutions arrival time of plasma donors																						$P(CS_{31})$
	PM1	PM2	PM3	PM4	PM5	PM6	PM7	PM8	PM9	PM10	PM11	PM12	PM13	PM14	PM15	PM16	PM17	PM18	PM19	PM20	PM21	PM22	
0	20	60	95	100	115	130	145	175	205	205	210	220	235	250	275	305	305	320	345	370	390	410	0.15
1	25	65	90	100	125	140	150	185	210	215	220	220	245	260	275	300	315	330	345	365	390	420	0.02

TABLE 4.6 – Solutions Tuesday arrival pattern

TABLE 4.7 – Solutions Thursday arrival pattern

Iter / (OCBA)	size Sk	Sol non-closed functions				Solutions cap physician								Solution arrival time of platelets donors									N. rep best design
		Y*	E(C)	E(F)	E(W)	hr. 1	hr. 2	hr. 3	hr. 4	hr. 5	hr. 6	hr. 7	hr. 8	PQ1	PQ2	PQ3	PQ4	PQ5	PQ6	PQ7	PQ8	PQ9	
0	10201	1226.8	1115.8	94	482.2	2	2	2	2	1	1	1	1	50	65	70	200	260	275	290	320	340	6
1	10201	1376.3	1269.6	93.1	482.1	2	2	2	2	2	2	2	2	55	60	70	200	280	285	290	325	335	6

Iter / (OCBA)	Solutions arrival time of plasma donors																						$P(CS_{31})$
	PM1	PM2	PM3	PM4	PM5	PM6	PM7	PM8	PM9	PM10	PM11	PM12	PM13	PM14	PM15	PM16	PM17	PM18	PM19	PM20	PM21	PM22	
0	45	60	70	105	120	150	155	155	170	175	205	225	240	245	260	265	270	290	315	330	365	395	0.06
1	55	65	65	110	115	155	155	160	180	195	205	220	230	260	270	270	285	300	320	325	370	405	0.09

TABLE 4.8 – Solutions Friday arrival pattern

Mathematical programming approaches for capacity planning and appointment scheduling

Sommaire

5.1	Background	93
5.2	A queuing network approach for appointment scheduling of blood donors	97
5.2.1	Queuing network model	99
5.2.2	Appointment scheduling model	100
5.2.3	Experimentation and results	102
5.3	A simulation-optimization approach based on mathemati- cal programming representation of event dynamics	109
5.3.1	Simulation-optimization with mathematical programming . .	110
5.3.2	Experimentation and Results	118
5.4	Conclusions	121

This chapter presents two optimization models for fixed-site capacity planning and appointment scheduling. The problem is similar to the one of Chapter 4 but mathematical models instead of simulation models are used in this chapter. The first model is a mixed integer nonlinear program (MINLP) based on steady-state performances of queuing networks and the second one relies on a mixed-integer programming (MIP) modeling of the discrete-event dynamics underlying the blood collection systems.

5.1 Background

Based on the elements mentioned in section 4.1.1, the problem of fixed-site capacity planning and appointment scheduling has important challenges : random service times, random arrivals of walk-ins and their interaction with random

no-shows of scheduled donors and degree of flexibility in the variation of capacity resources. In chapter 4 this problem was addressed with an optimization via simulation approach. This approach has shown good results but is highly time consuming due to the large solution space. For this reason many studies in the field of appointment scheduling use analytical approaches. Such approaches require simplifying assumptions but this disadvantage can sometimes be compensated by lower data requirement and smaller computational time. For this reason we propose in this chapter two alternative optimization models with explicit mathematical modeling of performances of blood collection systems.

The problem of determining scheduled start times of a service taking into account uncertainties using analytical approaches has been addressed by [Lee 2011] who considered the problem of scheduling medical appointments for outpatients to minimize the weighted sum of expected patient waiting time and physician idle time. The service times are assumed to be independent and identically distributed random variables, patients arrive punctually and physicians are never idle when patients are waiting. An iterative algorithm has been developed to generate appointments in a suboptimal way based on a lower bound of the objective function $\pi E(P) + wE(M)$ where π and w are the costs associated with patient waiting time and physician idle time respectively.

[Denton 2003] determined the optimal appointment times for customers with uncertain service durations. The problem was formulated as a two-stage stochastic linear program in order to minimize the expected cost of customer waiting, server idling, and a cost of tardiness with respect to a chosen session length :

$$\begin{aligned} \min_x E \left\{ \sum_{i=2}^n c_{iw} w_i + \sum_{i=2}^n c_{is} s_i + c_l l \right\} & \quad (5.1) \\ s.t. & \\ +w_2 & \quad -s_2 = Z_1 - x_1, \\ -w_2 + w_3 & \quad -s_3 = Z_2 - x_2, \\ & \quad \ddots \quad \ddots \quad \ddots \quad \vdots \\ -w_{n-1} + w_n - s_n & \quad = Z_{n-1} - x_{n-1}, \\ -w_n + l - g & \quad = Z_{n-1} - d + \sum_{j=1}^{n-1} x_j \end{aligned}$$

The first $n - 1$ constraints correspond to waiting (idling) times and the n th constraint corresponds to tardiness. The method is based on an algorithm which iteratively divides the space of the random service durations in order to reduce the gap between the lower and upper bounds on the optimal solution.

In a later work [Erdogan 2013] formulated an alternative two-stage stochastic linear program to evaluate the problem 5.1 but in a dynamic case. Customers are sequenced and scheduled dynamically (on-line) one at a time as they request appointments. The patient sequencing decisions has been modeled using binary variables. The model has been solved using the L-shaped method [Birge 1997].

[Muthuraman 2008] formulated a stochastic overbooking model and proposed an algorithm to determine an appointment scheduling policy for outpatient clinics with no-shows. Overbooking is used to compensate for patient no-shows. The objective function is defined by :

$$f(Q^n, R^n) = r \sum_i \sum_m m Q_{imn} - \sum_i c_i \sum_k R_{ikn}$$

where r is the reward for each patient served, c_i is the penalty cost associated to the patient overflow from slot i to slot $i + 1$. Q_{imn} and R_{ikn} are the arrival probability matrix and the overflow probability matrix. This function models the cost of physician and staff overtime by assigning an appropriate overflow cost to the end of the consulting period. The algorithm enumerates all possible assignments for the current patient and selects the assignment that maximizes the objective function.

[Turkcan 2011] developed a sequential appointment scheduling algorithm taking into account service criteria. The stochastic programming model is formulated as :

$$\text{Min } U_{NS} = \max_{i=\{1, \dots, I\}} E[NS_i] - \min_{i'=\{1, \dots, I\}} E[NS_{i'}] \quad (5.2)$$

$$\text{Min } U_W = \max_{i=\{1, \dots, I\}} E[W_i] - \min_{i'=\{1, \dots, I\}} E[W_{i'}] \quad (5.3)$$

$$\text{Max } E(\text{revenue}) = \sum_i r E[X_i] \quad (5.4)$$

s.t.

$$E[Y_I] \mu \leq b^{eo} \quad (5.5)$$

$$E[W_i] \leq b^{ew} \quad (5.6)$$

$$E[QL_i] \leq b^{eq} \quad (5.7)$$

$$E[NS_i] \leq b^{en} \quad (5.8)$$

$$\text{Var}[W_i] \leq b^{vw} \quad (5.9)$$

$$\text{Var}[NS_i] \leq b^{vn} \quad (5.10)$$

Equation 5.2 is the minimization of the difference between the number of patients in the system at the beginning of each slot. Equation 5.3 is the minimization of the difference between the expected waiting times for patients arriving at each slot. Equation 5.4 is the maximization of the total revenue. Constraints

5.5 - 5.10 are upper bounds of expected overtimes, expected waiting times, patient queue lengths, variances of waiting time and variances of patient queue lengths. The criteria are calculated for each slot, not for the overall schedule. In order to maximize the expected revenue, a sequential scheduling algorithm was developed to minimize the measures corresponding to the equations 5.2 and 5.3.

[Liu 2010] developed different heuristic policies for scheduling patient appointments, taking into account cancellations and not shows. The heuristics try to find an optimal scheduling policy f^* in order to maximize long-run average net reward defined as follows :

$$\phi_f(a, x) = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{E_f \left[\sum_{t=1}^k c_o((A^t, X^t), Y^t) \mid (A^1, X^1) = (a, x) \right]}{k}$$

where $(A^1 = a, X^1 = x)$ is the initial state, X^t corresponds to the vector of the number of patients of each type in the schedule at the beginning of day t , A^t denotes the number of appointment requests that arrive on day t . Y^t is the scheduling decision taken on day t .

[Gupta 2008b] developed a discrete-time, finite-horizon MDP (Markov Decision Process) model for the appointment-booking problem with patients' choice in which the clinic decide which requested appointments should be accepted to maximize the revenues. Different heuristics have been implemented to solve the optimality equations.

[Qu 2007] presented a closed-form function of the optimal percentage of open-access appointments to match daily demand and provider's capacity, to maximize the expected number of patients consulted by a provider in a clinic session. An algorithm was developed to compute the recursive functions, which take into account show-up rate of prescheduled appointments and show-up rate of open-access appointments.

[Koeleman 2012b] developed a model of optimal outpatient appointment scheduling with emergency arrivals following a non-stationary Poisson process and general service times. The objective function for the schedule is given by $C(x) = \alpha W(x) + \beta I(x) + \gamma L(x)$, where $W(x)$, $I(x)$ and $L(x)$ are the expected waiting time, idle time and lateness respectively with their respective weights. A local search algorithm was proposed.

[Wang 1997] studied the problem of scheduling arrival-times of N customers to a single-server. The objective is to minimize the expected customer waiting costs and server cost. The service time is assumed *i.i.d.* with a Coxian-type distribution.

The solution method uses phase-type distribution to get recursive expressions of the customer flow-time distributions.

[Kim 2006] developed a stochastic model in a context of overbooking used to alleviate the effects of no-shows to determine the optimal number of appointments to schedule (a^*) in order to maximize the total expected profit (M). The objective can be expressed as : $E(M | A = a^*) \geq E(M | A = a)$. The search for a^* is done over a finite set in an exhaustive way due the small size of the set.

5.2 A queuing network approach for appointment scheduling of blood donors

In this section, we present an analytical model for capacity planning and donor appointment scheduling in order to minimize the total waiting time of all donors in a day over a finite planning horizon by taking into account both scheduled donors and random walk-in donors. Based on the Petri net presented in section 3.3, the corresponding open queuing network of the system is built. Donor waiting times are approximated in each hourly period by the corresponding steady-state performances of the queuing network. The appointment scheduling is then modeled as a mixed integer nonlinear programming problem. The resulting appointment schedules are then compared with other schedules by simulation. Numerical experiments are finally performed to assess the efficiency of the proposed appointment scheduling approach.

Open queuing networks were used by [Cochran 2009] to model an emergency department with a five types of patients and nine areas in order to vary the capacity accordingly with service targets related with waiting times and overflow probability. Special features of this model include non-homogeneous arrival with hourly and seasonal patterns and non-exponential service time distributions.

[Au-Yeung 2006] formulated a hierarchical network of $M/M/s$ queues to model the patient flow of an emergency department in a major hospital in London. The model takes into account four customer classes : patients with minor illnesses or trauma (minors), patients with major illnesses or trauma (majors), patients requiring resuscitation and patients that have yet to be classified. The performance of the system is related with the mean and variance of patient response time which were analyzed by taking into account different patient priority schemes : (i) No Priority (queues are implemented) (ii) Major Priority (iii) Minor Priority. The study concluded that giving priority to the major class patients degrades the waiting time of the walk-in patients (minors).

[Creemers 2007] modeled the orthopedic department of the Middelheim hospital (Belgium) as a queuing network with $G/G/m$ queues in order to evaluate the impact of outages (preemptive and no preemptive outages) in patient flow times and utilization of critical resources. Simulation is used as a validation tool. The model offers a tool to study the trade-off between the capacity structure, sources of variability and patient flow times.

[de Bruin 2007] studied the bottlenecks in an emergency care cardiac system with two different patient flows through three elements of the chain of cardiac in-patient flow : First Cardiac Aid, Coronary Care Unit and Normal Care. The objective is to determine the optimal bed allocation over the care chain, taking into account the phenomenon of blocking (e.g. refused admissions) and impact of economies of scale on occupancy rates. The fraction of patients which is blocked and sent away to other hospitals is calculated based on the Erlang Loss model $M/M/c/c$.

In these works the evaluation of performances measures are based on “what-if” analysis or simulation based. Optimization of queuing networks has not been studied deeply in health care systems. However, in other fields there are studies about this topic. [Bertsimas 1999] developed mathematical programming techniques to address the problem of scheduling a multi-station multiclass queuing network in order to minimize steady-state mean job holding costs. [Osorio 2008] formulated a fixed-time traffic signal optimization problem based on an analytical queuing network model in order to identify the sources of congestion (e.g. bottlenecks) and to reduce the average time that vehicles spend in the network. [Kameda 1995] consider the optimal static routing problem in the open BCMP queuing networks, the goal is to obtain the optimal routing (or flow assignment) policy for sending data through the communication channels which minimizes the overall mean response time of a job (the total time that a job spends from its arrival into the system until its departure from the system). [Pourbabai 1996] addressed the stochastic version of maximum flow rate and minimum cost flow rate problems for a directed single commodity capacitated Markovian open queuing network. The objective of these models is to maximize the throughput rate in the network or to minimize the cost of a given flow in the network avoiding queues to exceed a regular buffer space for each arc. The decision variables are the intensities of the Poisson arrival streams at the sources and the routing probabilities at the nodes. To solve these optimization problems the stochastic constraints are replaced by equivalent deterministic upperbounds for the flow rates and solved using algorithms. [Chiang 2002] presented different formulations based on geometric programming to optimize performance measures of queuing systems (single queues and queuing networks), as average delay, buffer occupancy, buffer overflow probability, and probabilities of certain states.

5.2.1 Queuing network model

According to the Petri net model presented in section 3.3, a corresponding queueing network of this system was derived and shown in figure 5.1.

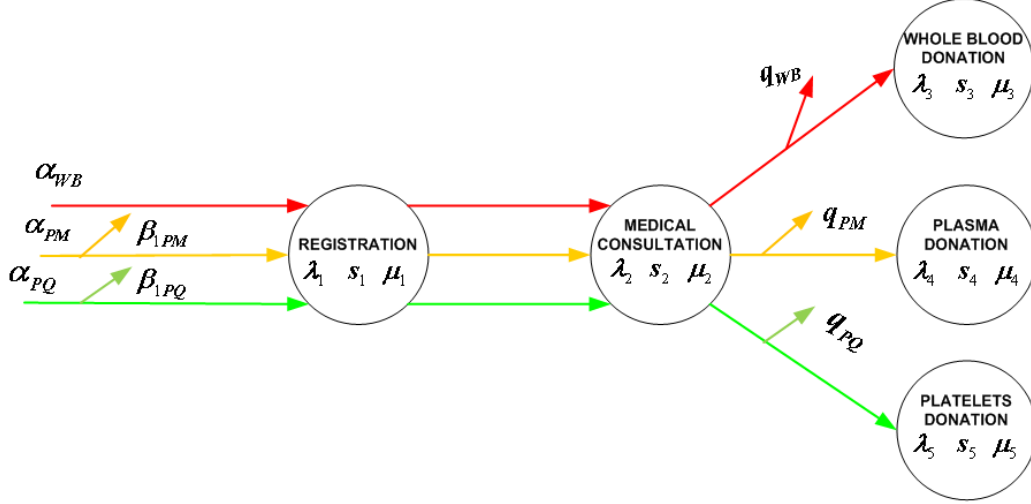


FIGURE 5.1 – Queueing network of the blood collection system

The following assumptions are made to build the queueing network model :

1. There are enough nurses and donors do not wait for availability of nurses to start pre- and post-don setups.
2. Donors are assumed patient enough and the donation abandon can be neglected.
3. The pre-don questionnaire filling and the recovery at the canteen area are not taken into account.

Assumption 1 is reasonable as nurses are staffed accordingly to nurse/bed ratio to ensure the setup activities and donor monitoring during the whole collection process. Assumption 2 is reasonable for fixed site collection for which donors make their decision to go to the fixed site for blood donation. Assumption 3 is made as we are only interested in donor waiting times and these activities have little impact on the waiting times.

From above, the system is made of five stations $j \in (1, 2, 3, 4, 5)$ for three types of donors $d \in (1, 2, 3)$ 1 for whole blood, 2 for plasma and 3 for platelets.

Each station j is denoted as follows : station 1 for registration with secretaries, station 2 for medical consultation with physicians, stations 3 to 5 for whole blood, plasma and platelet donation with corresponding collection machines. Each station

j has s_j identical servers. The service time at each station j is assumed to be exponentially distributed with mean $1/\mu_j$, i.e. the service time at a station is independent of the type of donors. Note that the service time at stations 3 to 5 include pre-don setup, donation and post-don setup.

Donors of type d arrive according to a Poisson process at rate α_d , then either departs with no-show probability β_d ($\beta_1 = 0$ for whole blood donors) or enters the queue of station 1 for registration. They enter queues of station 2 after service at station 1. Upon service at station 2, each donor of type d either departs with deferral probability q_d or joins the queue of station $2 + d$.

Based on the above assumptions, the blood collection system can be modeled as an open Jackson network [Jackson 1957], with the following arrival rate λ_j at each station :

$$\lambda_1 = \lambda_2 = \sum_{d=1}^3 \alpha_d (1 - \beta_d) \quad (5.11)$$

$$\lambda_{2+d} = \alpha_d (1 - \beta_d) (1 - q_d) \quad \forall d = 1, 2, 3 \quad (5.12)$$

The queueing network is stable if $\lambda_j < s_j \mu_j$, for all j . The average queue length at any station in steady state is defined as follows :

$$L(\lambda, \mu, s) = \frac{\frac{s^s \rho^{s+1}}{\Gamma(s+1)(1-\rho)^2}}{\sum_{n=0}^{s-1} \frac{s^n \rho^n}{\Gamma(n+1)} + \frac{s^s \rho^s}{\Gamma(s+1)(1-\rho)}} \quad (5.13)$$

where $\rho = \lambda/s\mu$ and Γ is the gamma function with $\Gamma(n+1) = n!$.

5.2.2 Appointment scheduling model

The queueing network model of subsection 5.2.1 is now modified for appointment scheduling. For this purpose, we consider a time horizon of T periods of length Δ for each. The arrival rate of whole blood donors changes over time. Let α_{1t} be the arrival rate of whole blood donors in period t .

For each period t , $\alpha_{2t} \in IN$ plasma donors and $\alpha_{3t} \in IN$ platelet donors are scheduled (IN integer value). As a result, α_{2t} and α_{3t} , $\forall t = 1, \dots, T$ corresponds to the appointment schedule and are decision variables of the appointment scheduling model.

We assume that there are in total a_2 plasma appointments and a_3 platelet appointments to schedule. Appointment in the last period is not allowed as plasma and platelet donations are longer than Δ .

The total waiting time of donors arrived in period t at station j is approximated by the corresponding steady state performance, i.e. by $L(\lambda_{jt}, \mu_j, s_{jt})\Delta$ with λ_{jt} determined by equations 5.11 and 5.12 but with α_{dt} .

As a result, the donor appointment problem can be summarized as follows :

$$\text{Min} \sum_{j=1}^5 \sum_{t=1}^T \left\{ \frac{\left[\frac{\lambda_{jt} s_{jt}^{s_{jt}} \rho_{jt}^{s_{jt}}}{\Gamma(s_{jt} + 1) s_{jt} \mu_j (1 - \rho_{jt})^2} \right]}{\left[\sum_{n=0}^{s_{jt}-1} \frac{1}{\Gamma(n + 1)} \left(\frac{\lambda_{jt}}{\mu_j} \right)^n + \frac{s_{jt}^{s_{jt}} \rho_{jt}^{s_{jt}}}{\Gamma(s_{jt} + 1) (1 - \rho_{jt})} \right]} \right\} \quad (5.14)$$

$s.t.$

$$\lambda_{1t} = \sum_{d=1}^3 \alpha_{dt} (1 - \beta_d) \quad \forall t \quad (5.15)$$

$$\lambda_{2t} = \lambda_{1t} \quad \forall t \quad (5.16)$$

$$\lambda_{2+d,t} = \alpha_{dt} (1 - \beta_d) (1 - q_d) \quad \forall d = 1, \dots, 3, \forall t \quad (5.17)$$

$$\lambda_{jt} < s_{jt} \mu_j \quad \forall j, \forall t \quad (5.18)$$

$$\sum_{t=1}^T \alpha_{dt} = a_d \quad \forall d = 2, 3 \quad (5.19)$$

$$\alpha_{dT} = 0 \quad \forall d = 2, 3 \quad (5.20)$$

$$\alpha_{dt} \in IN \quad \forall d = 2, 3, \forall t \quad (5.21)$$

where :

$$\rho_{jt} = \frac{\lambda_{jt}}{s_{jt} \mu_j} \quad \forall j, \forall t$$

$$\Gamma \text{ Gamma function, } \Gamma(n + 1) = n! \quad \forall n \in \mathbb{N}$$

The objective function 5.14 represents the total accumulated waiting time for all donors present in the system during the time horizon T . Constraints 5.15 - 5.17 determine the donor arrival rates at all stations in each period. Constraint 5.18 ensures the stability. Constraint 5.19 assigns a_2 plasma and a_3 platelet appointments over time. Constraint 5.20 forbids scheduled appointment in the last period. Constraint 5.21 is the integrity constraint.

The quality of the solutions obtained by the model (5.14 - 5.21) is evaluated through a simulation model over a finite time horizon $T\Delta$ which has been built based on the Petri net model presented in section 3.3. These appointment schedules will also be compared with the empirical appointment schedules evaluated in chapter 3 (See table 3.2) to assess the effectiveness of our approach.

5.2.3 Experimentation and results

Experimental setting

We are interested in performance measure of the blood collection system in a fixed site over a daily horizon. It opens eight hours from 8am to 4pm, in this case $T = 8$ hours with $\Delta = 1$ hour.

The four intraday arrival patterns of whole blood donors analyzed in chapters 3 and 4 are considered (Monday, Tuesday, Thursday and Friday). (See table 5.1).

Scenario\time	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h
Monday	6	7	4	2	1	1	3	2
Tuesday	3	4	4	3	5	2	4	3
Thursday	6	5	3	2	3	2	3	2
Friday	4	5	4	1	2	1	4	3

TABLE 5.1 – Hourly arrival rate of WB donors in fixed site

In this numerical experimentation, we assumed that there are 1 secretary for registration, 2 machines for whole blood donation, 5 machines for plasma donation, 5 machines for platelet donation. The capacities of these resources are kept constant over the entire time horizon. The number of physicians varies over time and four physician plannings are considered (see table 5.2). Service rates μ_j are given in table 5.3.

plan\time	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	2	2	2	2
3	2	2	2	2	1	1	1	1
4	2	2	2	2	2	2	2	2

TABLE 5.2 – Physician planning

Station	Service rate donors/hr
Registration	33.9
Medical consultation	11
WB Donation	4.6
Plasma donation	1.1
Platelets donation	0.72

TABLE 5.3 – Station service rate

No show probabilities are 0.04315 for plasma donors and 0.0281 for platelet donors. Deferral probabilities are 0.099583 for whole blood donors, 0.01925 for plasma donors and 0.0281 for platelet donors. There are 9 platelet appointments and 22 plasma appointments to schedule. These values are derived using EFS database.

10 empirical appointment strategies based on those studied in section 3.7 are given in table, 5.4 and are compared with the appointment schedules given by the model (5.14–5.21), called MINLP strategy. Each appointment strategy consists in the number of donors of plasma (PM) and platelets (PQ) that has been allocated in each period of time over a daily horizon.

These 10 strategies and the one given by model (5.14–5.21) are evaluated by simulation over a day. Each simulation run stops when the last donor leaves the system which can be after the desired closing time of 4pm. For each simulation run, the total donor waiting time is determined. For each appointment strategy, 100 simulation replications are performed, the average total waiting time and its half-width of 95% confidence interval are determined. The appointment strategies are then ranked according to their average total waiting time.

Strategy \ time		1	2	3	4	5	6	7	8
APS1	PQ	2	0	2	0	2	0	3	0
	PM	4	3	4	2	2	3	4	0
APS2	PQ	2	1	1	2	1	1	1	0
	PM	3	3	3	3	3	3	4	0
APS3	PQ	3	2	3	1	0	0	0	0
	PM	3	3	3	3	3	3	4	0
APS4	PQ	0	0	0	3	2	3	1	0
	PM	3	3	3	3	3	3	4	0
APS5	PQ	2	1	1	2	1	1	1	0
	PM	6	6	6	4	0	0	0	0
APS6	PQ	2	1	1	2	1	1	1	0
	PM	0	0	0	6	6	6	4	0
APS7	PQ	0	0	0	3	2	3	1	0
	PM	6	6	6	4	0	0	0	0
APS8	PQ	3	2	3	1	0	0	0	0
	PM	0	0	0	6	6	6	4	0
APS9	PQ	3	2	3	1	0	0	0	0
	PM	6	6	6	4	0	0	0	0
APS10	PQ	0	0	0	3	2	3	1	0
	PM	0	0	0	6	6	6	4	0

TABLE 5.4 – Empirical appointment strategies

Results

The mathematical model (5.14-5.21) is solved using the software GAMS-General Algebraic Modelling System- [Brooke 1996] with solver SBB that uses a Branch & Bound algorithm adapted to solve mixed-integer nonlinear programming problems (MINLP) using a processors Intel Core 2 Duo 2.20 GHz and 3.87 GB of RAM memory.

Tables 5.5–5.8 show the solutions, optimal values and computational times obtained by the mathematical model for each WB arrival scenario and for each physician planning. In these tables, PPi denotes Physician Plan i , PM Plasma donors, PQ Platelet donors, TWT Total waiting time determined by relation (5.14).

5.2. A queuing network approach for appointment scheduling of blood donors

105

	1	2	3	4	5	6	7	8	TWT (h)	Computational time (s)
PP 1	1	1	1	1	1	1	1	1	18.54	2.03
PM	2	2	3	4	4	4	3	0		
PQ	0	0	1	2	2	2	2	0		
PP 2	1	1	1	1	2	2	2	2	14.02	1.32
PM	2	1	3	4	4	4	4	0		
PQ	0	0	1	2	2	2	2	0		
PP 3	2	2	2	2	1	1	1	1	7.07	4.79
PM	3	3	3	4	3	3	3	0		
PQ	2	1	2	2	1	1	3	0		
PP 4	2	2	2	2	2	2	2	2	5.48	19.67
PM	3	3	3	3	3	4	3	0		
PQ	1	1	1	1	2	2	1	0		

TABLE 5.5 – MINLP strategy for Monday WB Arrival pattern

	1	2	3	4	5	6	7	8	TWT (h)	Computational time (s)
PP 1	1	1	1	1	1	1	1	1	16.19	1.9
PM	3	3	3	3	3	4	3	0		
PQ	2	1	1	2	0	2	1	0		
PP 2	1	1	1	1	2	2	2	2	8.84	3.9
PM	3	3	2	3	3	4	4	0		
PQ	1	0	1	1	2	2	2	0		
PP 3	2	2	2	2	1	1	1	1	7.72	4.84
PM	4	3	3	4	2	3	3	0		
PQ	2	2	2	2	0	1	0	0		
PP 4	2	2	2	2	2	2	2	2	4.2	13.18
PM	3	3	3	3	3	4	3	0		
PQ	2	1	1	1	1	2	1	0		

TABLE 5.6 – MINLP strategy for Tuesday WB Arrival pattern

	1	2	3	4	5	6	7	8	TWT (h)	Computational time (s)
PP 1	1	1	1	1	1	1	1	1	16.23	8.59
PM	2	3	3	4	3	4	3	0		
PQ	0	0	2	2	1	2	2	0		
PP 2	1	1	1	1	2	2	2	2	10.34	1.09
PM	2	2	3	3	4	4	4	0		
PQ	0	0	1	2	2	2	2	0		
PP 3	2	2	2	2	1	1	1	1	6.67	5.26
PM	3	3	3	4	3	3	3	0		
PQ	2	2	2	2	0	1	0	0		
PP 4	2	2	2	2	2	2	2	2	4.42	20.93
PM	3	3	3	4	3	3	3	0		
PQ	1	1	1	2	1	2	1	0		

TABLE 5.7 – MINLP strategy for Thursday WB Arrival pattern

	1	2	3	4	5	6	7	8	TWT (h)	Computational time (s)
PP 1	1	1	1	1	1	1	1	1	13.36	2.92
PM	3	3	3	4	3	3	3	0		
PQ	1	0	1	2	2	2	1	0		
PP 2	1	1	1	1	2	2	2	2	8.74	3.04
PM	3	2	2	3	4	4	4	0		
PQ	0	0	1	2	2	2	2	0		
PP 3	2	2	2	2	1	1	1	1	6.1	10.51
PM	3	3	3	4	3	3	3	0		
PQ	2	1	2	2	1	1	0	0		
PP 4	2	2	2	2	2	2	2	2	3.9	11.78
PM	3	3	3	4	3	3	3	0		
PQ	1	1	1	2	1	2	1	0		

TABLE 5.8 – MINLP strategy for Friday WB Arrival pattern

For each WB donor arrival pattern the quality of optimal solutions obtained by the mathematical model is then evaluated in transient behavior for the entire horizon planning, through a simulation model. Simulation is then used to compare the MINLP strategy with the 10 base strategies of table 5.4. Simulation results are given in tables 5.9 - 5.12 in which APS denotes appointment strategy and TWT

the total waiting time given by simulation. Strategy 0 corresponds to the MINLP strategy.

	PP 1		PP 2		PP 3		PP 4	
Rank	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)
1	4	12.5 ± 1.9	0	8.0 ± 1.5	2	5.2 ± 0.8	4	3.5 ± 0.8
2	0	12.7 ± 1.9	4	10.2 ± 1.8	3	5.2 ± 0.8	0	3.6 ± 0.8
3	1	15.3 ± 2.2	6	12.0 ± 1.9	4	5.4 ± 0.8	2	3.9 ± 0.7
4	6	15.7 ± 2.2	10	12.4 ± 1.8	1	5.9 ± 0.8	1	4.0 ± 0.7
5	2	16.8 ± 2.9	1	13.3 ± 2.1	0	6.2 ± 0.9	3	4.3 ± 0.7
6	8	17.3 ± 2.6	2	14.3 ± 2.6	5	9.0 ± 1.6	6	6.1 ± 1.5
7	3	21.0 ± 3.4	8	15.1 ± 2.2	9	9.2 ± 1.6	10	7.3 ± 1.5
8	10	22.2 ± 3.2	3	19.1 ± 3.0	7	9.2 ± 1.8	8	7.5 ± 1.4
9	7	25.7 ± 3.6	7	23.3 ± 3.1	6	10.5 ± 1.6	5	8.7 ± 1.6
10	5	35.1 ± 5.1	5	32.4 ± 4.5	8	10.5 ± 1.7	7	8.9 ± 1.8
11	9	40.7 ± 5.6	9	37.3 ± 4.8	10	11.0 ± 2.0	9	9.1 ± 1.6

TABLE 5.9 – Appointment strategy ranking under Monday WB Arrival pattern

	PP 1		PP 2		PP 3		PP 4	
Rank	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)
1	1	12.7 ± 2.0	0	6.3 ± 1.0	0	5.2 ± 0.6	2	3.0 ± 0.6
2	3	13.1 ± 1.9	4	7.2 ± 1.3	3	5.7 ± 0.8	0	3.0 ± 0.7
3	0	13.1 ± 2.1	2	8.0 ± 1.4	2	6.7 ± 1.1	1	3.2 ± 0.6
4	2	13.5 ± 2.2	1	8.2 ± 1.3	1	7.4 ± 1.0	3	3.3 ± 0.5
5	4	14.0 ± 2.1	6	10.0 ± 1.7	7	8.4 ± 1.5	4	3.7 ± 0.8
6	6	19.7 ± 2.8	3	10.2 ± 1.7	4	8.9 ± 1.4	7	6.5 ± 1.4
7	8	20.5 ± 3.6	10	11.7 ± 2.1	5	9.0 ± 1.8	6	7.1 ± 1.4
8	7	22.1 ± 3.6	8	12.1 ± 2.3	9	9.1 ± 1.5	8	7.4 ± 1.4
9	5	22.5 ± 3.8	7	18.4 ± 3.2	8	12.1 ± 1.8	5	7.6 ± 1.5
10	10	23.3 ± 3.2	5	18.7 ± 3.2	6	13.8 ± 2.2	10	7.8 ± 1.6
11	9	27.7 ± 4.6	9	23.5 ± 3.8	10	15.3 ± 1.9	9	8.3 ± 1.4

TABLE 5.10 – Appointment strategy ranking under Tuesday WB Arrival pattern

	PP 1		PP 2		PP 3		PP 4	
Rank	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)
1	0	11.3 ± 1.8	0	7.4 ± 1.1	0	5.1 ± 0.8	4	3.0 ± 0.6
2	4	11.8 ± 1.7	4	7.6 ± 1.3	3	5.4 ± 0.8	0	3.0 ± 0.5
3	2	13.3 ± 2.5	6	9.8 ± 1.8	1	5.7 ± 0.8	1	3.5 ± 0.6
4	1	14.2 ± 2.5	2	10.0 ± 1.9	2	6.2 ± 0.9	2	3.6 ± 0.7
5	6	15.0 ± 2.1	10	10.2 ± 1.8	4	6.9 ± 1.3	3	3.7 ± 0.6
6	3	16.0 ± 2.4	1	11.1 ± 2.1	5	8.3 ± 1.5	5	7.4 ± 1.5
7	8	17.0 ± 2.7	8	13.6 ± 2.9	7	8.7 ± 1.6	8	7.5 ± 1.6
8	10	19.5 ± 2.8	3	13.8 ± 1.9	9	9.3 ± 1.7	6	7.5 ± 1.4
9	7	20.6 ± 3.7	7	17.8 ± 2.9	8	11.5 ± 2.1	7	7.5 ± 1.6
10	5	29.5 ± 4.6	5	26.3 ± 3.9	6	11.5 ± 1.7	10	8.8 ± 1.8
11	9	32.9 ± 4.9	9	29.5 ± 4.1	10	15.1 ± 2.2	9	8.9 ± 1.7

TABLE 5.11 – Appointment strategy ranking under Thursday WB Arrival pattern

	PP 1		PP 2		PP 3		PP 4	
Rank	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)	APS	TWT (h)
1	0	9.2 ± 1.3	0	6.2 ± 1.3	3	4.4 ± 0.8	0	2.9 ± 0.8
2	4	9.9 ± 1.6	4	6.3 ± 1.2	0	4.8 ± 1.1	2	2.9 ± 0.7
3	2	10.8 ± 1.9	2	8.5 ± 1.5	1	5.1 ± 0.7	3	3.0 ± 0.6
4	1	12.3 ± 2.5	1	8.9 ± 1.8	2	5.1 ± 1.0	4	3.1 ± 0.6
5	3	12.9 ± 2.0	6	9.5 ± 1.7	4	6.2 ± 0.9	1	3.2 ± 1.0
6	6	14.2 ± 2.2	10	10.5 ± 2.5	9	8.9 ± 1.6	8	6.6 ± 1.4
7	8	17.6 ± 2.9	3	11.2 ± 1.9	7	9.6 ± 2.2	6	7.0 ± 1.7
8	10	17.7 ± 2.8	8	11.7 ± 2.4	8	9.7 ± 1.6	10	7.7 ± 2.1
9	7	18.8 ± 3.3	7	16.6 ± 3.1	5	9.8 ± 2.3	7	8.7 ± 2.2
10	5	21.5 ± 3.5	5	19.9 ± 3.2	6	10.2 ± 1.5	9	8.7 ± 1.6
11	9	27.1 ± 4.5	9	25.1 ± 3.9	10	13.6 ± 2.0	5	9.2 ± 2.2

TABLE 5.12 – Appointment strategy ranking under Friday WB Arrival pattern

The MINLP strategy is generally among the best strategies. For a total of 16 comparisons performed, in 9 of them MINLP solutions were ranked in the first place and 5 in the second place. In 5 of them the difference with the best appointment strategy does not exceed 4% and only in two cases the difference with the first place exceeds 10%. It shows that the quality of the solutions obtained through the proposed mathematical model is good. However, the queuing network approach

developed in this section approximate the transient performances needed in the problem formulation with steady-state performance. For this reason in some cases this approach turns out to be insufficient due to poor performance or infeasibility of the solution. For this reason we propose in the next section an alternative sample-path optimization model.

5.3 A simulation-optimization approach based on mathematical programming representation of event dynamics

We propose in this section a simulation-optimization approach for capacity planning and appointment scheduling in order to simultaneously maximize donor service level and minimize the system overtime. The model is formulated as a multi-criteria mixed integer programming (MIP). The blood collection system is simplified to a $M/M/S(t)$ system with the non-stationary Poisson arrivals and service capacity and no-shows. A mathematical programming representation is proposed to characterize the underlying event dynamics and transient performance measures. Numerical experiments are then performed to determine the appointment scheduling for different intraday (within-day) patterns of blood donors.

Literature related with mathematical programming representation of discrete event dynamics is sparse. [Matta 2008] presented a set of different mathematical programming representation of discrete event systems for solving the buffer allocation problem in flow lines with K machines separated by buffers with finite capacity, one of them is a particular case of stochastic programming where an approximate LP (linear programming) model was formulated to solve the sample path optimization where the arrival times and processing times are considered as samples from known statistical distributions.

[Alferi 2011] proposed an approximate mathematical programming model for the simulation optimization of flow lines with finite buffer capacities in order to find approximate bounds for the buffer space allocation problem in a flow line with J single machine stages, on which N identical items have to be processed. In the sample path the arrivals and processing times for all N parts are generated randomly.

[Schruben 2000] proposed mathematical programming formulations to represent the dynamics of some discrete event systems ($G/G/1$ and parallel resources and Batch Processing systems) where the system trajectories (queue sizes and job delay times) are solutions to linear and mixed-integer programs.

[Chan 2003] studied a tandem queueing system with m consecutive stages. LP (Linear programming) formulations of a m -stage single-server tandem queue

under communication blocking $TQ3C(G/G/1/a1, G/G/1/a2, G/G/1/a3)$ were derived, in these models the variables are the finish event times and the constraints represent the system dynamics. In a later work [Chan 2008] presented the general methodology for modeling the dynamics of discrete-event stochastic systems as optimization problems.

[Caricato 2008] proposed a hybrid approach that uses simulation and mathematical programming to solve a system configuration problem in a hybrid flow shop with variable processing times and finite capacity buffers. The objective is to choose a system configuration pursuing two contrasting objectives : the minimization of the required workers and the minimization of the makespan. The mathematical problem performs a linear decomposition of the production system in order to reduce the set of solutions on which the simulation analysis is executed.

[Dadone 1998] presented a discrete event system formulation of the Machine Repair Plant. Simulation optimization techniques as finite differences, response surface and random search (evolutionary programming) were used to determine the optimal controller.

Other works related with linearization methods of queuing system have been addressed by [Kolesar 1970] presented a two-stage methodology to schedule patrol cars in the New York police department where an integer program is used to generate schedules given patrol requirements in the first stage and a time-dependent queuing model evaluated the performance of the schedule in a second stage. [Veatch 2008] presented an approximate linear programming (ALP) combined with column generation to obtain the average cost bounds for large multiclass queuing network control problems. Numerical tests demonstrated that column generation can be used on problems with up to 20 queues. [Glazebrook 1999] used a linear programming approach to establish a stability condition in order to optimize and evaluate the performance of multiclass queuing networks. The stability condition can be defined as follows : “if each station has enough service capacity to handle its peak traffic intensity, then the network is stable under the class of stationary no idling service disciplines”.

5.3.1 Simulation-optimization with mathematical programming

According to [Fu 2002], one of the developments in stochastic programming are associated with the concept "simulation for optimization" where simulation is the add-on used to generate scenarios for mathematical programming formulations.

In general the objective is the same as is mentioned in section 4.1.2, finding a configuration or design that minimizes the objective function

$$\min_{x \in \Theta} f(x) = E[g(x, \xi)] \quad (5.22)$$

Where $x \in \Theta$ represents the vector of input variables, $f(x)$ is the objective function, ξ is the vector of random parameters which expected value is taken with respect a known probability distribution.

To solve the problem 5.22, in this section we use the approach of [Shapiro 1996], known as stochastic counterpart or sample path, where a large sample $\xi_1, \dots, \xi_K$ of K independent realizations (scenarios) of the random vector ξ is generated and the function $f(x)$ is approximated by the sample average function $\hat{f}(x) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K g(x, \xi_k)$, therefore the stochastic counterpart approximating problem is given by :

$$\underset{x \in \Theta}{\text{Min}} \hat{f}(x) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K g(x, \xi_k) \quad (5.23)$$

The problem 5.23 becomes a deterministic optimization problem and solved using deterministic optimization techniques.

Let $\hat{z}_K$ and $\hat{x}_K$ the optimal objective value and the optimal solution of problem 5.23 respectively. By the law of large numbers, $\hat{z}_K$ converges to $f(x)$ w.p.1 as $K \rightarrow \infty$. Therefore $\hat{z}_K$ and $\hat{x}_K$ are consistent estimators of their "true" counterparts (problem 5.22) [Ahmed 2002].

Based on this concept we develop in this section the mathematical programming model which corresponds to the stochastic counterpart approximating problem for capacity planning and appointment scheduling in blood collection systems in order to simultaneously maximize donor service level and minimize the system overtime. In contrast to the model presented in section 5.2, where all queues in the system were modeled, in this case the analysis is based on the queue dynamics corresponding to the bottleneck of the system : The medical consultation. Therefore the stochastic counterpart is formulated as a mathematical programming representation which characterize the underlying event dynamics and transient performance measures of a blood collection system which has been simplified to a $M/M/S(t)$ system. The random variables comprising the random vector ξ are non-homogeneous arrivals of whole blood donors, physician service times and no-shows of scheduled donors, they are sampled from known statistical distributions.

According to the above the approximate mathematical programming model is formulated by the following elements :

Sets

k	k – th scenario (realization) of the random vector ξ	$k \in \{1, 2, \dots, K\}$
j	Donor type (1 for whole blood, 2 for plasma and 3 for platelets)	$j \in \{1, 2, 3\}$
l	l – th physician	$l \in \{1, \dots, L\}$
t	Discrete time period	$t \in \{1, 2, \dots, T\}$

We consider a finite horizon time of T periods decomposed into period of length 1 (scaled by some time unit Δ)

Random numbers

The random variables comprising the random vector ξ are :

1. Whole blood donors, $j \in \{1\}$, arrive according to a non-homogeneous Poisson process (NHPP) with intensity function $\lambda(s)$. This behaviour is represented in the model by the parameter :

a_{tk} : Number of whole blood donors arrived during the period $t - 1$ and taken into account in t in scenario k .

2. Each scheduled donor $j \in \{2, 3\}$ has a probability of show up p_j . This probability is represented in the model by the parameter :

$$q_{jtk} = \begin{cases} 1 & \text{if donor } j \text{ scheduled for period } t \text{ shows up in scenario } k \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

3. The service time of physician l , is assumed to be exponentially distributed with mean $1/\mu$ and independent of the type of donors. This behaviour is represented in the model by the parameter

n_{ltk} : Number of donors physician l completes in period t in scenario k .

These parameters were generated using different functions of R programming language which implements the algorithms shown in appendix B.

Parameters

D_j : Total service time trough the blood collection system without waiting times.

(The pre-don questionnaire filling and the recovery at the canteen area times are neglected. See assumption 3 of subsection 5.2.1).

p_j : Probability of show up of donor type j , $j \in \{2, 3\}$.

c_t : Number of physicians available for period t

τ : Target waiting time which determines the service level given to the donors.

H : Regular opening time

M : Big number

Variables

The appointment schedule planning is represented by the binary decision variable :

$$x_{jt} = \begin{cases} 1 & \text{if donor type } j \in \{2, 3\} \text{ is scheduled to arrive at the beginning of period } t \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

The stability conditions of the system are modeled through the auxiliary variables :

L_{tk} : Maximum number of donors that can be consulted in t under scenario k

I_{tk} : Donor backlog at the beginning of t under scenario k

U_{tk} : Number of donors consulted in t under scenario k

W_{tk} : Number of new donors at the beginning of t missing waiting time target τ under scenario k

O_k : System overtime under scenario k

Objectives

The objective of the optimization model is simultaneously maximize donor service level and minimize the system overtime.

1. The service level given to the donors is defined as the proportion of donors completed their donation within a total waiting time target among donors that show up.

Taking into account the notation presented before, the proportion of donors that missing waiting time target is defined by equation 5.24 :

$$F_1(x) = \left(\frac{\sum_{t=1}^T \sum_{k=1}^K W_{tk}}{K \left(\sum_{j=2} N_j p_j + \sum_{t=1}^T \sum_{k=1}^K a_{tk} \right)} \right) \quad (5.24)$$

Therefore the service level is defined as $1 - F_1(x)$.

2. System overtime is defined as the worktime beyond regular opening time H and is formulated as in equation 5.25.

$$F_2(x) = \frac{\sum_k^K O_k}{K} \quad (5.25)$$

These objectives are evaluated simultaneously through a weighted global criterion which combines these two objective functions using a single utility function U in which the weights are used to model preferences, therefore the utility function U is expressed as : $U = \sum_i w_i F_i(x)$, where $\sum_i w_i = 1$. In this case the weights are represented by α and $(1 - \alpha)$ to model the service level and system overtime preferences respectively. Therefore the objective function can be formulated as :

$$\text{Min } U = \alpha F_1(x) + (1 - \alpha) F_2(x)$$

This is

$$\text{Min } U = \alpha \left(\frac{\sum_{t=1}^T \sum_{k=1}^K W_{tk}}{K \left(\sum_{j=2} N_j p_j + \sum_{t=1}^T \sum_{k=1}^K a_{tk} \right)} \right) + (1 - \alpha) \left(\frac{\sum_k^K O_k}{K} \right) \quad (5.26)$$

Constraints

1. The stability conditions of the system are linearized and modeled through the following constraints :

- (a) Service capacity

$$L_{tk} = \sum_{l=1}^{c_t} n_{ltk} \quad \forall t, \forall k$$

- (b) Number of donors served in period t

$$U_{tk} \leq I_{tk} \quad \forall t, \forall k$$

$$U_{tk} \leq L_{tk} \quad \forall t, \forall k$$

- (c) Donor backlog balance equation

$$I_{tk} = \sum_{j=2} q_{jtk} x_{jt} + a_{tk} \quad \forall t = 1$$

$$I_{tk} = I_{t-1,k} - U_{t-1,k} + \sum_{j=2} q_{jtk} x_{jt} + a_{tk} \quad \forall t = \{2, 3..T\}, \forall k$$

- (d) Donors missing waiting time target

$$W_{tk} = \min \left\{ \left(I_{tk} - \sum_{s=t}^{t+\tau-1} L_{sk} \right)^+, \sum_{j=2} q_{jtk} x_{jt} + a_{tk} \right\}$$

This equation is represented by the following constraints :

$$W_{tk} \geq I_{tk} - \sum_{s=t}^{t+\tau-1} L_{sk} - M h_{tk} \quad \forall t, \forall k$$

$$W_{tk} \geq \sum_{j=2} q_{jtk} x_{jt} + a_{tk} - (a_{tk} + 1) (1 - h_{tk}) \quad \forall t, \forall k$$

Where h_{tk} is a binary variable and M is a big number.

(e) Overtime approximation

$$O_k \geq q_{jtk} x_{jt} (\Delta * t + D_j) - H \quad \forall t, k, j = \{2, 3\}$$

$$O_k \geq \Delta * t + D_1 - H \quad \forall t, k | a_{tk} > 0$$

2. Additional constraints

(a) Number of donors to be scheduled in the horizon planning T

$$\sum_{t=1}^{T_1} x_{jt} = N_j \quad j = \{2, 3\}$$

(b) At most one appointment per period

$$\sum_{j=2} x_{jt} \leq 1 \quad \forall t$$

(c) Variable bounds

$$x_{jt} \in \{0, 1\} \quad j = \{2, 3\}, \forall t$$

$$L_{tk} \geq 0, I_{tk} \geq 0, U_{tk} \geq 0, W_{tk} \geq 0, O_k \geq 0, \quad \forall t, \forall k$$

Note : Using this methodology, it's possible to evaluate other performance measures, e.g. the total waiting time of donors which is defined by :

$$F_3(x) = \frac{1}{K} \left[\sum_t \sum_k I_{tk} - \sum_{j=2} \sum_t \sum_k q_{jtk} x_{jt} - \sum_t \sum_k a_{tk} \right] \Delta \quad (5.27)$$

The mathematical programming representation which characterize the underlying event dynamics and transient performance measures of a blood collection system can be summarized as follows :

$$\begin{aligned} \text{Min } U = & \alpha \left(\frac{\sum_{t=1}^T \sum_{k=1}^K W_{tk}}{K \left(\sum_{j=2} N_j p_j + \sum_{t=1}^T \sum_{k=1}^K a_{tk} \right)} \right) + (1 - \alpha) \left(\frac{\sum_k O_k}{K} \right) \\ & s.t. \end{aligned} \quad (5.28)$$

$$\sum_{t=1}^{T_1} x_{jt} = N_j \quad j = \{2, 3\} \quad (5.29)$$

$$\sum_{j=2} x_{jt} \leq 1 \quad \forall t \quad (5.30)$$

$$L_{tk} = \sum_{l=1}^{c_t} n_{ltk} \quad \forall t, \forall k \quad (5.31)$$

$$U_{tk} \leq I_{tk} \quad \forall t, \forall k \quad (5.32)$$

$$U_{tk} \leq L_{tk} \quad \forall t, \forall k \quad (5.33)$$

$$I_{tk} = \sum_{j=2} q_{jtk} x_{jt} + a_{tk} \quad \forall t = 1 \quad (5.34)$$

$$I_{tk} = I_{t-1,k} - U_{t-1,k} + \sum_{j=2} q_{jtk} x_{jt} + a_{tk} \quad \forall t = \{2, 3..T\}, \forall k \quad (5.35)$$

$$W_{tk} \geq I_{tk} - \sum_{s=t}^{t+\tau-1} L_{sk} - M h_{tk} \quad \forall t, \forall k \quad (5.36)$$

$$W_{tk} \geq \sum_{j=2} q_{jtk} x_{jt} + a_{tk} - (a_{tk} + 1)(1 - h_{tk}) \quad \forall t, \forall k \quad (5.37)$$

$$O_k \geq q_{jtk} x_{jt} (\Delta * t + D_j) - H \quad \forall t, k, j = \{2, 3\} \quad (5.38)$$

$$O_k \geq \Delta * t + D_1 - H \quad \forall t, k | a_{tk} > 0 \quad (5.39)$$

$$x_{jt} \in \{0, 1\} \quad j = \{2, 3\}, \forall t \quad (5.40)$$

$$L_{tk} \geq 0, I_{tk} \geq 0, U_{tk} \geq 0, W_{tk} \geq 0, O_k \geq 0, \quad \forall t, \forall k \quad (5.41)$$

5.3.2 Experimentation and Results

Experimental setting

The blood collection system has a regular opening time H of 480 minutes. The horizon planning has been decomposed in 48 periods, $t \in \{1, 2, \dots, 48\}$, with $\Delta = 10$ minutes.

The intensity functions $\lambda(s)$ shown in table 5.1 are used to generate the whole blood donors arrivals according to the four intraday arrival patterns analyzed. Using these intensity functions the algorithm B.1 (Appendix B) has been implemented to generate 100 scenarios of NHPP arrivals of whole blood donors in period t (parameter a_{tk}).

The number of physicians available for period t , c_t , varies over time and four physician plannings are considered (Table 5.13). A service rate μ of 11 donors/hr has been used to generate, for each scenario k the number of donors completed by each physician in period t , (parameter n_{tk}) . Using this service rate the algorithm B.2 (Appendix B) has been implemented to generate 100 scenarios of the corresponding parameter.

plan\time	1-24	25-48
1	1	1
2	1	2
3	2	1
4	2	2

TABLE 5.13 – Physician planning

There are 9 platelet appointments and 22 plasma appointments to schedule. Show up probabilities are 0.95 for plasma donors and 0.97 for platelet donors. Using these values as probabilities of success, 100 scenarios for the binomial distribution with a number of 48 independent dichotomous trials (Bernoulli trials) have been generated to calculate the parameter q_{jtk} (See Appendix B) .

The approximate total service time trough the blood collection system without waiting times (D_j), for whole blood, plasma and platelets donors are 21, 62 and 92 minutes respectively. The blood collection system has a target waiting time, τ , of 10 minutes which determines the service level given to the donors.

Results

The mathematical model (5.28–5.41) is solved using the software GAMS- General Algebraic Modelling System [Brooke 1996] using a processors Intel Core 2 Duo 2.20 GHz and 3.87 GB of RAM memory. Table 5.14 shows the optimal values, gap and computational times obtained by the mathematical model for each WB arrival scenario and for each physician planning. In these tables, PP_i denotes Physician Plan, U is the value of the utility function (equation 5.26) with a value of 0.5 for α in order to give the same preference for both objectives. $1 - F_1(x)$ corresponds to the service level (SL) given to the donors based on equation 5.24, $F_2(x)$ corresponds to the approximate system overtime (OT) determined by equation 5.25 and $F_3(x)$ corresponds to the total waiting time of donors (TWT) determined by equation 5.27.

WB Do- nor Pattern	Do- arrival	PP	Time (s)	Gap (%)	U	$1 - F_1(x)$ SL	$F_2(x)$ OT (min)	$F_3(x)$ TWT (min)
Monday		1	1481	1.37	5.149	0.492	9.79	771.5
		2	866	0.77	5.066	0.658	9.79	645.4
		3	448	0.21	4.98	0.829	9.79	423.5
		4	114	0.03	4.93	0.916	9.79	467.8
Tuesday		1	1323	1.18	5.742	0.496	10.98	819
		2	613	0.55	5.623	0.735	10.98	551
		3	426	0.18	5.594	0.792	10.98	495.4
		4	132	0.04	5.553	0.914	10.98	481.4
Thursday		1	1217	1.42	4.182	0.546	7.91	685.7
		2	711	0.56	4.082	0.747	7.91	511.3
		3	427	0.29	4.043	0.824	7.91	458.2
		4	138	0.03	3.993	0.924	7.91	462.6
Friday		1	1173	0.96	6.089	0.562	11.74	623.6
		2	512	0.6	5.992	0.756	11.74	519.6
		3	125	0.18	5.951	0.839	11.74	430.9
		4	113	0.02	5.905	0.93	11.74	471.7

TABLE 5.14 – Optimal values mathematical model

The GAP and computational times are influenced by the physician plan. With the minimum physician capacity the time is significative longer. The overtime (OT) is the same for all physician plan for each WB arrival pattern, the reason is that in the optimal solution the appointment scheduling of plasma and platelets donors avoids an overtime caused by this type of donors. Therefore the overtime is caused just by the WB donors.

Tables 5.19 - 5.22 show the optimal appointment planning for each WB arrival pattern and for each physician planning with an opening time of 8 :00 a.m.

For each WB donor arrival pattern the quality of optimal solutions obtained by the mathematical model, called MIP strategy, is then evaluated in transient behavior for the entire horizon planning, through a simulation model. Simulation is then used to compare the MIP strategy with the 10 empirical strategies of table 3.2. For each appointment strategy, 100 simulation replications are performed, the average of service level (SL) and system overtime (OT) and their half-width of 95% confidence interval are determined. The utility function U was calculated according to formulation 5.26 with a service level (SL) given in percentage and the same value for α used in the experimental setting (0.5). The appointment strategies are then ranked according to this criterion. Simulation results are given in tables 5.15 - 5.18 in which APS denotes appointment strategy, PPi denotes Physician Plan and Strategy 0 corresponds to the MIP strategy.

Rank	PP 1				PP 2				PP3				PP4			
	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U
1	0	67,6 $\pm$ 3,6	5,9 $\pm$ 1,8	19,2	4	74,6 $\pm$ 3,2	6,9 $\pm$ 1,4	16,2	0	83,4 $\pm$ 2,0	5,8 $\pm$ 1,4	11,2	4	91,6 $\pm$ 1,6	7,7 $\pm$ 1,5	8,05
2	4	66,0 $\pm$ 3,9	12,9 $\pm$ 2,5	23,5	0	72,8 $\pm$ 2,9	6,6 $\pm$ 1,6	16,9	3	86,4 $\pm$ 1,8	10,5 $\pm$ 1,7	12	2	90,9 $\pm$ 1,7	7,7 $\pm$ 1,5	8,39
3	2	61,0 $\pm$ 3,3	10,8 $\pm$ 1,8	24,9	10	65,1 $\pm$ 3,2	7,7 $\pm$ 1,7	21,3	2	86,8 $\pm$ 1,9	11,5 $\pm$ 2,0	12,4	3	88,2 $\pm$ 1,8	7,5 $\pm$ 1,4	9,64
4	1	56,8 $\pm$ 3,8	11,8 $\pm$ 1,9	27,5	2	65,8 $\pm$ 3,1	8,6 $\pm$ 1,5	21,4	4	85,2 $\pm$ 2,0	10,5 $\pm$ 2,1	12,6	1	88,5 $\pm$ 1,7	8,4 $\pm$ 1,6	9,94
5	6	52,9 $\pm$ 3,7	8,8 $\pm$ 2,0	28	6	61,7 $\pm$ 3,7	7,5 $\pm$ 2,1	22,9	7	75,9 $\pm$ 2,2	5,7 $\pm$ 1,4	14,9	0	82,3 $\pm$ 1,8	5,1 $\pm$ 1,4	11,4
6	3	53,9 $\pm$ 3,7	10,5 $\pm$ 2,1	28,3	1	63,2 $\pm$ 3,5	9,3 $\pm$ 1,3	23,1	8	76,2 $\pm$ 1,9	6,5 $\pm$ 1,5	15,2	8	82,4 $\pm$ 1,6	6,2 $\pm$ 1,6	11,9
7	8	52,2 $\pm$ 3,9	9,9 $\pm$ 2,2	28,8	8	57,9 $\pm$ 3,7	7,5 $\pm$ 2,0	24,8	1	82,0 $\pm$ 2,1	12,4 $\pm$ 2,0	15,2	6	79,3 $\pm$ 1,8	5,9 $\pm$ 1,6	13,3
8	9	50,5 $\pm$ 3,3	9,6 $\pm$ 2,1	29,6	3	57,7 $\pm$ 3,5	7,5 $\pm$ 1,3	24,9	5	72,9 $\pm$ 2,8	7,7 $\pm$ 1,7	17,4	10	79,0 $\pm$ 2,0	6,6 $\pm$ 1,5	13,8
9	7	41,5 $\pm$ 3,6	9,3 $\pm$ 2,2	33,9	9	56,6 $\pm$ 3,5	8,1 $\pm$ 1,8	25,8	6	71,6 $\pm$ 1,9	9,2 $\pm$ 1,9	18,8	7	77,0 $\pm$ 2,2	6,3 $\pm$ 1,5	14,7
10	10	41,0 $\pm$ 4,1	10,0 $\pm$ 2,3	34,5	7	45,2 $\pm$ 3,2	7,2 $\pm$ 1,5	31	9	68,4 $\pm$ 2,8	7,2 $\pm$ 1,6	19,4	5	74,1 $\pm$ 2,8	5,7 $\pm$ 1,5	15,8
11	5	34,4 $\pm$ 3,4	5,4 $\pm$ 1,6	35,5	5	35,9 $\pm$ 3,3	6,0 $\pm$ 1,6	35,1	10	66,4 $\pm$ 2,5	12,1 $\pm$ 2,4	22,9	9	68,8 $\pm$ 2,9	5,8 $\pm$ 1,6	18,5

TABLE 5.15 – Appointment strategy ranking under Monday WB Arrival pattern

Rank	PP 1				PP 2				PP3				PP4			
	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U
1	2	68,3 $\pm$ 3,4	13,3 $\pm$ 1,9	22,5	0	82,7 $\pm$ 2,0	7,6 $\pm$ 1,7	12,5	0	88,2 $\pm$ 1,7	8,3 $\pm$ 1,8	10	0	94,1 $\pm$ 0,9	8,7 $\pm$ 2,0	7,27
2	3	67,0 $\pm$ 3,1	12,8 $\pm$ 2,1	22,9	4	82,3 $\pm$ 2,4	10,1 $\pm$ 1,6	13,9	5	80,9 $\pm$ 1,8	9,4 $\pm$ 2,0	14,2	2	94,5 $\pm$ 0,8	9,1 $\pm$ 1,9	7,28
3	0	65,1 $\pm$ 3,5	11,4 $\pm$ 2,2	23,1	2	78,9 $\pm$ 2,4	9,5 $\pm$ 1,6	15,3	9	77,5 $\pm$ 1,7	9,9 $\pm$ 2,0	16,2	3	94,1 $\pm$ 1,0	8,9 $\pm$ 1,7	7,4
4	4	65,1 $\pm$ 3,6	16,2 $\pm$ 2,2	25,5	3	75,0 $\pm$ 2,9	9,7 $\pm$ 1,6	17,4	7	78,2 $\pm$ 1,8	10,3 $\pm$ 1,6	16	4	94,8 $\pm$ 0,7	10,8 $\pm$ 1,6	8,03
5	1	60,6 $\pm$ 3,2	15,6 $\pm$ 2,2	27,5	1	74,9 $\pm$ 2,8	10,0 $\pm$ 1,7	17,6	3	86,2 $\pm$ 1,9	15,1 $\pm$ 2,2	14,4	1	94,1 $\pm$ 0,9	11,4 $\pm$ 1,8	8,66
6	7	55,3 $\pm$ 3,0	11,6 $\pm$ 2,1	28,2	8	64,9 $\pm$ 3,2	8,7 $\pm$ 1,8	21,9	2	83,4 $\pm$ 2,0	15,7 $\pm$ 2,6	16,1	8	84,1 $\pm$ 1,6	7,7 $\pm$ 1,6	11,8
7	10	53,7 $\pm$ 3,2	10,2 $\pm$ 2,5	28,3	6	65,4 $\pm$ 3,2	10,2 $\pm$ 1,9	22,4	4	79,4 $\pm$ 2,6	16,5 $\pm$ 2,1	18,6	7	82,8 $\pm$ 1,6	8,4 $\pm$ 1,7	12,8
8	5	46,5 $\pm$ 3,5	9,0 $\pm$ 1,8	31,3	7	62,2 $\pm$ 2,8	7,2 $\pm$ 1,6	22,5	1	79,9 $\pm$ 2,0	16,9 $\pm$ 2,4	18,5	5	83,3 $\pm$ 1,7	9,8 $\pm$ 1,7	13,2
9	8	50,9 $\pm$ 3,5	15,4 $\pm$ 2,7	32,2	9	63,7 $\pm$ 3,4	10,4 $\pm$ 1,8	23,3	8	67,6 $\pm$ 2,2	11,9 $\pm$ 2,0	22,2	9	80,7 $\pm$ 1,7	8,4 $\pm$ 1,6	13,8
10	9	50,9 $\pm$ 3,4	15,6 $\pm$ 2,5	32,4	10	60,1 $\pm$ 3,3	11,4 $\pm$ 2,2	25,7	6	61,9 $\pm$ 2,7	14,0 $\pm$ 2,4	26,1	10	79,6 $\pm$ 2,2	7,9 $\pm$ 1,9	14,2
11	6	47,4 $\pm$ 3,1	17,8 $\pm$ 3,2	35,2	5	52,2 $\pm$ 3,2	9,6 $\pm$ 1,8	28,7	10	55,6 $\pm$ 2,7	28,0 $\pm$ 4,2	36,2	6	80,5 $\pm$ 1,9	9,6 $\pm$ 1,9	14,5

TABLE 5.16 – Appointment strategy ranking under Tuesday WB Arrival pattern

Rank	PP 1				PP 2				PP3				PP4			
	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U
1	2	69,7 ± 3,4	9,3 ± 1,5	19,8	0	78,3 ± 2,3	5,8 ± 1,5	13,7	0	87,6 ± 1,5	6,4 ± 1,8	9,4	4	94,6 ± 0,8	8,5 ± 1,5	6,92
2	0	67,6 ± 3,4	8,5 ± 2,2	20,4	4	80,1 ± 2,5	8,5 ± 1,5	14,2	3	88,5 ± 1,6	9,7 ± 1,6	10,6	2	93,3 ± 1,1	8,0 ± 1,5	7,32
3	4	69,5 ± 2,9	14,6 ± 2,7	22,5	2	75,2 ± 2,9	7,4 ± 1,5	16,1	2	86,9 ± 1,9	10,3 ± 2,1	11,7	0	92,2 ± 1,2	7,1 ± 1,7	7,46
4	3	60,3 ± 3,8	11,0 ± 1,9	25,3	6	68,6 ± 3,2	6,3 ± 1,5	18,9	4	85,7 ± 1,7	11,5 ± 1,9	12,9	3	91,8 ± 1,4	7,8 ± 1,4	8
5	1	60,7 ± 3,6	12,9 ± 2,0	26,1	1	69,5 ± 3,3	7,9 ± 1,4	19,2	7	80,1 ± 1,9	8,3 ± 1,7	14,1	1	91,4 ± 1,4	7,7 ± 1,6	8,17
6	8	57,1 ± 3,3	9,3 ± 2,3	26,1	9	64,5 ± 3,3	5,9 ± 1,5	20,7	5	77,0 ± 2,2	5,7 ± 1,5	14,4	8	83,9 ± 1,6	5,0 ± 1,5	10,5
7	9	54,1 ± 3,3	8,9 ± 2,0	27,4	3	64,8 ± 3,5	7,1 ± 1,6	21,2	1	82,6 ± 2,2	11,6 ± 1,7	14,5	6	83,9 ± 1,7	5,8 ± 1,6	10,9
8	10	49,2 ± 3,8	8,2 ± 2,0	29,5	10	64,5 ± 3,3	8,0 ± 1,9	21,8	9	75,9 ± 2,5	7,0 ± 1,6	15,6	7	82,5 ± 1,9	6,1 ± 1,5	11,8
9	6	52,7 ± 2,9	12,1 ± 2,3	29,7	8	64,5 ± 3,2	8,2 ± 1,6	21,8	8	75,4 ± 2,1	8,4 ± 2,0	16,5	10	79,3 ± 2,0	6,1 ± 1,7	13,4
10	7	46,3 ± 3,5	9,2 ± 2,5	31,4	7	50,4 ± 3,1	7,1 ± 2,0	28,4	6	71,7 ± 2,6	10,5 ± 2,3	19,4	5	78,8 ± 2,1	7,4 ± 1,7	14,3
11	5	39,5 ± 3,0	6,1 ± 1,6	33,3	5	41,8 ± 2,8	6,9 ± 1,8	32,5	10	60,2 ± 2,6	19,0 ± 3,3	29,4	9	76,7 ± 2,5	6,2 ± 1,5	14,7

TABLE 5.17 – Appointment strategy ranking under Thursday WB Arrival pattern

Rank	PP 1				PP 2				PP3				PP4			
	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U	APS	SL %	OT min	U
1	0	71,3 ± 3,4	9,4 ± 1,8	19	4	84,9 ± 2,2	11,5 ± 1,9	13,3	0	88,9 ± 1,2	9,1 ± 1,8	10,1	4	95,4 ± 0,7	10,0 ± 1,7	7,33
2	4	74,6 ± 3,0	15,7 ± 2,1	20,5	0	78,3 ± 2,6	7,9 ± 1,6	14,8	3	89,9 ± 1,6	12,0 ± 1,9	11,1	0	93,1 ± 1,1	8,4 ± 1,8	7,65
3	2	71,2 ± 3,1	13,1 ± 2,2	21	2	77,0 ± 2,8	10,5 ± 1,7	16,8	2	88,2 ± 1,6	12,8 ± 2,0	12,3	2	94,9 ± 0,8	10,2 ± 1,6	7,68
4	3	64,1 ± 3,2	12,3 ± 2,0	24,1	1	72,9 ± 2,9	11,2 ± 1,5	19,2	7	81,5 ± 1,7	10,3 ± 1,8	14,4	3	93,6 ± 1,2	9,7 ± 1,7	8,05
5	1	64,8 ± 3,2	13,7 ± 1,7	24,5	6	68,5 ± 3,0	9,0 ± 2,0	20,3	1	85,8 ± 1,5	15,1 ± 2,4	14,6	1	93,9 ± 0,9	10,6 ± 1,5	8,37
6	10	53,9 ± 3,7	9,1 ± 1,7	27,6	10	69,2 ± 3,0	10,0 ± 1,8	20,4	4	86,2 ± 1,6	16,4 ± 2,3	15,1	8	86,0 ± 1,7	8,4 ± 1,7	11,2
7	8	56,9 ± 3,4	12,6 ± 1,9	27,8	3	68,8 ± 3,2	9,8 ± 1,7	20,5	5	78,4 ± 2,1	9,8 ± 1,7	15,7	6	84,6 ± 1,4	8,9 ± 1,8	12,2
8	9	56,6 ± 3,3	13,0 ± 2,4	28,2	8	64,4 ± 3,5	9,1 ± 1,9	22,4	9	75,9 ± 2,2	8,1 ± 1,7	16,1	7	83,8 ± 1,6	8,2 ± 1,6	12,2
9	7	51,7 ± 3,5	9,9 ± 2,5	29,1	9	63,2 ± 3,5	8,5 ± 1,6	22,6	8	76,7 ± 1,9	9,4 ± 1,7	16,3	10	80,9 ± 1,8	7,9 ± 1,7	13,5
10	6	55,3 ± 3,0	14,8 ± 2,5	29,8	7	56,5 ± 3,2	9,1 ± 1,8	26,3	6	74,0 ± 2,2	10,4 ± 1,8	18,2	5	80,4 ± 2,1	7,8 ± 2,0	13,7
11	5	44,2 ± 3,3	8,5 ± 1,7	32,1	5	46,6 ± 3,1	7,5 ± 1,5	30,5	10	64,0 ± 2,4	15,6 ± 2,8	25,8	9	77,4 ± 2,2	9,4 ± 1,7	16

TABLE 5.18 – Appointment strategy ranking under Friday WB Arrival pattern

The MIP strategy is generally among the best strategies. For a total of 16 comparisons performed, in 9 of them MIP solutions were ranked in the first place and 4 in the second place. In 4 of them the difference with the best appointment strategy does not exceed 5% and only in two cases the difference with the first place exceeds 10%. It shows that the quality of the solutions obtained through the proposed mathematical model is good.

5.4 Conclusions

This chapter present different optimization models based on mathematical programming approaches for fixed-site capacity planning and blood donors' appointment scheduling in order to improve different performance measures as the service level given to the donors, the system overtime and the total waiting time of donors.

The optimization of queue dynamics of the blood collection system have been addressed and modeled from two perspectives : (i) Nonlinear programming based

on steady-state performances of queuing networks, and (ii) simulation-optimization based on mathematical programming representation of discrete-event dynamics.

These solution approaches have been successfully implemented to get the optimal appointments of plasma and platelet's donors. Each method has some advantages and disadvantages. The non-linear perspective allows modeling the entire system, but the evaluation and formulation of specific objectives is difficult, additionally the queuing network approach approximate the transient performances needed in the problem formulation with steady-state performance. For this reason in some cases this approach turns out to be insufficient due to poor performance or infeasibility of the solution.

The approach simulation-optimization based on mathematical programming representation of discrete event systems allows integrating more specific and complex objectives and constraints with an adequate solution time required to solve the problem. Beside this method, in this case, were focused on the bottleneck of the system, this model is a good approximation to the transient state of the system.

In general the combination of a queuing-based approximation and mathematical programming approaches is useful in order to schedule appointments of plasma and platelets donors in a blood collection system.

Appointment scheduling of plasma donors																						Appointment scheduling of platelets donors									
PP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	8:00	8:20	8:40	9:00	9:20	10:40	11:00	11:10	11:20	11:30	11:40	12:10	12:30	12:40	12:50	13:00	13:20	13:40	13:50	14:20	14:30	14:40	9:30	10:00	10:20	10:30	11:50	12:20	13:10	13:30	14:10
2	8:20	8:40	9:20	10:10	10:30	10:50	11:00	11:10	11:40	12:20	12:30	13:00	13:10	13:20	13:30	13:40	13:50	14:00	14:10	14:20	14:30	14:40	9:10	10:00	11:20	11:30	11:50	12:00	12:10	12:40	12:50
3	8:20	8:30	8:40	9:00	9:50	10:00	10:10	10:20	10:30	10:40	10:50	11:00	11:10	11:20	11:30	11:40	11:50	12:00	12:10	13:00	13:40	13:50	8:00	8:50	9:10	9:20	9:30	9:40	12:20	12:40	13:20
4	8:00	8:20	8:40	10:10	10:20	10:30	10:40	11:00	11:10	11:20	11:30	11:40	11:50	12:00	12:10	13:30	13:40	13:50	14:10	14:20	14:30	14:40	10:00	12:20	12:30	12:40	12:50	13:00	13:10	13:20	14:00

TABLE 5.19 – Appointment scheduling Monday arrival pattern

Appointment scheduling of plasma donors																						Appointment scheduling of platelets donors									
PP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	8:00	8:10	8:20	8:30	8:40	9:00	9:10	10:00	10:30	10:40	11:20	11:30	11:40	12:00	12:10	13:00	13:10	13:20	13:40	13:50	14:30	14:40	8:50	9:30	9:40	10:10	11:00	11:50	12:40	13:30	14:00
2	8:00	8:20	8:40	8:50	9:40	10:10	10:30	11:50	12:00	12:20	12:30	12:50	13:00	13:10	13:30	13:40	13:50	14:00	14:10	14:20	14:30	14:40	9:00	9:20	10:50	11:20	11:30	11:40	12:10	12:40	13:20
3	8:00	8:20	8:30	8:40	8:50	9:00	9:10	9:20	9:50	10:00	10:20	10:30	10:50	11:10	11:30	11:50	12:00	13:00	13:20	13:30	13:50	14:30	8:10	9:30	9:40	10:10	10:40	11:00	11:20	11:40	13:40
4	8:00	8:10	8:20	8:40	8:50	9:10	9:20	9:40	9:50	10:20	10:30	10:40	11:00	11:10	11:30	11:50	12:00	12:40	13:40	13:50	14:20	14:40	9:00	10:10	11:20	11:40	13:00	13:10	13:20	13:30	14:00

TABLE 5.20 – Appointment scheduling Tuesday arrival pattern

PP	Appointment scheduling of plasma donors																						Appointment scheduling of platelets donors								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	8:00	8:20	9:00	9:10	9:40	10:10	10:50	11:00	11:10	11:30	11:40	11:50	12:10	12:40	12:50	13:00	13:10	13:20	13:30	14:10	14:30	14:40	10:00	10:20	10:40	11:20	12:00	12:20	13:20	13:40	13:50
2	8:00	8:20	9:00	9:40	10:00	10:10	10:30	11:00	11:10	11:30	12:40	12:50	13:00	13:10	13:20	13:30	13:40	13:50	14:10	14:20	14:30	14:40	10:40	11:20	11:40	11:50	12:00	12:10	12:20	12:30	14:00
3	8:00	8:20	8:40	8:50	9:00	9:10	9:20	9:30	10:00	10:10	10:30	10:40	10:50	11:00	11:10	11:20	11:30	11:40	11:50	12:00	12:40	13:00	8:10	8:30	9:30	9:40	10:20	12:20	13:10	13:40	14:00
4	8:50	9:10	9:20	10:10	10:20	11:10	11:20	11:30	11:40	11:50	12:10	12:40	12:50	13:00	13:10	13:20	13:30	13:40	13:50	14:10	14:30	14:40	8:20	9:40	10:00	10:40	11:00	12:00	12:20	12:30	14:00

TABLE 5.21 – Appointment scheduling Thursday arrival pattern

PP	Appointment scheduling of plasma donors																						Appointment scheduling of platelets donors								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	8:00	8:20	8:40	9:20	10:20	11:00	11:10	11:20	11:30	11:40	11:50	12:00	12:20	12:40	13:00	13:10	13:20	13:30	13:40	14:00	14:10	14:30	9:00	9:40	10:00	10:40	10:50	12:10	12:30	12:50	13:50
2	8:00	8:20	9:00	9:50	10:50	11:10	11:30	12:10	12:20	12:30	12:50	13:00	13:10	13:20	13:30	13:40	13:50	14:00	14:10	14:20	14:30	14:40	8:40	9:40	10:20	11:00	11:20	11:40	11:50	12:00	12:40
3	8:10	8:20	8:30	8:40	9:00	9:10	9:20	9:30	10:00	10:10	10:20	10:30	10:50	11:00	11:10	11:20	11:30	11:50	12:00	12:20	12:40	13:40	8:00	8:50	9:40	9:50	10:40	11:40	13:00	13:20	13:50
4	8:20	9:00	9:20	9:40	10:00	10:20	11:00	11:10	11:20	11:30	11:50	12:00	12:10	12:20	12:30	12:50	13:10	13:20	13:40	13:50	14:00	14:40	8:00	8:50	9:50	10:40	11:40	12:40	13:00	13:30	14:10

TABLE 5.22 – Appointment scheduling Friday arrival pattern

Planning of bloodmobile collection systems

Sommaire

6.1	Background	126
6.2	Problem setting	126
6.3	Tactical planning of bloodmobile collection systems	129
6.3.1	Planning mobile collections with fixed collection frequencies	129
6.3.2	Planning mobile collections with variable collection frequencies	134
6.3.3	Experimentation and Results	137
6.4	Operational planning of bloodmobile collection systems	140
6.4.1	Problem formulation	140
6.4.2	Experimental setting	146
6.4.3	Results	147
6.5	Conclusions	149

This chapter addresses the problem of tactical and operational planning of mobile whole blood collection in a region in order to guarantee the regional self-sufficiency over a yearly planning horizon. At tactical level two MILP models (Mixed integer linear programming) are proposed to determine when a mobile collection must be organized at a location taking into account human resource capacity, stock level and regulation constraints. The first model evaluates a collection plan where the number of mobile collections at each location is given. The second model decides on the number of collections at each location. In the latter case we propose a probabilistic approach to compute the expected number of donations at each location according to frequencies of mobile collections. It takes into account demographics, donor generosity and donor availability. At operational level a MILP model is proposed to determine the weekly human resources planning in order to minimize the total working time allocated to the different collections, which implies the minimization of the transportation times. Numerical experiments are then performed to assess the efficiency of the proposed models with field data from the French Blood Service (EFS) in the Auvergne-Loire Region.

6.1 Background

Blood collection systems are a crucial component of the blood supply chain, as it is the sole source of blood products. However, as shown in chapter 2, although the literature on blood supply chains is rich, the literature on blood collection systems is sparse. Most studies of the supply chain of blood products neglect the detailed planning and optimization of blood collection systems. A recent study on supply chain management of blood products [Beliën 2012] shows that inventory management is the main focus in terms of the number of publications while collection planning is in last place. However there are some studies related to this subject. [Crawford 2008] studied the trends and predictors in the week-to-week variation in blood donations collected from 1995 to 2005 among donors from three geographically diverse American Red Cross Blood Services (ARCBS) blood collection regions. [Şahin 2007] presented several MIP models to address the location-allocation aspects for the regionalization of blood services of the Turkish Red Crescent Society with the intention to design a hierarchical organization structure. One of them consists in redistribute the mobile units to each service region in order to balance the service with respect to the regional populations. [Pierskalla 2005] presented a strategic overview of the blood banking supply chain, considering a number of the main contributions to the development of operational procedures for blood bank management. In regionalization, it was shown that economies of scale exist in most of the blood bank management functions. A centralized community blood center is more efficient than a decentralized system. Algorithms have been developed to provide optimal allocation of Hospital Blood Banks (HBBs) and donor sites to community blood centers (CBCs) in the case in which a region has multiple CBCs.

6.2 Problem setting

As is mentioned in chapter 2, in France, blood collection is organized by the "Etablissement Français du Sang" (EFS, French Blood Service), sole and public operator authorized to satisfy the national needs in blood products (Law N. 98-535 1 july 1998). The EFS is made of 17 regional establishments (Figure 6.1). Each regional EFS structure manages the activities of collection, preparation, qualification and distribution of blood products. The main objective of EFS is the national self-sufficiency of blood products with optimal conditions of quality and security. Reaching this objective is sometimes difficult due to the changes in demand patterns of blood products. To deal with such challenge, EFS have implemented a system to exchange blood products between regional EFS structures in a context of National solidarity to ensure the supply of non-self sufficient regions.



FIGURE 6.1 – Regional EFS structures

The main type of interchange between regions is related to red blood cells (RBC). The interchange of RBC to supply non self-sufficient establishments represents a significant part of the activity of EFS.

Each regional EFS is composed of fixed sites which organize the mobile collection in their corresponding territory. The percentage of donations from mobile collection is about 72% in France in 2011 [EFS 2011]. In this context the mobile collections must be carefully planned in order to ensure the RBC self-sufficiency. The collection of blood components in mobile sites is planned yearly based on donations of previous years in order to smooth the difference between the demand of labile blood products and supply of blood components [Danic 2003]. However,

the construction of such plan is complex due the large number of elements, variables and constraints. For this reason we have addressed this problem in two phases : (i) Tactical level and (ii) Operational level.

At the tactical level the planning must take into account constraints related to the limited lifespan of blood products, preparation and biological qualification capacity, resources capacity, stock management and the needs of health care services and other regional EFSs. At the operational level the planning addresses the assignment of human resources to the different collections taking into account constraints related with transportation and organizational times and collective agreements about working times.

In this work, we take the region Auvergne-Loire as an example. Figure 6.2 presents the organization of this region, with 7 fixed sites where all blood components are prepared, qualified and distributed at the main site located in Saint-Etienne. The region has about 650 potential mobile collection sites. Note that not all fixed sites organize mobile collections.



FIGURE 6.2 – EFS Region Auvergne-Loire

6.3 Tactical planning of bloodmobile collection systems

The main objective of this section is to develop models to plan at the tactical level the mobile collections in a territory in order to guarantee the regional self sufficiency of RBC (Red Blood Cells) under the regulatory constraints.

To do so, we propose two MILP models to optimize the blood mobile collections. The first model computes a tactical plan for blood collection with fixed frequencies at mobile sites, while the second model considers variable frequencies of blood collection at each mobile site.

6.3.1 Planning mobile collections with fixed collection frequencies

The following assumptions are made to build the model :

1. The planning horizon is one year and the time period is one week.
2. The number of mobile collections at each site over the planning horizon is fixed.
3. The expected number of donations of each collection at a site is calculated based on the average number of the donations at each site in the previous planning horizons.
4. The demand of RBC over the planning horizon is assumed known from historical records.
5. The RBC production capacity is given as well as the amount of human resources (physicians) required by the mobile collection and available at each fixed site.

Based on these assumptions the planning model can be formulated by the following elements :

Sets

s	Fixed sites in the regional structure	$s \in S = \{1, 2, \dots, S\}$
i	Mobile collection sites	$i \in N = \{1, 2, \dots, N\}$
w	Week in the horizon planning	$w \in H = \{1, 2, \dots, H\}$

Subsets

$J_i \subset H$	Weeks in the planning horizon in which the collection in the mobile site i is possible
$N_s \subset H$	Mobile sites supported by fixed site s , i.e. using human resources of fixed site s .

where $N_s \cap N_{s'} = \emptyset$ and $N_1 \cup N_2 \dots \cup N_S = N$
(Each mobile site is supported by one fixed site)

Parameters

D_w	Regional demand of RBC in the week w
Q_{sw}	Human resources capacity of fixed site s in week w for performing collections in fixed and mobile sites
G_{sw}	Human resources requirements of collection in fixed site s in week w
P_{sw}	Expected number of donations of fixed site s in week w
F_i	Expected number of donations of mobile site i
m_i	number of collections to organize over the planning horizon at each mobile site i
b_i	Human resources requirements of collection in mobile site i
A	Weekly RBC production capacity
v	RBC lifetime, $v = 6$
K	Minimum delay between two consecutive collections at the same mobile site which ensures that no one gives blood twice within 8 weeks [Courbil 2007]
UB	Upper bound RBC stock level
SS	RBC safety stock

Variables

The mobile collection planning is represented by the following variable :

$$x_{iw} = \begin{cases} 1 & \text{If a collection is organized at mobile site } i \text{ in week } w \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Auxiliary variables

I_w : Stock level of RBC at the beginning of week w

u_w : Total number of donations in week w

u_w^+ : Number of RBC imported from other regional EFSs in each week

u_w^- : Number of RBC offered to other regions in each week

Objective

The objective is to guarantee the regional self-sufficiency of RBC, i.e. to minimize the total quantity of RBC supplies by external regions over the planning horizon.

$$\text{Min} \sum_{w \in H} u_w^+$$

Constraints

1. Number of donations in mobile and fixed collections do not exceed the regional production capacity.

$$u_w \leq A \quad \forall w \in H$$

2. Resource requirements for mobile collection and collection at fixed site do not exceed the resource capacity of each fixed site.

$$\sum_{i \in N_s} b_i x_{iw} + G_{sw} \leq Q_{sw} \quad \forall w \in H, \forall s \in S$$

3. Planning mobile collections in admissible weeks.

$$x_{iw} = 0 \quad \forall i \in N, \forall w \notin J_i$$

4. Minimal interval of K weeks between two consecutive mobile collections at the same site.

$$\sum_{s=w}^{w+K} x_{is} \leq 1 \quad \forall i \in N, \forall w \leq \bar{H} - K$$

5. Number of collections to be organized at each site in the horizon planning.

$$\sum_{w \in J_i} x_{iw} = m_i$$

6. Flow balance equation

$$I_{w+1} = I_w + u_w + u_w^+ - u_w^- - D_w \quad \forall w \in H$$

7. Forbidding the distribution of perished RBC

$$I_w \leq \sum_{p=w}^{w+v-1} (D_p + u_p^-) \quad \forall w \in H$$

8. Suitable RBC stock level.

$$SS \leq I_w \leq UB \quad \forall w \in H$$

9. Total donations in the region

$$u_w = \sum_{i \in N} (1 - R_i) F_i x_{iw} + \sum_{s \in S} P_{sw} \quad \forall w \in H$$

10. Ensures the minimal safety stock constraint.

$$u_w^+ \geq D_w - I_w - u_w + SS \quad \forall w \in H$$

11. Variable type

$$x_{iw} \in \{0, 1\}, u_w^+ \geq 0, u_w^- \geq 0 \quad \forall i \in N, \forall w \in H$$

As a result, the planning model for mobile collections with fixed collection frequencies, termed **model (A)**, can be summarized as follows :

$$\text{Min} \sum_{w \in H} u_w^+ \quad (6.1)$$

s.t.

$$u_w \leq A \quad \forall w \in H \quad (6.2)$$

$$\sum_{i \in N_s} b_i x_{iw} + G_{sw} \leq Q_{sw} \quad \forall w \in H, \forall s \in S \quad (6.3)$$

$$x_{iw} = 0 \quad \forall i \in N, \forall w \notin J_i \quad (6.4)$$

$$\sum_{s=w}^{w+K} x_{is} \leq 1 \quad \forall i \in N, \forall w \leq \bar{H} - K \quad (6.5)$$

$$\sum_{w \in J_i} x_{iw} = m_i \quad \forall i \in N \quad (6.6)$$

$$I_{w+1} = I_w + u_w + u_w^+ - u_w^- - D_w \quad \forall w \in H \quad (6.7)$$

$$I_w \leq \sum_{p=w}^{w+v-1} (D_p + u_p^-) \quad \forall w \in H \quad (6.8)$$

$$SS \leq I_w \leq UB \quad \forall w \in H \quad (6.9)$$

$$u_w = \sum_{i \in N} (1 - R_i) F_i x_{iw} + \sum_{s \in S} P_{sw} \quad \forall w \in H \quad (6.10)$$

$$u_w^+ \geq D_w - I_w - u_w + SS \quad \forall w \in H \quad (6.11)$$

$$x_{iw} \in \{0, 1\}, u_w^+ \geq 0, u_w^- \geq 0 \quad \forall i \in N, \forall w \in H \quad (6.12)$$

6.3.2 Planning mobile collections with variable collection frequencies

This model follows the same assumptions given in the previous section, except assumptions (1) and (2). The following assumptions are also considered in the new model :

6. The number m_i of collections at each mobile site i is a decision variable.

7. The expected number of donors for each collection site is calculated based in a probabilistic function that takes into account (i) the **demographics** through the number of potential donors, (ii) **donor generosity** through the number of donations a donor is willing to give, and (iii) **donor availability** through the probability that a donor is available when a mobile collection is organized. This parameter is explained below :

Let

F_{im} : The average number of donors present for each collection at mobile site i if m collections are organized at site i over the horizon planning.

P_i : Number of potential donors at mobile site i

q_i Probability that a potential donor shows up at a mobile collection in site i .

α_{in} Percentage of donors willing to donate n times during the planning horizon.

Note : n is limited to 5 due to regulations about the maximum number of donations a donor can perform in one year [Courbil 2007]. Although this maximum number is lower for women, for the sake of simplicity, we do not distinguish male and female donations.

Based on these parameters, we determine the mean number r_{in} of donations of a donor of site i willing to donate n times.

$$r_{i1} = \sum_{m_1=1}^m (1 - q_i)^{m_1-1} q_i \quad (6.13)$$

$$r_{i2} = r_{i1} + \sum_{m_1=1}^{m-1} \left[(1 - q_i)^{m_1-1} q_i \left[\sum_{m_2=m_1+1}^m (1 - q_i)^{m_2-m_1-1} q_i \right] \right]$$

$$r_{in} = r_{in-1} + \sum_{m_1=1}^{m-n+1} \sum_{m_2=m_1+1}^{m-n+2} \dots \sum_{m_n=m_{n-1}+1}^m (1 - q_i)^{m-n} q_i^n \quad (6.14)$$

From the above,

$$F_{im} = \frac{P_i}{m} \sum_{n=1}^m r_{in} \alpha_{in} \quad (6.15)$$

Figure 6.3 is an example of the average number of donations at each collection of a given mobile site.

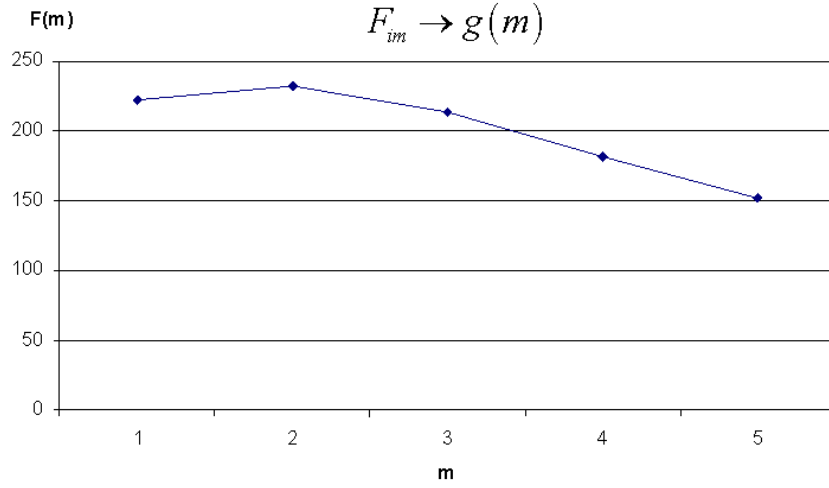


FIGURE 6.3 – Expected number of donations.

With variable mobile collection frequencies, the following additional **decision variables** are needed :

$$y_{im} = \begin{cases} 1 & \text{If } m \text{ mobile collections are organized at site } i \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

S_{iw} : Non negative real variable equal to the amount of donations

collected at mobile site i in week w .

Together with the parameters F_{im} , the planning model for mobile collections with variable collection frequencies, termed **model (B)**, can be summarized as follows :

$$\text{Min} \sum_{w \in H} u_w^+ \quad (6.16)$$

s.t.

$$S_{iw} \leq (1 - R_i) \sum_{m \in M} F_{im} y_{im} \quad \forall i \in N, \forall w \in H \quad (6.17)$$

$$S_{iw} \leq (1 - R_i) \left(\max_{m \in M} F_{im} \right) x_{iw} \quad \forall i \in N, \forall w \in H \quad (6.18)$$

$$u_w \leq A \quad \forall w \in H \quad (6.19)$$

$$\sum_{i \in N_s} b_i x_{iw} + G_{sw} \leq Q_{sw} \quad \forall w \in H, \forall s \in S \quad (6.20)$$

$$x_{iw} = 0 \quad \forall i \in N, \forall w \notin J_i \quad (6.21)$$

$$\sum_{s=w}^{w+K} x_{is} \leq 1 \quad \forall i \in N, \forall w \leq \bar{H} - K \quad (6.22)$$

$$\sum_{w \in J_i} x_{iw} = \sum_{m \in M} m y_{im} \quad \forall i \in N \quad (6.23)$$

$$\sum_{m \in M} y_{im} = 1 \quad \forall i \in N \quad (6.24)$$

$$I_{w+1} = I_w + u_w + u_w^+ - u_w^- - D_w \quad \forall w \in H \quad (6.25)$$

$$I_w \leq \sum_{p=w}^{w+v-1} (D_p + u_p^-) \quad \forall w \in H \quad (6.26)$$

$$SS \leq I_w \leq UB \quad \forall w \in H \quad (6.27)$$

$$u_w = \sum_{i \in N} S_{iw} + \sum_{s \in S} P_{sw} \quad \forall w \in H \quad (6.28)$$

$$u_w^+ \geq D_w - I_w - u_w + SS \quad \forall w \in H \quad (6.29)$$

$$x_{iw}, y_{im} \in \{0, 1\}, u_w^+, u_w^-, S_{iw} \geq 0 \quad \forall i \in N, \forall w \in H, \forall m \in M \quad (6.30)$$

The objective in this model is the same as in model A. Constraints 6.17 and 6.18 ensure to allocate the value of the parameter F_{im} in the right period of time. Constraints 6.19 - 6.22 correspond to constraints 6.2 - 6.5 in model A respectively. Constraint 6.23 determines the equivalence between variables. Constraint 6.24 ensures exactly one choice of m . Constraints 6.25 - 6.30 correspond to constraints 6.7 - 6.12 in model A respectively.

In the above formulation, the human resource capacity requirement b_i is assumed to be independent of the collection frequency m_i and the expected number of donors F_{im} . This is a reasonable assumption as the total time needed for a mobile collection includes large setup time needed for transportation and equipment installation. EFSs estimate the workload of a mobile collection in number of physicians needed and number of half-days needed. Some physicians perform two half-day collections in a day while others perform a single one-day collection. The change of collection frequencies over the planning horizon is unlikely to change a half-day collection to a one-day collection and to change the number of physicians needed. As a result, the human resource capacity requirement b_i is assumed constant.

For these reasons, time needed for a mobile collection is represented in this study in standard time units of half days and is equal to a half-day for small collections and 2 half-days for large collections. Combining this time with the number of physicians gives the resource requirement b_i . For example, $b_i = 1$ for a small collection of a half-day needing one physician, and $b_i = 6$ for a large collection of one day needing 3 physicians.

6.3.3 Experimentation and Results

Data for this study were obtained from the EFS information systems taking into account the protocols about confidentiality of donor's information. 1384 whole blood mobile collections in 642 sites over one year were studied. This analysis allowed identification of the parameters for models A and B and for the probabilistic function F_{im} . Both models were tested for the "Auvergne-Loire" region with 4 fixed sites that served a total of 642 potential sites to organize mobile collections over a planning horizon of 52 weeks. Mobile collections in schools and universities are not possible in weeks 8-9 ; 16-17 ; 27-35 ; 44-45 ; and 51-52 . For enterprises, mobile collections are not possible in weeks 31-35 ; 51-52.

The mathematical models are solved using the software IBM ILOG CPLEX. The computational times to get a solution for model A and B were 11.8 and 18960 seconds respectively in a cluster with 8 parallel processors Intel Xeon 2.27 GHz and 3.23 GB of RAM memory. The main results are presented below.

Figure 6.4 shows the solution given by the two models regarding the total quantity of whole blood to be collected in mobile sites for each time period (red line for Model A, green line for model B).

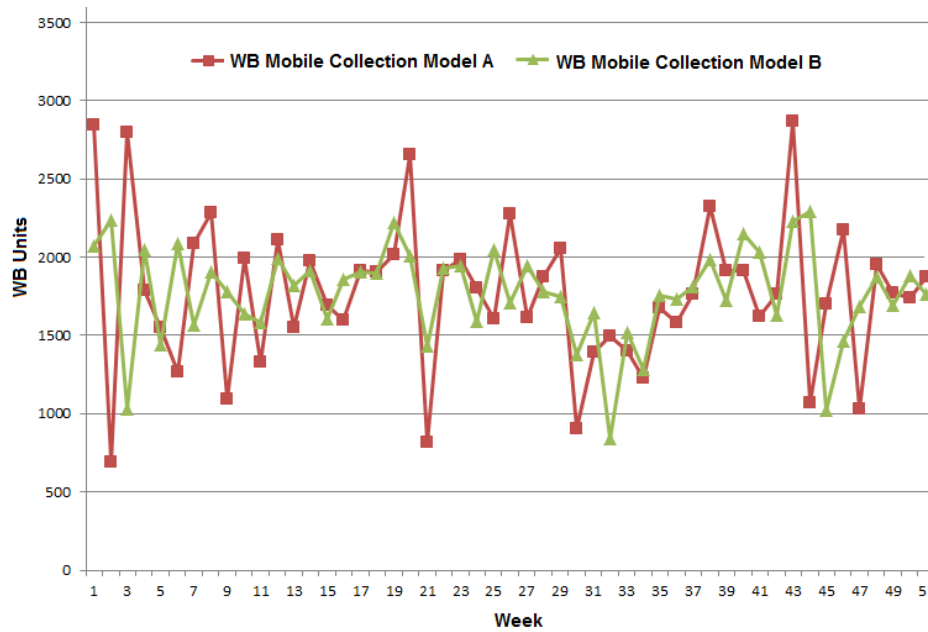


FIGURE 6.4 – WB mobile collections

Figure 6.5 compares the total quantity of whole blood collected (including mobile and fixed sites) over the planning horizon with the demand of RBC (internal and external). The red line corresponds to model A, green line to model B, and blue line for demand (based on historical data).

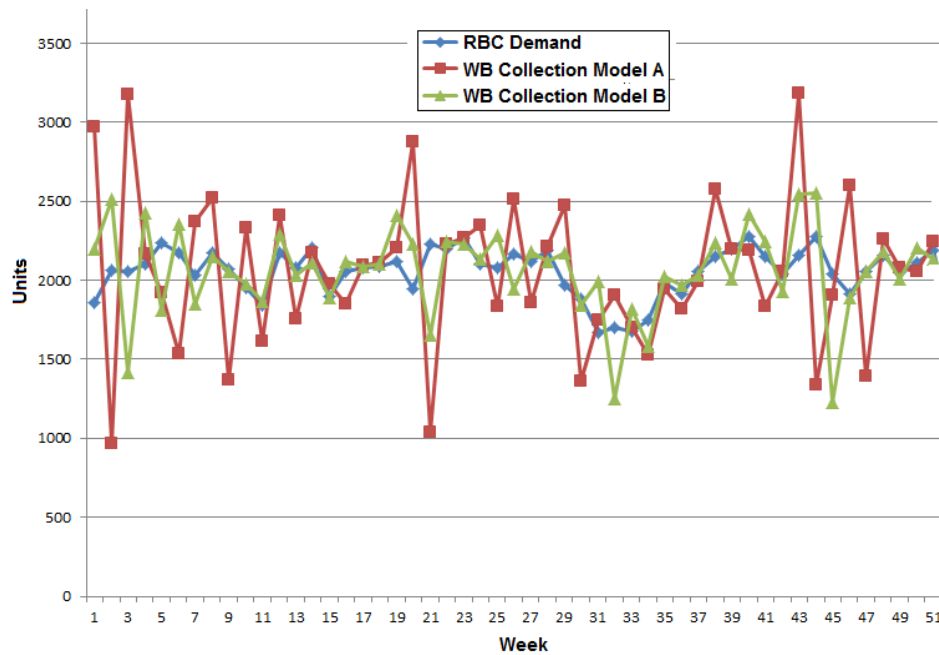


FIGURE 6.5 – WB total collections

Figure 6.6 shows the stock level over the horizon planning given by the two models. The safety stock SS has been fixed at 3100 units of RBC and the upper bound UB at 4214 units. The level stock in period 1 has been fixed equal to the SS.

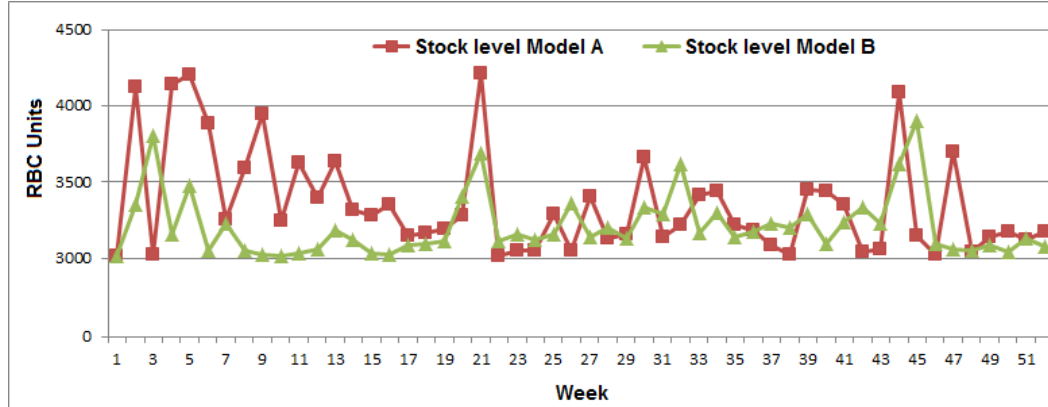


FIGURE 6.6 – RBC Stock level

Both models give an optimal solution of 0 units imported from external regions; it means that the objective of self-sufficiency is reached. However to get this objective function value, the solution given by model A implies the collection in mobile sites of 93763 units of whole blood, whereas only 91385 units are collected in Model B. Model B allows the smoothing of the difference between the demand of labile blood products (in this case, RBC) and the amount of collected blood components. Model B better matches mobile collection and demand, therefore the variability between collection and supply is lower and the stock level is more stable. In model A which takes into account the "experience" related to the organization of mobile collections based in the historical records, the variability between collection and supply and the variability in the level stock is greater in comparison with model B.

Tables C.1 and C.2 in appendix C show the tactical planning of bloodmobile collections for each site fixe resulting from the model B.

6.4 Operational planning of bloodmobile collection systems

The tactical planning models presented in the last section determines the mobile sites that each fixed site in the region must visit in a week in order to guarantee the regional self-sufficiency of whole blood. Taking into account these results, this section addresses the planning of bloodmobile collections planning on the operational level. Such plan is obtained through the implementation of a mixed integer linear program which determines the blood mobile collections that must be organized by a fixed site each day, and their human resource assignment in order to minimize the total working time of human resources. This total time includes transportation times, blood collection setup and blood collections. The operational planning also identifies the mobile collections that can be "combined" e.g. undertaken by the same resources team in the same day in order to reduce transportation times. The model takes into account the constraints from the EFS collective agreement of working times. For this reason the planning of human resources considers also the assignment of human resources to the activities in the fixed site.

6.4.1 Problem formulation

The planification model can be formulated by the following elements :

Sets

t	Day of the week	$t \in T = \{M, T, W, Th, F, S\}$
r	Resource type	$r \in R = \{Sc, Ph, Ns, Dv\}$
k	Human resource available in the week	$k \in K = \{1, 2, 3, \dots, K\}$
i	Blood collections that must be planned	$i \in N = \{1, 2, \dots, N\}$
c	Possible combinations of blood collections	$c \in C = \{1, 2, \dots, C\}$

Subsets

$J_f \subset N$	Blood collection in fixed site (One each day from monday to saturday)	$J_f \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$
$J_m \subset N$	Blood collection in mobile site	$J_m \in \{7, 8, \dots, N\}$
$S_f \subset C$	Possible combinations related with the fixed site	$S_f \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$
$S_m \subset C$	Possible combinations related with mobile sites	$S_m \in \{7, 8, \dots, C\}$

$$J_f \cup J_m = N \text{ and } S_f \cup S_m = C$$

We assumed that there are no combination between fixed sites and mobile collection sites. Therefore $S_f = J_f$

The subset S_m contains all possible combinations of bloodmobile collections that could be organized in the same day by the same resources team and limiting the time of transports. A combination of bloodmobile collections in the same period is possible if :

$$T_{0i} + O_i + T_{ij} + O_j + T_{j0} + \Delta \leq J_{\max} \quad \forall i, j \in J_m \quad (6.31)$$

Where

T_{0i} : duration of transportation from fixed site to the mobile collection i

O_i : duration of blood collection, including setup times and activity times (same for O_j).

T_{ij} : duration of transportation from mobile collection site i to mobile collection site j .

T_{j0} : duration of transportation from mobile collection site j to the fixed site.

Δ : duration of lunch and other organizational times.

$J_{\max}$: Maximum daily working time allowed by the collective agreement of the EFS.

Note that in this model other organizational times as meetings or training of human resources have not been taken into account in the weekly plan.

Other Parameters

S_c : Total time of combination c (setups and collection times), $S_c = O_i + O_j$

R_c : Total time of transport of combination c , $R_c = T_{0i} + T_{ij} + T_{j0}$

g_{ir} : Requirements of resources type r of blood collection i (same for g_{jr}).

b_{cr} : Requirements of resources type r of combination c , $b_{cr} = \max \{g_{ir}; g_{jr}\}$.

$H_{\max}$: Maximum weekly working time allowed by the collective agreement of the EFS.

$H_{\min}$: Minimum weekly working time allowed by the collective agreement of the EFS.

The relation between the blood collection i and the combination c is represented in the model by the binary parameter α_{ic} , where :

$$\alpha_{ic} = \begin{cases} 1 & \text{if the collection } i \text{ belongs to the combination } c \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Variables

The human resources planning is represented by the binary decision variables :

$$x_{rkct} = \begin{cases} 1 & \text{if the } k - th \text{ ressource of type } r \text{ is assigned to the combination } c \text{ the day } t \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Auxiliary Variables

$$q_c = \begin{cases} 1 & \text{If the combination of collections } c \text{ is done} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$y_{ct} = \begin{cases} 1 & \text{If the combination of collections } c \text{ is done the day } t \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Objective

The objective of the operational planning model is to minimize the total working time of human resources, which implicitly implies the minimization of times of transport. The objective function can be formulated as :

$$\text{Min} \sum_r \sum_k \sum_c \sum_t x_{rkct} (R_c + S_c + \Delta)$$

Constraints

1. Constraints related with the collective agreement of the EFS (CC EFS) about the working times :

- (a) Maximum weekly worktime (3.4. CC EFS)

$$\sum_c \sum_t x_{rkct} (R_c + S_c + \Delta) \leq H_{\max} \quad \forall r, \forall k$$

- (b) Minimum weekly worktime (can be relaxed) (3.5. CC EFS)

$$\sum_c \sum_t x_{rkct} (R_c + S_c + \Delta) \geq H_{\min} \quad \forall r, \forall k$$

(c) Maximum daily worktime (3.4. CC EFS)

$$\sum_c x_{rkct} (R_c + S_c + \Delta) \leq J_{\max} \quad \forall r, \forall k, \forall t$$

(d) Maximum number of work in consecutive days (3.4. CC EFS)

$$\sum_t x_{rkct} \leq 5 \quad \forall r, \forall k, \forall c$$

2. Constraint related to resource capacity requirements :

$$\sum_k x_{rkct} = b_{cr} y_{ct} \quad \forall r, \forall c, \forall t$$

3. All collections in the week must be planned in the week and must be visited just once.

$$\sum_c \alpha_{ic} q_c = 1 \quad \forall i$$

4. Special features

(a) At least one mobile collection must be planned each day, except Saturdays.

$$\sum_{c=7} y_{ct} \geq 1 \quad \forall t$$

$$y_{ct} = 0 \quad \forall c \neq 6, \forall t = S$$

(b) Correspondence between the combinations related with the fixed site and day of collection.

$$y_{ct} = 1 \quad \forall c \in S_f, \forall t = c$$

$$y_{ct} = 0 \quad \forall c \in S_f, \forall t \neq c$$

5. Relation between variables :

$$\sum_c \sum_t y_{ct} = \sum_c q_c$$

$$\sum_t y_{ct} = q_c \quad \forall c$$

$$x_{rkct} \leq y_{ct} \quad \forall r, \forall k, \forall c, \forall t$$

As a result, the operational planning model for blood collection systems can be summarized as follows :

$$\text{Min} \sum_r \sum_k \sum_c \sum_t x_{rkct} (R_c + S_c + \Delta) \quad (6.32)$$

s.t.

$$\sum_c \sum_t x_{rkct} (R_c + S_c + \Delta) \leq H_{\max} \quad \forall r, \forall k \quad (6.33)$$

$$\sum_c \sum_t x_{rkct} (R_c + S_c + \Delta) \geq H_{\min} \quad \forall r, \forall k \quad (6.34)$$

$$\sum_c x_{rkct} (R_c + S_c + \Delta) \leq J_{\max} \quad \forall r, \forall k, \forall t \quad (6.35)$$

$$\sum_t x_{rkct} \leq 5 \quad \forall r, \forall k, \forall c \quad (6.36)$$

$$\sum_k x_{rkct} = b_{cr} y_{ct} \quad \forall r, \forall c, \forall t \quad (6.37)$$

$$\sum_c \alpha_{ic} q_c = 1 \quad \forall i \quad (6.38)$$

$$\sum_{c=7} y_{ct} \geq 1 \quad \forall t \quad (6.39)$$

$$y_{ct} = 0 \quad \forall c \neq 6, \forall t = 6 \quad (6.40)$$

$$y_{ct} = 1 \quad \forall c \in S_f, \forall t = c \quad (6.41)$$

$$y_{ct} = 0 \quad \forall c \in S_f, \forall t \neq c \quad (6.42)$$

$$\sum_c \sum_t y_{ct} = \sum_c q_c \quad (6.43)$$

$$\sum_t y_{ct} = q_c \quad \forall c \quad (6.44)$$

$$x_{rkct} \leq y_{ct} \quad \forall r, \forall k, \forall c, \forall t \quad (6.45)$$

$$x_{rkct}, q_c, y_{ct} \in \{0, 1\} \quad \forall r, \forall k, \forall c, \forall t \quad (6.46)$$

6.4.2 Experimental setting

The tactical planning model (6.16 -6.30) from section 6.3 has given as result the following bloodmobile collections to be visited in a week by the fixed site Clermont Ferrand (See table 6.1), according to the notation described in subsection 6.4.1 the mobile collections belong to the subset J_m , therefore are indexed as $i = \{7, 8, 9, \dots, N\}$:

j	Mobile site
7	AUBIERE
8	AULNAT
9	BILLOM
10	CHAURIAT
11	CLERMONT DIDEROT
12	LE MONT DORE
13	LEGTA BONNEFONT
14	LYCEE MONTDORY
15	MICHELIN CARMES
16	RIOM
17	SECURITE SOCIALE CLERMONT

TABLE 6.1 – Mobile collections

The table 6.2 shows the matrix of transportation times (minutes) between collection i and collection j (T_{ij}) and with the fixed site T_{0i} .

T_{ij}	0	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
0	0	6	13	34	27	13	49	51	32	8	23	7
7	6	0	15	32	29	15	48	49	34	11	25	10
8	13	15	0	28	22	10	57	51	31	13	19	16
9	34	32	28	0	12	32	73	56	32	32	41	37
10	27	29	22	12	0	26	72	61	35	26	35	29
11	13	15	10	32	26	0	55	51	26	9	14	12
12	49	48	57	73	72	55	0	87	73	49	63	50
13	51	49	51	56	61	51	87	0	70	54	59	52
14	32	34	31	32	35	26	73	70	0	32	36	30
15	8	11	13	32	26	9	49	54	32	0	19	9
16	23	25	19	41	35	14	63	59	36	19	0	23
17	7	10	16	37	29	12	50	52	30	9	23	0

TABLE 6.2 – Transportation times

The table 6.3 shows the durations of blood collections (minutes), O_i , which include setups and collection times.

	Jf						Jm										
j	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
O_j	480	480	480	480	480	240	250	210	190	240	190	190	220	220	190	240	300

TABLE 6.3 – Durations of blood collections (min)

Taking into account these data and assuming a value of 60 minutes for parameter Δ , table C.3 in the Appendix C shows the possible combinations of whole blood collections using the equation 6.31, their organizational times S_c , and transportation times R_c .

The parameter α_{ic} and the resource requirements b_{cr} are shown in Tables C.4 and C.5 in the Appendix C.

Taking into account the collective convention of EFS the parameters H_{max} , H_{min} and J_{max} corresponds to 2640, 2100 and 600 minutes respectively.

The following human resources are available : 3 Secretaries, 5 Physicians, 9 Nurses and 2 drivers.

6.4.3 Results

The mathematical model (6.32-6.46) is solved using the software GAMS-General Algebraic Modelling System- [Brooke 1996] using a processors Intel Core 2 Duo 2.20 GHz and 3.87 GB of RAM memory. The optimal value of the total working time of human resources is 44276 minutes for this week. The computation time was 33.01 seconds.

Table 6.4 shows the optimal values of variable q_c which give as result the combination of collections that must be planned in the week.

Combination c	Collections i
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
13	13
22	(7,16)
26	(8,12)
30	(9,10)
40	(11,14)
48	(15,17)

TABLE 6.4 – Combination of blood collections of the week

The distribution of these combinations over the week is given by the optimal values of variable y_{ct} shown in table 6.5.

c	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
1	X					
2		X				
3			X			
4				X		
5					X	
6						X
13	X					
22					X	
26				X		
30		X				
40		X				
48			X			

TABLE 6.5 – Planning of combinations over the week

As result the bloodmobile collections must be visited as in show in the figure 6.7.

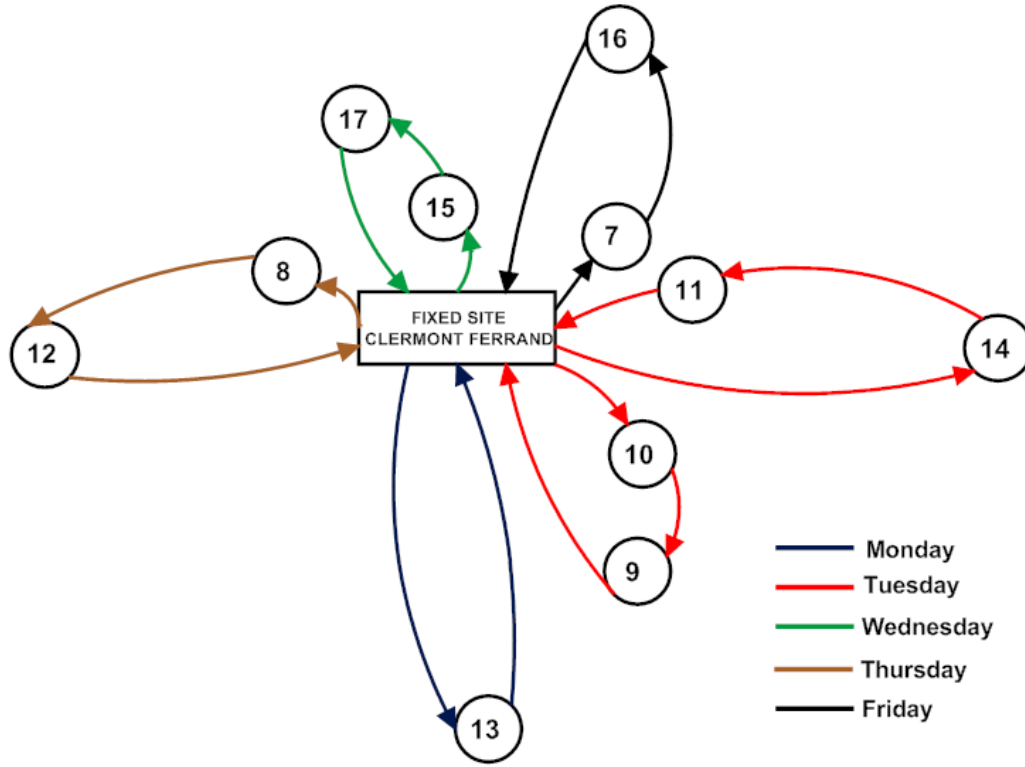


FIGURE 6.7 – Weekly plan of bloodmobile collections

Tables C.6 - C.9 in the Appendix C present the optimal planning of secretaries, nurses, physicians and drivers for this week.

6.5 Conclusions

This chapter proposed different MILP models to plan at tactical and operational levels the whole blood mobile collections.

At the tactical level, two alternative models (A with fixed collection frequencies and B with variable ones) have been proposed to plan over a year the mobile collections in order to guarantee the self-sufficiency of RBC in a region. Model B offers better results by reducing the variability of WB total collection and RBC stock level, this model implies an alternative method to calculate the number of potential donors, including probabilistic elements that characterize and quantify the "fidelity" of donors, its utilization can be eventually more hazardous if the patterns of demand of RBC are not well known. In some cases past experience used in model A is an important element to take into account to organize mobile collections : it allows the smoothing of the number of mobile collections over the horizon planning

by taking into account the needs of RBC distribution and the regional experience in the organization of mobile collections based in the historical records. However its greater variability in comparison with model B involves significant differences in the number of mobile collections to be organized from one period to another.

At the operational level, we have presented a model for the realization of a planning during a week : a new schedule is generated for each period (week), taking into account the results of the tactical models. The optimal weekly plan of blood collections allows the organization of working teams in charge of the collections in mobile and fixed sites, taking into account the constraints of collective agreement of the EFS. This plan improves the balance of the workload of staff and optimizes the allocation of time of human resources necessary to carry out the collections.

Conclusion générale

Synthèse

Les modèles présentés dans cette thèse ont été développés comme des outils d'aide à la décision pour les différentes étapes de la planification des collectes de sang et ses composants. Ces développements ont menés à la résolution de verrous scientifiques forts et ont permis d'explorer différentes approches méthodologiques pour résoudre chaque problème, telles que :

Les caractéristiques du problème de planification de la capacité du personnel médical et l'élaboration de stratégie d'ordonnancement des rendez-vous des donneurs tout en améliorant les indicateurs de performance tels que le niveau de service, le temps d'attente total des donneurs et en minimisant les heures supplémentaires, ainsi que les éléments stochastiques du système ont été traités en utilisant plusieurs méthodes : (i) Optimisation via simulation : l'algorithme COMPASS*-HYPERBOX développé dans ce travail peut être utilisé comme un outil générique pour l'optimisation des systèmes de collecte de sang et se révèle efficace même en considérant des problèmes avec contraintes de précédences où le nombre de variable et l'espace de solution sont très importants. Ainsi l'approche proposée peut être étendue pour résoudre des problèmes combinatoires complexes différents dans des environnements stochastiques avec contraintes de précedence (par exemple ordonnancement d'atelier, gestion de stock, etc.). L'approche proposée donne de bons résultats malgré des temps de résolution longs, notamment à cause de la nature particulière de l'objectif visant à obtenir une solution optimale avec une garantie probabilistique correcte pour un grand espace de solution. (ii) Ainsi une extension directe a consisté à développer des méthodes analytiques, qui ont nécessité des hypothèses simplificatrices. Ce « désavantage » peut être compensé par des durées de résolution plus courtes. Deux modèles mathématiques ont été développés : un modèle non linéaire basés sur un réseau de files d'attentes permettant de modéliser le système de collecte en intégralité ; bien si cette approche est efficace pour résoudre le problème, la formulation des objectifs spécifiques s'avère difficile et il existe la possibilité de ne pas obtenir de solutions faisables du les conditions de stabilité du système. Ainsi, un second modèle d'optimisation est proposé où la modélisation mathématique de systèmes à événements discrets nous permet a travers de la génération des scénarios d'intégrer des objectifs et contraintes spécifiques tout en garantissant un temps de résolution adéquat. Sous

ces hypothèses, le système de collecte de sang a été simplifié sous forme d'un système $M/M/S(t)$; le modèle peut donc servir de base d'analyse de performances de ce problème particulier dans la théorie des files d'attente. La modélisation formelle des flux de donneurs dans les systèmes de collecte en sites fixes et mobiles à l'aide de réseaux de Petri proposée dans le chapitre 3 a servi de base d'analyse pour ces trois approches.

Le problème de planification des collectes mobiles sur un horizon de plusieurs mois afin de garantir l'autosuffisance régionale de CGR en respectant les contraintes de régulation était un problème complexe mais important. En raison de sa complexité, ce problème a été décomposé en deux sous-problèmes : problème tactique et problème opérationnel.

Au niveau tactique, deux modèles permettent de déterminer les sites à visiter dans chaque zone et par semaine. Le premier tient compte de l'expérience régionale dans l'organisation des collectes grâce à l'historique de l'EFS, tandis que le second incorpore des éléments probabilistiques afin de caractériser et de quantifier la « fidélité » des donneurs au travers de potentiel des donneurs, d'intention de don et de disponibilité de donneurs. Le nombre attendu de donneurs est ainsi calculé pour chaque site visité. A partir des résultats des modèles tactiques, le modèle opérationnel optimise la distribution des ressources nécessaire pour prendre en charge les collectes mobiles tout en respectant les contraintes de la convention collective de l'EFS.

Perspectives

Plusieurs perspectives de recherches peuvent être formulées à l'issu de cette thèse :

1. La règle de priorité FIFO est utilisée pour résoudre les conflits de ressources liés à la prise en charge des donneurs sur site fixe. Une allocation dynamique des ressources humaines et matérielle pour ces donneurs pourrait être mise en œuvre, aboutissant à une allocation dynamique des rendez-vous aux donneurs planifiés.
2. Le nombre de dons de plasma et de plaquettes requis par jour est supposé connu dans ce travail. Une coordination des rendez-vous des donneurs avec la fluctuation de demande pourrait être envisagée.
3. Bien que le nombre de donneurs attendus par site mobile a été caractérisé par une fonction de probabilité et que le nombre d'arrivées de donneurs sur site fixe a été modélisé par des lois d'arrivées, le nombre total de donneurs

de sang total sur site fixe chaque jour est supposé connu dans ce travail. La construction des modèles statistiques qui procurent des descriptions plausibles des arrivées des donneurs de sang total aux systèmes de collecte au site fixe est une problématique importante. L'annexe D présente une analyse préliminaire basée sur des séries temporelles, utilisant la méthodologie de la figure D.1.

4. La demande hebdomadaire régionale de CGR pour la planification des collectes mobiles est basée sur les historiques de l'EFS. Comme cela a été dit en 3, la construction de modèles statistiques pour décrire ce variable pourraient être également envisagée.
5. Finalement l'intégration des modèles de planification de collectes aux modèles de planification dans les autres maillons de la chaîne transfusionnelle (production, distribution, stock, etc.) est une problématique importante.

Introduction to the Petri net theory

A Petri net is a bipartite graph represented by a four-tuple (P, T, F, M_0) , where P and T are finite sets of nodes called respectively *places* and *transitions*; $F \subseteq (P \times T) \cup (T \times P)$ is a set of directed arcs connecting places to transitions and transitions to places but never nodes of the same type; and $M_0 : P \rightarrow \mathbb{N}$, where $\mathbb{N}$ is the set of non negative integers, is an integer vector termed *initial marking* that associates to each place an integer number of so-called *tokens*. Tokens are usually used to represent resources and status of moving entities.

Example : Figure A.1 is a Petri net with five places $\{p1, p2, p3, p4, p5\}$ and four transitions $\{t1, t2, t3, t4\}$. The initial marking $M_0 = [0, 0, 1, 0, 0]$ assigns 1 token to place **p3**.

The set of input (output) transitions of a place $p \in P$ is denoted by $\bullet p (p \bullet)$. The set of input (output) places of a transition $t \in T$ is denoted by $\bullet t (t \bullet)$.

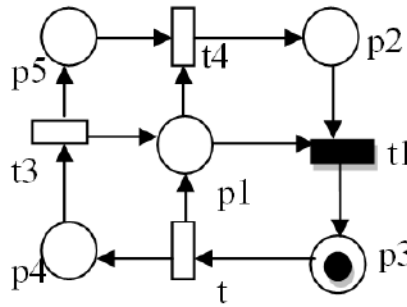


FIGURE A.1 – A Petri net given as a model

A Petri net models the dynamics of a system by using tokens and rules for evolution of tokens through transition firings. A transition t is said *enabled* and can be *fired* under a marking M if and only if $M(p) \geq 1$, for all its input places (i.e. $\forall p \in \bullet t$). Firing a transition t consists in removing one token from each of its input places and adding one token to each of its output places. This leads to a new marking M' which enables other transitions. A marking M' is said *reachable* from

an initial marking M_0 if there exists a sequence of transitions transforming M_0 into M' .

The set of all reachable markings and the set of all possible sequences of transitions together model the dynamic behavior of the underlying system.

In this study, transitions can be either timed or immediate. Timed transitions correspond to activities and are represented by boxes. Immediate transitions are used to represent choices or synchronization and are represented by bars.

Random number generation algorithms

Random numbers

The random variables comprising the random vector ξ in section 5.3.1 are :

1. Whole blood donors, $j \in \{1\}$, arrive according to a non-homogeneous Poisson process (NHPP) with intensity function $\lambda(s)$. This behaviour is represented in the model by the parameter :

a_{tk} : Number of whole blood donors arrived during the period $t - 1$ and taken into account in t in realization (scenario) k .

Each scenario k of arrivals of whole blood donors during period $t - 1$ is built through the implementation of the piecewise thinning algorithm [Ross 1997]. The piecewise thinning algorithm first divide the horizon planning into I intervals $[t_{i-1}, t_i)$, $i = 1, 2, 3, \dots, I$ and choose constants λ_i satisfying :

$$\lambda(s) \leq \lambda_i \quad \text{if } t_{i-1} \leq s \leq t_i \quad i = 1, 2, 3, \dots, I$$

Where $\lambda(s)$ corresponds to the time-varying intensity function. An homogeneous Poisson process is generated in the interval $[t_{i-1}, t_i)$, $i = 1, 2, 3, \dots, I$ with rate λ_i , $i = 1, 2, 3, \dots, I$. The resulting events occurring at time $s, s \in [t_{i-1}, t_i)$ are each accepted independently with probability $\lambda(s)/\lambda_i$. The implementation of this concept is made by the algorithm described below :

Algorithm B.1 [Ross 1997]

Step 1 : Set $s = 0, j = 0, v = 0$
Step 2 : Generate a random number $r_1 \sim U(0, 1)$
Step 3: Set $X = -\frac{\ln r_1}{\lambda_i}$,
Step 4 : If $s + X \geq t_i$, go to Step 9
Step 5 : $s = s + X$
Step 6 : Generate a random number $r_2 \sim U(0, 1)$
Step 7 : If $r_2 < \frac{\lambda(s)}{\lambda_i}$ then $v = v + 1, S(v) = s$
Step 8 : Go to step 2
Step 9 : If $i = I$, stop
Step 10 : $X = \lambda_i(X - t_i + s) / \lambda_{i+1}, s = t_i, i = i + 1$
Step 11 : Go to step 4

The final value v represents the number of event times and $S(v)$ are the occurrence times of the NHPP generated in the observation period $(0, T)$. The occurrence times $S(v)$ are therefore grouped and counted according to periods $t \in \{1, 2, \dots, T\}$ to calculate the a_{tk} parameter.

2. Each scheduled donor $j \in \{2, 3\}$ has a probability of show up p_j . This probability is represented in the model by the parameter :

$$q_{jtk} = \begin{cases} 1 & \text{if donor } j \text{ scheduled for period } t \text{ shows up in scenario } k \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Each scenario k of this binary parameter is generated by a random number generator for the binomial distribution with T number of independent dichotomous trials (Bernoulli trials) each with probability p of success, in this case the success is identified as donor show-up.

3. The service time of physician l , is assumed to be exponentially distributed with mean $1/\mu$ and independent of the type of donors. This behaviour is represented in the linear model by the parameter

n_{ltk} : Number of donors physician l completes in period t in scenario k .

For each scenario k the number of donors completed by the physician in period t is generated by a homogeneous PP with intensity function μ , according to the algorithm described below :

Algorithm B.2 [Ross 1997]

Step 1 : Set $s = 0$, $v = 0$
Step 2 : Generate a random number $r \sim U(0, 1)$
Step 3: Set $s = s - \frac{\ln r}{\mu}$, If $s > T$ Stop
Step 4 : Set $v = v + 1$, $S(v) = s$
Step 5 : Go to step 2

The final value v represents the number of donors completed and $S(v)$ are the occurrence times of the PP generated in the observation period $(0, T)$. The occurrence times $S(v)$ are therefore grouped and counted according to the decompose periods $t \in \{1, 2, \dots, T\}$ to calculate the n_{ttk} parameter.

Input and Output data : Planning of bloodmobile collections

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
AURILLAC	65	100	39	12	172	63	106	10	240	131	347	100	3	200	27	19	12	318	39	65	63	10	86	402	336	67
	131	265	404		446	88	286	67	402	346	381	296	269	578	446	550	106		272	131	588	229	125	460	343	106
	143	427			468	403		431	609	358		575	359		455		141		458	143		598	200	482	358	249
	223	455			588	550			640				586		460		249		640	265			286	586	364	347
	578	598													468		427		642	591			395		575	381
															547					630			438		578	468
CLERMONT FERRAND	6	34		5	18	7	21	13	1	57	44	113	3	36	11	6	8	78	18	1	13	132	7	37	6	47
	25	64		36	78	71	98	47	18	294	129	124	34	46	114	21	95	115	117	18	56	26	34	64	138	55
	46	94		75	138	177	243	127	246	439	215	414	137	333	138	147	121	127	119	25	116	242	19	361	175	59
	57	174		8	411	21	257	25	271	627	225	478	146	416	164	268	123	342	211	87	278	26	124	413	176	85
	12	297		122	443	244	322	254	46		291	552	242	517	276	41	151	356	293	17	288	338	155	47	225	11
	123	48		139	517	268	449	43	49		3	57	245		328	629	21	357	353	111	294	352	254	489	241	112
	151	413		147		412	613	441	451		32	617	315		413		297	41	49	133	35	365	29	592	47	12
	225	461		276		442		485	47		569	625	391		474		444	464	412	139	362	375	36	6	414	146
	294	478		357		447		558	484		583		397		555		461	554	579	199	447	377	46		434	174
	629	65		416		479		576	491		638		419		62		479	596	581	244	457	463	43		583	264
				459		549		628	68				456				485	68	65	283	597	537	573		584	292
						6							537				59		624	291		552	593		64	297
													585							451		576	599		637	35
													594							484		595	634			388
													61							628		617				444
													611													45
																										487
																										594
MOULINS	153	23	422	27	43	128	54	41	417	159	153	181	217	91	316	35	161	4	156	61	43	74	159	29	163	217
	521		543	316	134	156	16	183		332	157	23	275	27	436	467	548	8	323	38	182	128	16	178	551	
				324	178	186	179	214			287		37	631		533	621	24	386	339	568	185	27	423	631	
				534	621	67	18	38			511		314			545		41	429	376		287		543		
						633	248	49					379			633		54	435	615		422				
							393	568					423					134	67	62						
							429						534					193								
SAINT ETIENNE	235	26	13	15	33	162	66	285	142	58	51	11	2	23	16	83	191	162	198	53	5	84	11	38	165	23
	385	5	251	4	15	42	136	424	259	84	14	32	168	31	12	126	226	237	251	72	77	96	14	331	29	4
	387	144	325	96	212	452	152	497	384	197	173	7	255	33	282	21	415	295	259	14	152	195	26	426	253	48
	477	48	618	29	298	486	154	54	418	219	267	81	256	277	326	262	448	345	33	145	22	39	144	44	255	235
	496	51	639	255	44	494	227	512	445	253	354	13	258	329	366	263	483	348	327	166	31	536	19	462	354	349
	528	542	641	319	493	498	327	531	481	31	496	194	312	392	51	394	498	36	424	232	378	542	194	496	367	577
		63		499	56	53	374		513	476	55	195	367	426	529	452	563	363	445	267	477	567	425	641	532	
		623		519	567	66	448		532	58	528	22	385	519	565	492	66	42	453	418	516		513		544	
				564		632	57		544	524		247	398	526	63	518	623	525	481	433	523		515			
				635								536		273	45	546	612	535		527	5	559		539		
												538		313	52	641		562					546			
												582		317	522					582			566			
													371							632						
													437							635						
													465													
													514													
													639													

TABLE C.1 – Tactical planning of bloodmobile collections Model B - 1st. Semester

Week	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
AURILLAC	3	404	458		240	395	272	17	63	336	65	39	19	67	223	402	86	88		296	12	131	395	27	10	438
	19	609	630		642		431	88	286	438	427	229	446	100	460	550	280	240			381	141		172	431	586
		640						269			588	403	458		609	598	575	404			403	143		346	591	
								482			591	578					642	455				265		482		
								547										630				269				
																						272				
CLERMONT FERRAND	2	21	57	13	139	7	127	69	37	49	36	34	25	9	6	1	2	69	79	112	7	36	34	6	44	13
	11	36	78	75	21	117	129	79	56	93	9	44	46	151	13	78	18	75	139	116	18	46	76	21	57	89
	121	151	268	92	276	556	25	17	8	328	246	98	57	216	21	127	6	148	239	225	146	8	213	113	118	21
	164	177	291	41	454		293	115	111	356	26	118	478	23	132	129	73	264	311	228	238	49	234	174	434	211
	461	257	411	571	576		537	13	123	414	342	122		243	221	17	17	292	421	377	26	414	274	188	47	291
	485	49	478	611	587		555	138	238	451	4	252		294	236	21	124	399	585	41	413	459	397	283	473	68
		412	541	629	59		57	225	447	457	49	257		297	276	211	138	432		552	487	461	411	294	478	629
		443	574		68		579	58	47	461	45	35		321	355	222	171	475		619	624	463	616	39	484	
		469	581				585		479	552	595	362		391	372	291	26	558		627	626	571		443	485	
		517	624						491	617		412		411	38	3	268	579						58	599	
		589	636						553			463		439	444	471	34	65							64	
		65							594			628		441	489	569	352	638							636	
		625													443	572		389								
															464	629		48								
															576			442								
															68			6								
MOULINS	8	149	187	61	134	82	41	156	159	74	27	14	214	62	31	334	167	4	185	91	54	233	8	41	159	179
	45	436	534	62	422	161	178	196	16	128	34	23		163	467	428	281	38	25	97	128	266	61	169	435	27
	54	511	545	621	467		429	284	193	153	51	534		184	614		299	568		134	422	323	16	24		393
	153				568			423	435	179				332	621		423				153	534	376	178	324	
	23							495	543	231					631		436				289	429		545		
								561		279							633				417			621		
								622																622		
SAINT ETIENNE	66	16	198	12	437	267	5	51	11	42	152	27	7	31	198	33	38	22	259	232	4	23	16	14	262	38
	83	28	277	158	453	398	84	15	26	52	29	218	142	53	22	224	68	32	261	373	83	77	84	15	486	5
	99	192	481	28	476	492	195		81	15	285	251	144	13	32	282	14	58	453	531	154	99	13	31	496	142
	15	251	483	448	494	56	247		96	219	33	256	173	31	341	337	162	96	483	567	168	15	256	51	499	481
	154	282	535	472	519	52	42		194	262	373	298	368	349	351	374	195	12	488		247	285	258	189	56	527
	295	298	623	518	582	523	526		259	45	426	335	369	383	462	387	253	135	492		394	344	319	384	514	
	387	493	635	531		546	538		497	522	498	384	37	396	481	496	472	194	518		426	42	392	493	525	
	48	57		56					59	542	577	418	382	476	499	52	513	22	618		59	44	418	564		
	486	58		562					529	66		424	385	525	524	57	535	235			515	523	466	641		
	53	512		632					53			445	539	532	536	559	54	255				526	477			
	563	524		639					566				623	565	564		562	295						58		
		618													641			398					56			
																		546					563			
																		557					632			

TABLE C.2 – Tactical planning of bloodmobile collections Model B - 2nd. Semester

Annexe C. Input and Output data : Planning of bloodmobile collections

Combination c	Collectes i	R_c	S_c
1	1	0	480
2	2	0	480
3	3	0	480
4	4	0	480
5	5	0	480
6	6	0	240
7	7	12	250
8	8	26	210
9	9	68	190
10	10	54	240
11	11	26	190
12	12	98	190
13	13	102	220
14	14	64	220
15	15	16	190
16	16	46	240
17	17	14	300
18	(7,8)	34	460
19	(7,9)	72	440
20	(7,11)	34	440
21	(7,15)	25	440
22	(7,16)	40	490
23	(8,9)	75	400
24	(8,10)	62	450
25	(8,11)	36	400
26	(8,12)	119	400
27	(8,14)	76	430
28	(8,15)	34	400
29	(8,16)	55	450
30	(9,10)	73	430
31	(9,11)	79	380
32	(9,12)	156	380
33	(9,14)	98	410
34	(9,15)	74	380
35	(9,16)	98	430
36	(10,11)	66	430
37	(10,15)	61	430
38	(11,12)	117	380
39	(11,13)	115	410
40	(11,14)	71	410
41	(11,15)	30	380
42	(11,16)	50	430
43	(11,17)	32	490
44	(12,15)	106	380
45	(13,15)	113	410
46	(14,15)	72	410
47	(15,16)	50	430
48	(15,17)	24	490

TABLE C.3 – Combinations of whole blood collections

i \ c	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLE C.4 – Parameter α_{ic}

i \ c	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
Sc	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2
Ph	2	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	1	3	4	3	2	2	2	3	4	2	2	2	2	2	3	4	2	2	2	2	3	4	2	3	1	2	1	3	4	3	3	3	3	4	3
Ns	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	6	6	6	3	3	3	6	6	3	3	3	3	3	6	6	3	3	3	3	6	6	3	6	3	3	3	6	6	6	6	6	6	6	
Dv	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2

TABLE C.5 – Resource Requirements

Annexe C. Input and Output data : Planning of bloodmobile collections

Sec	c	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Sc1	1	X					
Sc1	2		X				
Sc1	22					X	
Sc1	48			X			
Sc2	6						X
Sc2	22					X	
Sc2	26				X		
Sc2	30		X				
Sc2	48			X			
Sc3	3			X			
Sc3	4				X		
Sc3	5					X	
Sc3	13	X					
Sc3	40		X				

TABLE C.6 – Secretaries planning

Ph	c	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Ph1	1	X					
Ph1	4				X		
Ph1	22					X	
Ph1	48			X			
Ph2	13	X					
Ph2	22					X	
Ph2	30		X				
Ph2	48			X			
Ph3	1	X					
Ph3	2		X				
Ph3	3			X			
Ph3	4				X		
Ph3	22					X	
Ph4	5					X	
Ph4	26				X		
Ph4	30		X				
Ph4	48			X			
Ph5	6						X
Ph5	13	X					
Ph5	22					X	
Ph5	26				X		
Ph5	40		X				

TABLE C.7 – Physicians planning

Ns	c	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Ns1	3			X			
Ns1	13	X					
Ns1	22					X	
Ns1	26				X		
Ns1	40		X				
Ns2	2		X				
Ns2	3			X			
Ns2	6						X
Ns2	22					X	
Ns2	26				X		
Ns3	1	X					
Ns3	4				X		
Ns3	5					X	
Ns3	40		X				
Ns3	48			X			
Ns4	2		X				
Ns4	4				X		
Ns4	5					X	
Ns4	6						X
Ns4	13	X					
Ns4	48			X			
Ns5	2		X				
Ns5	5					X	
Ns5	26				X		
Ns5	48			X			
Ns6	1	X					
Ns6	3			X			
Ns6	4				X		
Ns6	22					X	
Ns6	40		X				
Ns7	1	X					
Ns7	22					X	
Ns7	30		X				
Ns7	48			X			
Ns8	1	X					
Ns8	6						X
Ns8	22					X	
Ns8	30		X				
Ns8	48			X			
Ns9	13	X					
Ns9	22					X	
Ns9	30		X				
Ns9	48			X			

TABLE C.8 – Nurses planning

Annexe C. Input and Output data : Planning of bloodmobile collections

Dv	c	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Dv1	13	X					
Dv1	22					X	
Dv1	30		X				
Dv1	48			X			
Dv2	22					X	
Dv2	26				X		
Dv2	40		X				
Dv2	48			X			

TABLE C.9 – Drivers planning

Série temporelle arrivées des donneurs de sang total au site fixe

A partir du système d'information STATLOG de l'EFS nous avons construit la série temporelle qui décrit les arrivées des donneurs de sang total à un des site fixe de la région depuis 2005 jusqu'à la fin de l'année 2010 (Voir figure D.2). Nous avons suivi la méthodologie de la figure D.1 pour développer des modèles statistiques qui procurent des descriptions des arrivées des donneurs de sang total dans les systèmes des collectes.

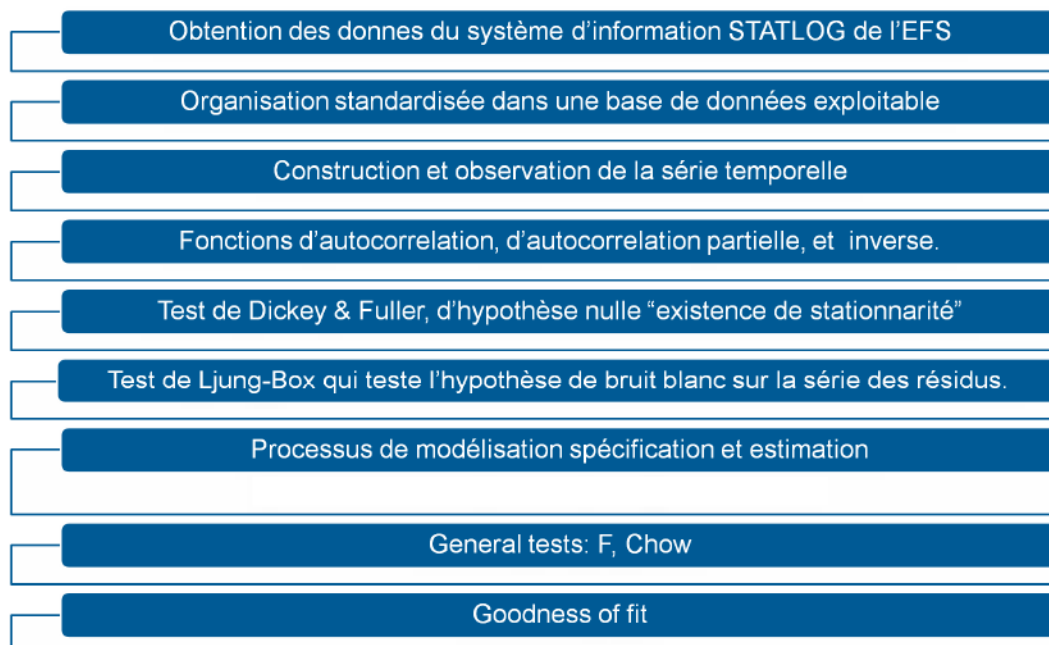


FIGURE D.1 – Méthodologie construction modèles de prévision

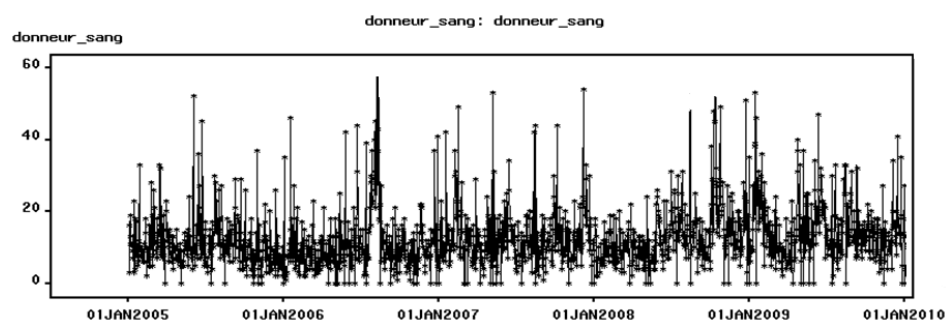


FIGURE D.2 – Arrivées des donneurs de sang total au site fixe étudié

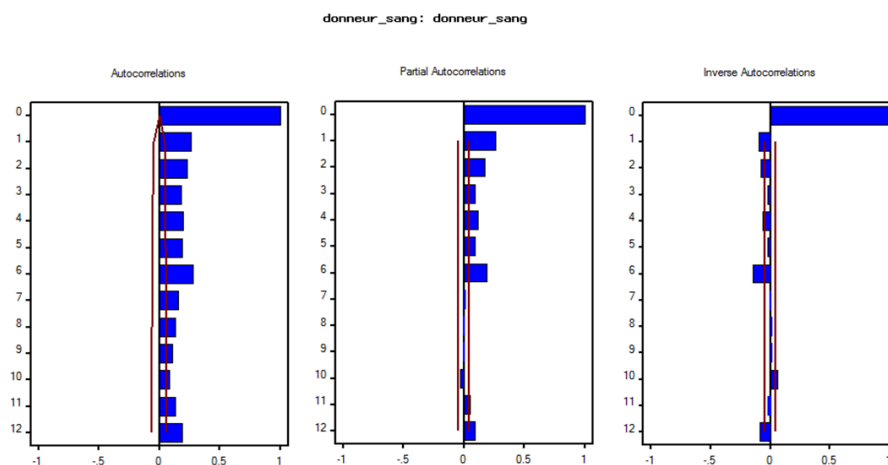


FIGURE D.3 – Fonctions d'autocorrelation

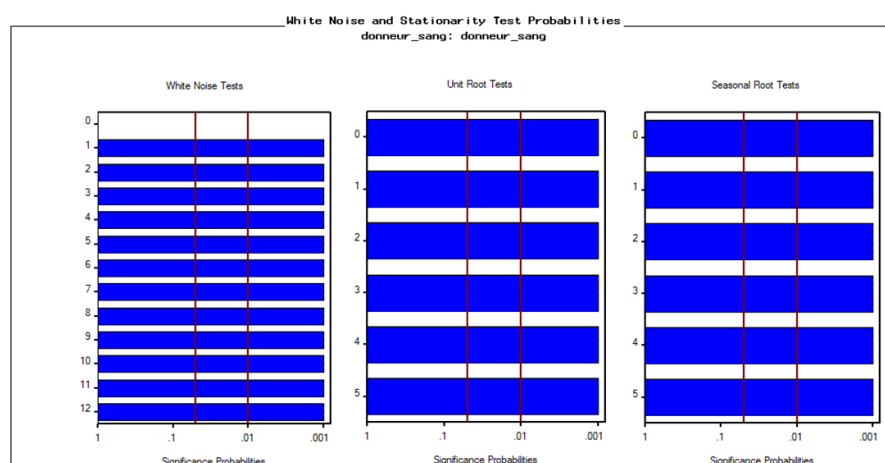


FIGURE D.4 – Tests de Dickey-Fuller et de Ljung-Box

Les résultats du test montrent que les séries analysées présentent d'importantes variations saisonnières (effet de saisonnalité) et la présence d'une tendance dans la série n'est pas toujours observable. Un premier modèle de prévision qui a été construit sous cette méthodologie est décrit brièvement :

Modèle SARIMA

Les modèles SARIMA "Seasonal - Integrated - Autoregressive-moving-average" sont utilisés pour modéliser les données saisonnières (mensuelles, trimestrielles, etc) ou cycliques, les portions de trajectoires obtenues par la translation $Y_n \rightarrow Y_{n+s}$ ont de fortes similarités.

Un processus S.A.R.I.M.A. $(p,d,q)(P,D,Q)_s$ vérifie l'équation D.1 :

$$(1 - B)^d(1 - B^s)^D \phi(B) \Phi(B^s) Y_t = \theta(B) \Theta(B^s) \varepsilon_t \quad (\text{D.1})$$

Où

p ordre du terme autorégressif

q ordre du terme moyenne-mobile

d Différence

P ordre du terme autorégressif saisonnier

Q ordre du terme moyenne-mobile saisonnières

D différence saisonnière

B l'opérateur du retard

L'objectif est de trouver les valeurs des coefficients des polynômes (D.2-D) de manière que l'équation (1) soit vérifiée

Polynôme de la partie autorégressive

$$\phi(B) = 1 - \phi_1 B - \dots - \phi_p B^p \quad (\text{D.2})$$

Polynôme de la partie moyenne-mobile

$$\theta(B) = 1 - \theta_1 B - \dots - \theta_q B^q \quad (\text{D.3})$$

Polynôme de la partie autorégressive saisonnière

$$\Phi(B^s) = 1 - \Phi_1 B^s - \dots - \Phi_P B^{sP} \quad (\text{D.4})$$

Polynôme de la partie moyenne-mobile saisonnière

$$\Theta(B^s) = 1 - \Theta_1 B^s - \dots - \Theta_Q B^{sQ} \quad (D.5)$$

Comme résultat un modèle de prévision des arrivées de donneurs de sang total au site fixe étudié peut être décrit à travers un modèle SARIMA (ligne bleue) avec un facteur de saison hebdomadaire.

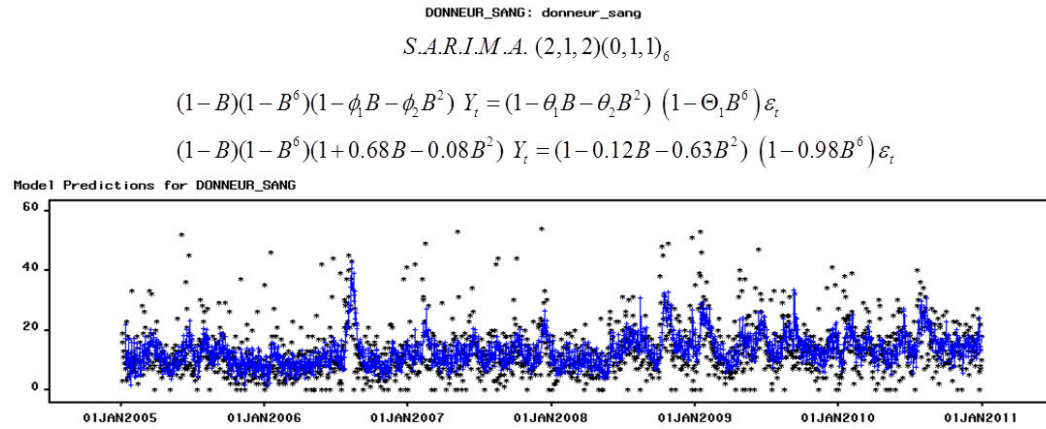


FIGURE D.5 – Modèle de prévision SARIMA des arrivées de donneurs de sang total au site fixe étudié

Liste de publications

Publications dans des revues internationales

Alfonso, E., Xie, X., Augusto, V. and Garraud, O. (2013), Modelling and simulation of blood collection systems : improvement of human resources allocation for better cost-effectiveness and reduction of candidate donor abandonment. Vox Sanguinis, 104 : 225-233. doi : 10.1111 vox.12001

Alfonso, E., Xie, X., Augusto, V. and Garraud, O. (2012) "Modeling and simulation of blood collection systems". Health Care Management Science. ISSN : 13869620. 2012 Mar ;15(1) :63-78.

Conférences et communications internationales

Avec actes

Alfonso, E., Xie, X., Augusto, V. (2012). A queueing network approach for appointment scheduling of blood donors. Paper presented at the IFAC Proceedings Volumes Conference on Information Control Problems in Manufacturing (INCOM 2012). Bucharest, Romania.

Alfonso, E., Xie, X., Augusto, V. (2013). Tactical planning of bloodmobile collection Systems. Proceedings Volumes IEEE International Conference on Automation Science and Engineering (IEEE CASE 2013) Madison-Wisconsin, United States.

Sans actes

Alfonso, E., Xie, X., Augusto, V. (2010). Discrete-event simulation of donor flow in blood components Collection. Conference on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS 2010). Juillet 2010. Genève, Italy

Conférences et communications francophones

Alfonso, E. Modélisation mathématique de la collecte. 14e Congrès de la Société Française d'Hématophérèse. Novembre 2012. Nîmes. France.

Alfonso, E., Xie, X., Augusto, V. and Garraud, O. Modélisation d'allocations optimisées des ressources pour l'accueil de candidats au don de sang. 5 Journée scientifique IFRESIS : Institut Fédératif de Recherche en Sciences et Ingénierie de

la Santé. Novembre 2011. Saint-Etienne. France.

Alfonso, E., Xie, X. Simulation à événements discrets des systèmes de collecte des produits sanguins labiles (PSL). 4 Journée scientifique IFRESIS : Institut Fédératif de Recherche en Sciences et Ingénierie de la Santé. Novembre 2010. Saint-Etienne. France.

Bibliographie

- [Adamides 2000] E. Adamides, F. Carbonell-Uberos, F. M. Delaney, N. Drouet, B. Kubanek, M. Pappalettera, J. Scott et A. Maniatis. *Practices and attitudes towards quality assurance, inspection and accreditation in blood collection establishments in the European Community*. Transfusion Medicine, vol. 10, no. 4, pages 271–281, 2000. (Cité en page 27.)
- [Ahmed 2002] Shabbir Ahmed, Alexander Shapiro et Er Shapiro. *The sample average approximation method for stochastic programs with integer recourse*. Submitted for publication, 2002. (Cité en page 111.)
- [Alfieri 2011] Arianna Alfieri et Andrea Matta. *Simulation-optimization of flow lines : an lp-based bounding approach*. In Proceedings of the Winter Simulation Conference, pages 4262–4273, 2011. (Cité en page 109.)
- [Au-Yeung 2006] S. W. M. Au-Yeung, P. G. Harrison et W. J. Knottenbelt. *A queueing network model of patient flow in an accident and emergency department*. In Proc. 20th Annual European and Simulation Modelling Conference, pages 60–67, 2006. (Cité en page 97.)
- [AuBuchon 2011] J. P. AuBuchon, B. Custer et G. Sher. *A comparison of health care and blood supply system structures*. Vox Sanguinis, vol. 100, no. 1, pages 22–35, 2011. (Cité en page 36.)
- [Beliën 2012] J. Beliën et H. Forcé. *Supply chain management of blood products : A literature review*. European Journal of Operational Research, vol. 217, no. 1, pages 1–16, 2012. (Cité en pages v, 20, 32, 33 et 126.)
- [Bertholey 2009] F. Bertholey, P. Bourniquel, E. Rivery, N. Coudurier et G. Follea. *Méthodes d'amélioration organisationnelle appliquées aux activités des établissements de transfusion sanguine (ETS) : Lean manufacturing, VSM, 5S*. Transfusion clinique et biologique, vol. 16, no. 2, pages 93–100, 2009. (Cité en page 25.)
- [Bertsimas 1999] Dimitris Bertsimas et Jose Nino-Mora. *Optimization of multiclass queueing networks with changeover times via the achievable region approach : Part II, the multi-station case*. Mathematics of Operations Research, vol. 24, no. 2, pages 331–361, 1999. (Cité en page 98.)
- [Birge 1997] John R. Birge et Francois Louveaux. Introduction to stochastic programming. Springer Verlag, 1997. (Cité en page 95.)
- [Blake 2003] J. T. Blake, S. Thompson, S. Smith, D. Anderson, R. Arellana et D. Bernard. *Optimizing the platelet supply chain in Nova Scotia*. In Proceedings of the 29th meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Prague : European Working Group on Operational Research Applied to Health Services, pages 47–66, 2003. (Cité en page 21.)

- [Blake 2007] J. Blake, C. Lipton et S. Sangster. *An OR based tool to optimize donor flow in blood clinics*. Proceedings ORAHS, Saint-Etienne, France, 2007. (Cité en page 14.)
- [Bosnes 2005] V. Bosnes, M. Aldrin et H. E. Heier. *Predicting blood donor arrival*. Transfusion, vol. 45, no. 2, pages 162–170, 2005. (Cité en page 17.)
- [Brennan 1992] J. E. Brennan, B. L. Golden et H. K. Rappoport. *Go with the flow : Improving Red Cross bloodmobiles using simulation analysis*. Interfaces, vol. 22, no. 5, pages 1–13, 1992. (Cité en page 12.)
- [Brooke 1996] Anthony Brooke, David Kendrick et Alexander Meeraus. GAMS release 2.25 : A user's guide. GAMS Development Corporation Washington, USA, 1996. (Cité en pages 104, 119 et 147.)
- [Şahin 2007] G. Şahin, H. Süral et S. Meral. *Locational analysis for regionalization of Turkish Red Crescent blood services*. Computers & operations research, vol. 34, no. 3, pages 692–704, 2007. (Cité en pages 23, 32 et 126.)
- [Caricato 2008] Pierpaolo Caricato, Antonio Grieco et Francesco Nucci. *Simulation and mathematical programming for a multi-objective configuration problem in a hybrid flow shop*. In Proceedings of the 40th Conference on Winter Simulation, pages 1820–1828, 2008. (Cité en page 110.)
- [CERPHI 2005] Centre d'étude et de recherche sur la philanthropie CERPHI et Jacques Malet. Donner son sang en france. CERPHI, 2005. (Cité en page 35.)
- [Chabanel 2008] A. Chabanel, M. Masse et S. Begue. *National French observatory of the quality of blood components for transfusion*. Transfusion Clinique et Biologique, vol. 15, no. 3, pages 85–90, Juin 2008. (Cité en page 25.)
- [Chan 2003] Wai Kin Chan et Lee W. Schruben. *Properties of discrete event systems from their mathematical programming representations*. In Simulation Conference, 2003. Proceedings of the 2003 Winter, volume 1, pages 496–502, 2003. (Cité en page 109.)
- [Chan 2008] Wai Kin Victor Chan et Lee Schruben. *Optimization models of discrete-event system dynamics*. Operations Research, vol. 56, no. 5, pages 1218–1237, 2008. (Cité en page 110.)
- [Charnetski 1984] J.R. Charnetski. *Scheduling operating room surgical procedures with early and late completion penalty costs*. Journal of Operations Management, vol. 5, no. 1, pages 91 – 102, 1984. (Cité en page 62.)
- [Chen 1996] Chun-Hung Chen. *A lower bound for the correct subset-selection probability and its application to discrete-event system simulations*. Automatic Control, IEEE Transactions on, vol. 41, no. 8, pages 1227–1231, 1996. (Cité en page 72.)
- [Chen 2000] Chun-Hung Chen, Jianwu Lin, Enver Yücesan et Stephen E. Chick. *Simulation budget allocation for further enhancing the efficiency of ordinal optimization*. Discrete Event Dynamic Systems, vol. 10, no. 3, pages 251–270, 2000. (Cité en pages 69 et 72.)

- [Chen 2010] Chun-Hung Chen et Loo Hay Lee. Stochastic simulation optimization : an optimal computing budget allocation, volume 1. World Scientific Publishing Company Incorporated, 2010. (Cité en pages [v](#), [63](#), [65](#), [72](#) et [75](#).)
- [Chiang 2002] Mung Chiang, Arak Sutivong et Stephen Boyd. *Efficient nonlinear optimizations of queuing systems*. In Global Telecommunications Conference, 2002. GLOBECOM'02. IEEE, volume 3, pages 2425–2429, 2002. (Cité en page [98](#).)
- [Cochran 2009] Jeffery K. Cochran et Kevin T. Roche. *A multi-class queuing network analysis methodology for improving hospital emergency department performance*. Computers & Operations Research, vol. 36, no. 5, pages 1497–1512, 2009. (Cité en page [97](#).)
- [Courbil 2007] R. Courbil et J. F. Quaranta. Connaître et gérer le risque transfusionnel.  ditions Weka, 2007. (Cité en pages [8](#), [18](#), [130](#) et [134](#).)
- [Courbil 2008] R. Courbil, F. Chenus, H. Julien, P. Ruyer-Dumontier et O. Garraud. *Guide de partenariat pour le bon déroulement d'une collecte de sang*. Transfusion clinique et biologique, vol. 15, no. 4, pages 160–167, 2008. (Cité en page [18](#).)
- [Crawford 2008] S. O. Crawford, N. G. Reich, M. W. An, R. Brookmeyer, T. A. Louis, K. E. Nelson, E. P. Notari, J. Trouern-Trend et S. Zou. *Regional and temporal variation in American Red Cross blood donations, 1995 to 2005*. Transfusion, vol. 48, no. 8, pages 1576–1583, 2008. (Cité en pages [16](#) et [126](#).)
- [CRÉDOC 2007] Etablissement Français du Sang CRÉDOC, Régis Bigot et Centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de vie (France) Département Conditions de vie et aspirations des. Les français et le don du sang. CRÉDOC, 2007. (Cité en page [35](#).)
- [Creemers 2007] Stefan Creemers et Marc Lambrecht. *Modeling a healthcare system as a queueing network : The case of a Belgian hospital*. Available at SSRN 1093618, 2007. (Cité en page [98](#).)
- [Cui 2008] Xinping Cui et Jason Wilson. *On the Probability of Correct Selection for Large k Populations, with Application to Microarray Data*. Biometrical Journal, vol. 50, no. 5, pages 870–883, 2008. (Cité en pages [v](#), [75](#), [80](#) et [81](#).)
- [Dadone 1998] PAOLO Dadone, H. F. VanLandingham et BRUNO Maione. *Modeling and Control of Discrete-Event Dynamic Systems : a Simulator-Based Reinforcement-Learning Paradigm*. International Journal of Intelligent Control and Systems, vol. 2, no. 4, pages 609–631, 1998. (Cité en page [110](#).)
- [Danic 2000] B. Danic, C. B cel et A. Beauplet. *Indicateurs qualité et tableaux de bord : expérience d'un service de prélèvements*. Transfusion clinique et biologique, vol. 7, no. 2, pages 189–197, 2000. (Cité en page [18](#).)
- [Danic 2002] B. Danic, M. Fontaine, C. Becel et A. Beauplet. *Creation and organization of a mobile collection unit*. Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine, vol. 9, no. 2, page 137, 2002. (Cité en page [19](#).)

- [Danic 2003] B. Danic et A. Beauplet. *La collecte de sang en France : organisation et difficultés*. Hématologie, vol. 9, no. 3, pages 231–240, 2003. (Cité en pages 19 et 127.)
- [De Angelis 2003] V. De Angelis, G. Felici et P. Impelluso. *Integrating simulation and optimisation in health care centre management*. European Journal of Operational Research, vol. 150, no. 1, pages 101–114, 2003. (Cité en pages 14 et 32.)
- [de Bruin 2007] Arnoud M. de Bruin, A. C. Van Rossum, M. C. Visser et G. M. Koole. *Modeling the emergency cardiac in-patient flow : an application of queuing theory*. Health Care Management Science, vol. 10, no. 2, pages 125–137, 2007. (Cité en page 98.)
- [Debeir 1999] J. Debeir, L. Noel, J. P. Aullen, C. Frette, F. Sari, M. P. Vo Mai et A. Cosson. *The French haemovigilance system*. Vox sanguinis, vol. 77, no. 2, pages 77–81, 1999. (Cité en page 24.)
- [Denton 2003] Brian Denton et Diwakar Gupta. *A sequential bounding approach for optimal appointment scheduling*. Iie Transactions, vol. 35, no. 11, pages 1003–1016, 2003. (Cité en page 94.)
- [Devine 2007] D. Devine, M. Goldman, C. P. Engelfriet, H. W. Reesink, C. Hetherington, S. Hall, A. Steed, S. Harding, P. Westman et G. Gogarty. *Donor recruitment research*. Vox sanguinis, vol. 93, no. 3, pages 250–259, 2007. (Cité en page 31.)
- [EFS 2009] Etablissement Français du Sang EFS. *Rapport d'activités Etablissement Français du Sang*, 2009. (Cité en page 35.)
- [EFS 2010] Etablissement Français du Sang EFS. *EFS Auvergne-Loire Rapport d'activité 2010*, 2010. (Cité en pages vii et 8.)
- [EFS 2011] Etablissement Français du Sang EFS. *Rapport d'activités Etablissement Français du Sang*, 2011. (Cité en pages 1, 2, 6, 10 et 127.)
- [Erdogan 2013] S. Ayca Erdogan et Brian Denton. *Dynamic appointment scheduling of a stochastic server with uncertain demand*. INFORMS Journal on Computing, vol. 25, no. 1, pages 116–132, 2013. (Cité en page 95.)
- [Flegel 2000] W. A. Flegel, W. Besenfelder et F. F. Wagner. *Predicting a donor's likelihood of donating within a preselected time interval*. Transfusion Medicine, vol. 10, no. 3, pages 181–192, 2000. (Cité en page 17.)
- [Fontaine 2009] M. J. Fontaine, Y. T. Chung, W. M. Rogers, H. D. Sussmann, P. Quach, S. A. Galel, L. T. Goodnough et F. Erhun. *Improving platelet supply chains through collaborations between blood centers and transfusion services*. Transfusion, vol. 49, no. 10, pages 2040–2047, 2009. (Cité en page 24.)
- [Fu 2002] Michael C. Fu. *Optimization for simulation : Theory vs. practice*. INFORMS Journal on Computing, vol. 14, no. 3, pages 192–215, 2002. (Cité en page 110.)

- [Girard 2004] A. Girard. *Les transports en transfusion sanguine*. Transfusion Clinique et Biologique, vol. 11, no. 4, pages 217–220, Octobre 2004. (Cité en page 24.)
- [Glazebrook 1999] Kevin D. Glazebrook et José Niño-Mora. *A linear programming approach to stability, optimisation and performance analysis for Markovian multiclass queueing networks*. Annals of Operations Research, vol. 92, pages 1–18, 1999. (Cité en page 110.)
- [Greening 2010] D. W. Greening, K. M. Glenister, R. L. Sparrow et R. J. Simpson. *International blood collection and storage : Clinical use of blood products*. Journal of proteomics, vol. 73, no. 3, pages 386–395, 2010. (Cité en page 24.)
- [Guo 2004] Ming Guo, Michael Wagner et Constance West. *Outpatient clinic scheduling : a simulation approach*. In Proceedings of the 36th conference on Winter simulation, pages 1981–1987, 2004. (Cité en page 63.)
- [Gupta 1998] Shanti S. Gupta et Ta Chen Liang. *Simultaneous lower confidence bounds for probabilities of correct selections*¹. Journal of statistical planning and inference, vol. 72, no. 1-2, pages 279–290, 1998. (Cité en page 81.)
- [Gupta 2008a] Diwakar Gupta et Brian Denton. *Appointment scheduling in health care : Challenges and opportunities*. IIE transactions, vol. 40, no. 9, pages 800–819, 2008. (Cité en page 62.)
- [Gupta 2008b] Diwakar Gupta et Lei Wang. *Revenue management for a primary-care clinic in the presence of patient choice*. Operations Research, vol. 56, no. 3, pages 576–592, 2008. (Cité en page 96.)
- [Haijema 2007] R. Haijema, J. van der Wal et N. M. van Dijk. *Blood platelet production : Optimization by dynamic programming and simulation*. Computers & operations research, vol. 34, no. 3, pages 760–779, 2007. (Cité en page 22.)
- [Haijema 2009] R. Haijema, N. Van Dijk, J. Van Der Wal et C. Smit Sibinga. *Blood platelet production with breaks : optimization by SDP and simulation*. International Journal of Production Economics, vol. 121, no. 2, pages 464–473, 2009. (Cité en page 22.)
- [Harper 2003] P. R. Harper et H. M. Gamlin. *Reduced outpatient waiting times with improved appointment scheduling : a simulation modelling approach*. Or Spectrum, vol. 25, no. 2, pages 207–222, 2003. (Cité en page 63.)
- [Hemmelmayr 2009] V. Hemmelmayr, K. F. Doerner, R. F. Hartl et M. W. P. Savelsbergh. *Delivery strategies for blood products supplies*. OR spectrum, vol. 31, no. 4, pages 707–725, 2009. (Cité en page 21.)
- [Ho 1999] Chrwan-Jyh Ho et Hon-Shiang Lau. *Evaluating the impact of operating conditions on the performance of appointment scheduling rules in service systems*. European Journal of Operational Research, vol. 112, no. 3, pages 542–553, 1999. (Cité en page 63.)
- [Hong 2006] L. Jeff Hong et Barry L. Nelson. *Discrete optimization via simulation using COMPASS*. Operations Research, vol. 54, no. 1, pages 115–129, 2006. (Cité en pages 70, 71 et 76.)

- [Hong 2009] L. Jeff Hong et Barry L. Nelson. *A brief introduction to optimization via simulation*. In Simulation Conference (WSC), Proceedings of the 2009 Winter, pages 75–85, 2009. (Cité en page 69.)
- [Hong 2010] L. Jeff Hong, Barry L. Nelson et Jie Xu. *Speeding up COMPASS for high-dimensional discrete optimization via simulation*. Operations Research Letters, vol. 38, no. 6, pages 550–555, 2010. (Cité en pages 71 et 76.)
- [Hoyt 1996] P. Hoyt, J. Hutchins et D. Lewis. *Improvement of the US Navy Mobile Blood Bank Through Simulation Analysis and Forecasting*. Rapport technique, DTIC Document, 1996. (Cité en page 13.)
- [Hrezo 2003] R. J. Hrezo et J. Clark. *The walking blood bank : an alternative blood supply in military mass casualties*. Disaster Management & Response, vol. 1, no. 1, pages 19–22, 2003. (Cité en page 19.)
- [Jackson 1957] James R. Jackson. *Networks of waiting lines*. Operations Research, vol. 5, no. 4, pages 518–521, 1957. (Cité en page 100.)
- [Kameda 1995] Hisao Kameda et Yongbing Zhang. *Uniqueness of the solution for optimal static routing in open BCMP queueing networks*. Mathematical and Computer Modelling, vol. 22, no. 10, pages 119–130, 1995. (Cité en page 98.)
- [Katsaliaki 2006] K. Katsaliaki et S. C. Brailsford. *Using simulation to improve the blood supply chain*. Journal of the Operational Research Society, vol. 58, no. 2, pages 219–227, 2006. (Cité en page 20.)
- [Katsaliaki 2008] K. Katsaliaki. *Cost-effective practices in the blood service sector*. Health policy, vol. 86, no. 2, pages 276–287, 2008. (Cité en pages 21 et 29.)
- [Kim 2006] Seongmoon Kim et Ronald E. Giachetti. *A stochastic mathematical appointment overbooking model for healthcare providers to improve profits*. Systems, Man and Cybernetics, Part A : Systems and Humans, IEEE Transactions on, vol. 36, no. 6, pages 1211–1219, 2006. (Cité en page 97.)
- [Koeleman 2012a] Paulien Koeleman et Ger Koole. *Appointment scheduling using optimisation via simulation*. In Proceedings of the Winter Simulation Conference, page 22, 2012. (Cité en page 63.)
- [Koeleman 2012b] Paulien M. Koeleman et Ger M. Koole. *Optimal outpatient appointment scheduling with emergency arrivals and general service times*. IIE Transactions on Healthcare Systems Engineering, vol. 2, no. 1, pages 14–30, 2012. (Cité en page 96.)
- [Kolesar 1970] Peter Kolesar. *A Markovian model for hospital admission scheduling*. Management Science, vol. 16, no. 6, pages B–384, 1970. (Cité en page 110.)
- [Kopach 2003] R. Kopach, D. M. Frances et S. Sadat. *Models for predicting critical blood product shortages*. In Proceedings of 29th meeting of the EURO Working Group on Operational Research Applied to Health Services, page 77, 2003. (Cité en page 23.)
- [Kopach 2008] R. Kopach, B. Balcioğlu et M. Carter. *Tutorial on constructing a red blood cell inventory management system with two demand rates*. European

- Journal of Operational Research, vol. 185, no. 3, pages 1051–1059, 2008. (Cité en page 23.)
- [Kros 2004] J. F. Kros et Y. I. M. P. ROBYN. *A decision support system for quantitative measurement of operational efficiency in a blood collection facility*. Computer methods and programs in biomedicine, vol. 74, no. 1, pages 77–89, 2004. (Cité en page 19.)
- [LaGanga 2007] Linda R. LaGanga et Stephen R. Lawrence. *Clinic overbooking to improve patient access and increase provider productivity**. Decision Sciences, vol. 38, no. 2, pages 251–276, 2007. (Cité en page 62.)
- [Law 1991] Averill M. Law, W. David Kelton et W. David Kelton. Simulation modeling and analysis, volume 2. McGraw-Hill New York, 1991. (Cité en page 79.)
- [Lee 2011] G.F.M. Lee et L.M. Wein. A policy and lower bound for scheduling appointments. BiblioBazaar, 2011. (Cité en page 94.)
- [Lemmens 2009] K. P. H. Lemmens, C. Abraham, R. A. C. Ruiter, I. J. T. Veldhuizen, C. J. G. Dehing, A. E. R. Bos et H. P. Schaalma. *Modelling antecedents of blood donation motivation among non-donors of varying age and education*. British journal of psychology, vol. 100, no. 1, pages 71–90, 2009. (Cité en page 30.)
- [Li 2008] B. N. Li, M. C. Dong et S. Chao. *On decision making support in blood bank information systems*. Expert Systems with Applications, vol. 34, no. 2, pages 1522–1532, 2008. (Cité en page 25.)
- [Li 2009] Jie Li, Alexandre Sava et Xiaolan Xie. *Simulation-based discrete optimization of stochastic discrete event systems subject to non closed-form constraints*. Automatic Control, IEEE Transactions on, vol. 54, no. 12, pages 2900–2904, 2009. (Cité en pages 69, 70, 75 et 89.)
- [Liu 2010] Nan Liu, Serhan Ziya et Vidyadhar G. Kulkarni. *Dynamic scheduling of outpatient appointments under patient no-shows and cancellations*. Manufacturing & Service Operations Management, vol. 12, no. 2, pages 347–364, 2010. (Cité en page 96.)
- [Mandelbaum 2004] Avi Mandelbaum et Sergey Zeltyn. *The impact of customers-patience on delay and abandonment : some empirically-driven experiments with the $M/M/n+G$ queue*. OR Spectrum, vol. 26, no. 3, pages 377–411, 2004. (Cité en page 42.)
- [Masser 2008] B. M. Masser, K. M. White, M. K. Hyde et D. J. Terry. *The psychology of blood donation : current research and future directions*. Transfusion medicine reviews, vol. 22, no. 3, pages 215–233, 2008. (Cité en page 31.)
- [Matta 2008] Andrea Matta. *Simulation optimization with mathematical programming representation of discrete event systems*. In Proceedings of the 40th Conference on Winter Simulation, pages 1393–1400, 2008. (Cité en page 109.)
- [Matthes 2002] G. A. Matthes. *Options and cost effectiveness of multicomponent blood collection*. Transfusion and apheresis science, vol. 27, no. 2, pages 115–121, 2002. (Cité en page 20.)

- [MEF 2009] de l'industrie et de l'emploi. MEF Ministère de l'Économie. *Chiffres clés des activités libérales*, 2009. (Cité en page 43.)
- [Melnik 1995] S. A. Melnik, M. Pagell, G. Jorae et A. S. Sharpe. *Applying survival analysis to operations management : analyzing the differences in donor classes in the blood donation process*. Journal of Operations Management, vol. 13, no. 4, pages 339–356, 1995. (Cité en page 16.)
- [Michaels 1993] J. D. Michaels, J. E. Brennan, B. L. Golden et M. C. Fu. *A simulation study of donor scheduling systems for the American Red Cross*. Computers & operations research, vol. 20, no. 2, pages 199–213, 1993. (Cité en page 13.)
- [Muthuraman 2008] Kumar Muthuraman et Mark Lawley. *A stochastic overbooking model for outpatient clinical scheduling with no-shows*. Iie Transactions, vol. 40, no. 9, pages 820–837, 2008. (Cité en page 95.)
- [Nelson 2010] Barry L. Nelson. *Optimization via simulation over discrete decision variables*. TutORials in Operations Research, edited by JJ Hasenbein, vol. 7, pages 193–207, 2010. (Cité en page 69.)
- [Nguyen 2008] D. D. Nguyen, D. A. DeVita, N. V. Hirschler et E. L. Murphy. *Blood donor satisfaction and intention of future donation*. Transfusion, vol. 48, no. 4, pages 742–748, 2008. (Cité en page 30.)
- [Nilsson Sojka 2003] B. Nilsson Sojka et P. Sojka. *The blood-donation experience : perceived physical, psychological and social impact of blood donation on the donor*. Vox Sanguinis, vol. 84, no. 2, pages 120–128, 2003. (Cité en page 30.)
- [Osorio 2008] C. Osorio et M. Bierlaire. *Network performance optimization using a queueing model*. In Proceedings of the European Transport Conference (ETC), pages 6–8, 2008. (Cité en page 98.)
- [Pagell 2004] M. Pagell et S. A. Melnik. *Assessing the impact of alternative manufacturing layouts in a service setting*. Journal of Operations Management, vol. 22, no. 4, pages 413–429, 2004. (Cité en page 16.)
- [Pereira 2005] A. Pereira. *Blood inventory management in the type and screen era*. Vox sanguinis, vol. 89, no. 4, pages 245–250, 2005. (Cité en page 22.)
- [Pereira 2006] A. Pereira. *Economies of scale in blood banking : a study based on data envelopment analysis*. Vox sanguinis, vol. 90, no. 4, pages 308–315, 2006. (Cité en page 21.)
- [Pierskalla 2005] W. Pierskalla. *Supply chain management of blood banks*. Operations research and health care, pages 103–145, 2005. (Cité en pages 8, 10, 24, 62 et 126.)
- [Pitocco 2005] C. Pitocco et T. R. Sexton. *Alleviating blood shortages in a resource-constrained environment*. Transfusion, vol. 45, no. 7, pages 1118–1126, 2005. (Cité en page 15.)
- [Pourbabai 1996] B. Pourbabai, J. P. C. Blanc et F. A. Van der Duyn Schouten. *Optimizing flow rates in a queueing network with side constraints*. European

- journal of operational research, vol. 88, no. 3, pages 586–591, 1996. (Cité en page 98.)
- [Prastacos 1984] G. P. Prastacos. *Blood inventory management : an overview of theory and practice*. Management Science, vol. 30, no. 7, pages 777–800, 1984. (Cité en page 10.)
- [Pratt 1982] M L Pratt et A J Grindon. *Computer simulation analysis of blood donor queueing problems*. Transfusion, vol. 22, no. 3, pages 234–237, Juin 1982. PMID : 7090035. (Cité en page 12.)
- [Proth 1996] Jean-Marie Proth et Xiaolan Xie. *Petri nets : a tool for design and management of manufacturing systems*. Wiley, 1996. (Cité en page 38.)
- [Qu 2007] Xiuli Qu, Ronald L. Rardin, Julie Ann S. Williams et Deanna R. Willis. *Matching daily healthcare provider capacity to demand in advanced access scheduling systems*. European Journal of Operational Research, vol. 183, no. 2, pages 812–826, 2007. (Cité en page 96.)
- [Rebibo 2007] D. Rebibo et B. Danic. *Hémovigilance donneurs : modalités et résultats*. Transfusion clinique et biologique, vol. 14, no. 1, pages 142–146, 2007. (Cité en page 27.)
- [Reynolds 2001] E. Reynolds, C. Wickenden et A. Oliver. *The impact of improved safety on maintaining a sufficient blood supply*. Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine, vol. 8, no. 3, page 235, 2001. (Cité en page 27.)
- [Rohleder 2000] Thomas R. Rohleder et Kenneth J. Klassen. *Using client-variance information to improve dynamic appointment scheduling performance*. Omega, vol. 28, no. 3, pages 293–302, 2000. (Cité en page 63.)
- [Ross 1997] Sheldon M. Ross. *Simulation-Statistical Modeling and Decision Science*. Harcourt Academic Press. Observed and Fitted Distribution of Number of Claims : Poisson-Inverse Gaussian, Maximum Likelihood Method $k()()$ $n N$ $tk=()()$ $n P N$ $tk= 0$, vol. 96978, no. 96978, page 5, 1997. (Cité en pages 157, 158 et 159.)
- [Rouger 2005] P. Rouger. *The European network of transfusion medicine societies (EuroNet-TMS) : The White Book 2005*. Transfusion Clinique et Biologique, vol. 12, no. 2, pages 83–92, 2005. (Cité en page 24.)
- [Rouger 2006] P. Rouger. *Comparison of national donation patterns : The EuroNet-TMS survey*. Pharmaceuticals Policy and Law, vol. 7, no. -1, pages 37–48, 2006. (Cité en page 29.)
- [Rytilä 2006] J. S. Rytilä et K. M. Spens. *Using simulation to increase efficiency in blood supply chains*. Management Research News, vol. 29, no. 12, pages 801–819, 2006. (Cité en page 22.)
- [Schneider 2009] T. Schneider. *Quelles actions mettre en œuvre pour accroître la collecte de plasma à l'EFS?* Transfusion clinique et biologique, vol. 16, no. 2, pages 233–236, 2009. (Cité en pages 20 et 29.)

- [Schruben 2000] Lee W. Schruben. *Mathematical programming models of discrete event system dynamics*. In Proceedings of the 32nd conference on Winter simulation, pages 381–385, 2000. (Cité en page 109.)
- [Shander 2007] A. Shander, A. Hofmann, H. Gombotz, O. M. Theusinger et D. R. Spahn. *Estimating the cost of blood : past, present, and future directions*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, vol. 21, no. 2, pages 271–289, 2007. (Cité en page 24.)
- [Shapiro 1996] Alexander Shapiro. *Simulation based optimization*. In Proceedings of the 28th conference on Winter simulation, pages 332–336, 1996. (Cité en page 111.)
- [Sirelson 1991] V. Sirelson et E. Brodheim. *A computer planning model for blood platelet production and distribution*. Computer methods and programs in biomedicine, vol. 35, no. 4, pages 279–291, 1991. (Cité en page 24.)
- [Sourimant 2005] Y. Sourimant. *Gestion d'un dépôt de produits sanguins labiles en établissement de santé. Gestion des produits sanguins labiles, approvisionnement, traçabilité*. In Transfusion clinique et biologique, volume 12, pages 186–190. Elsevier, 2005. (Cité en page 25.)
- [Swisher 2002] James R. Swisher et Sheldon H. Jacobson. *Evaluating the design of a family practice healthcare clinic using discrete-event simulation*. Health Care Management Science, vol. 5, no. 2, pages 75–88, 2002. (Cité en page 42.)
- [Tardivel 2005] R. Tardivel. *Évolution des pratiques de distribution des PSL*. In Transfusion clinique et biologique, volume 12, pages 177–179. Elsevier, 2005. (Cité en page 24.)
- [Turkcan 2011] Ayten Turkcan, Bo Zeng, Kumar Muthuraman et Mark Lawley. *Sequential clinical scheduling with service criteria*. European Journal of Operational Research, vol. 214, no. 3, pages 780–795, 2011. (Cité en page 95.)
- [UNASA 2009] Réseau national d'associations agréées UNASA. <http://www.unasa.fr/statistiques/revenus-professions-liberales>, <http://www.journaldunet.com/economie/salaire/classement/professions-liberales.shtml>, 2009. (Cité en page 43.)
- [Van der Poel 2002] C. L. Van der Poel, E. Seifried et W. P. Schaasberg. *Paying for blood donations : still a risk ?* Vox Sanguinis, vol. 83, no. 4, pages 285–293, 2002. (Cité en page 29.)
- [Veatch 2008] Michael H. Veatch et Nathan Walker. *Approximate linear programming for network control : Column generation and subproblems*. Dept. Math, Gordon College, Wenham, MA, 2008. (Cité en page 110.)
- [Wang 1997] P. Patrick Wang. *Optimally scheduling N customer arrival times for a single-server system*. Computers & operations research, vol. 24, no. 8, pages 703–716, 1997. (Cité en page 96.)
- [WHO 2003a] World Health Organization WHO et Department of Essentials Health Technologies. *Blood Safety*, 2003. (Cité en page 25.)

- [WHO 2003b] World Health Organization WHO et Department of Essentials Health Technologies. *Quality systems for blood safety*, 2003. (Cité en page 25.)
- [WHO 2010] World Health Organization WHO. *Towards 100% voluntary blood donation : a global framework for action*. Geneva : World Health Organization, 2010. (Cité en pages 1 et 32.)
- [Xu 2010] Jie Xu, Barry L. Nelson et JEFF Hong. *Industrial strength COMPASS : A comprehensive algorithm and software for optimization via simulation*. ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation (TOMACS), vol. 20, no. 1, page 3, 2010. (Cité en page 76.)
- [Xu 2011] Jie Xu, Barry L. Nelson et L. Jeff Hong. *An Adaptive Hyperbox Algorithm for High-Dimensional Discrete Optimization via Simulation Problems*. INFORMS Journal on Computing, 2011. (Cité en pages v, 76, 77 et 89.)
- [Zou 2007] S. Zou, F. Musavi, E. P. Notari et C. T. Fang. *Changing age distribution of the blood donor population in the United States*. Transfusion, vol. 48, no. 2, pages 251–257, 2007. (Cité en page 31.)

NNT : 2013 EMSE 0698

Edgar ALFONSO-LIZARAZO

Optimization of blood collection systems: Balancing service quality given to the donor and the efficiency in the collection planning.

Speciality : Industrial Engineering

Keywords : Blood collection systems, donor flow management, Health care services, Petri nets, discrete-event simulation, Simulation based-optimization, queuing networks, mathematical representation of discrete event systems, non linear programming, linear programming.

Abstract :

Activity reports of the French Blood Establishment (EFS) indicate a growing demand for Labile Blood Products (LBP) as red blood cells (RBC), platelets and plasma. To ensure the vital demand of labile blood products (LBP), it's essential to optimize the logistics related with the collection of blood components. To deal with this situation, the EFS Auvergne-Loire carry out a reflection in order to use more efficiently the collection devices in fixed and mobile sites, to improve the quality of service offered to the donor and the efficiency of human resources. In this context we have developed in this thesis operational tools for (i) modeling of blood collection devices (ii) The regulation of flows donors (iii) Planning of bloodmobile collections.

The method analysis of collection devices is based on techniques of discrete event simulation. A preliminary modeling of donors' flow in fixed and mobile collection systems using Petri nets was conducted. For the regulation of flow of donors, i.e. the optimal capacity planning and appointment scheduling of blood collections, two approaches were considered: (a) Simulation based-optimization.(b) Mathematical Programming: Mixed integer nonlinear programming (MINLP) based on queuing networks and mathematical programming representation of discrete event systems. For planning of bloodmobile collections. Two models have been developed: (a) At the tactical level: Mixed integer linear programming (MIP) to determine the weeks in which the mobile collection must be organized in order to ensure the regional self-sufficiency of RBC. (b) At the operational level: Mixed integer linear programming (MIP) for the planning of human resources in charge of blood collections.

NNT : 2013 EMSE 0698

Edgar ALFONSO-LIZARAZO

Optimisation de la collecte de sang : concilier la qualité de service au donneur de sang et l'efficience de l'organisation de la collecte

Spécialité: Génie Industriel

Mots clés : Dispositifs de collecte des composants sanguins, flux de donneurs, services des soins et santé, réseaux de Pétri, Simulation à événements discrets, Optimisation par simulation, réseaux de files d'attente, Représentation mathématique des événements discrets, programmation en nombres entiers non-linéaire programmation en nombres entiers linéaire.

Résumé :

Les rapports d'activité de l'Établissement Français du Sang (EFS) font état d'une demande croissante de produits sanguins labiles (PSL) tels les concentrés globules rouges (CGR), les plaquettes, et le plasma. Afin d'assurer la demande vitale en PSL, il est primordial d'optimiser la logistique liée aux activités de collecte du sang et de ses composants. Pour faire face à cette situation, l'EFS Auvergne-Loire mène une réflexion dans le but d'utiliser de manière plus efficiente les dispositifs de collecte en sites fixes et mobiles pour améliorer (i) la qualité de service rendue au donneur, et (ii) l'efficience de l'utilisation des ressources humaines. Dans ce contexte nous avons développé dans cette thèse des outils opérationnels pour (i) la modélisation des dispositifs de collecte, (ii) la régulation des flux de donneurs, et (iii) la planification de collectes mobiles.

La méthode d'analyse des dispositifs de collecte est basée sur des techniques de simulation à événements discrets. Une modélisation préalable des flux de donneurs dans les systèmes de collecte en sites fixes et mobiles à l'aide de réseaux de Petri a été proposée. Pour la régulation de flux de donneurs, notamment pour la planification optimale des rendez-vous des donneurs et la planification de la capacité dans les systèmes de collecte au site fixe, deux approches ont été abordées: (a) Construction d'un algorithme basée sur techniques d'optimisation stochastique via simulation ; (b) Programmation mathématique: Modèle de programmation en nombres entiers non-linéaire (MINLP) basée sur réseaux de files d'attente et représentation et évaluation des systèmes à événements discrets à travers de programmation mathématique. Pour la planification de collectes mobiles. Deux types de modèles ont été développés : (a) Au niveau tactique : Modèles de programmation en nombres entiers linéaire (MIP) pour planifier les semaines de collectes pour chaque ensemble disponible sur un horizon de temps pour garantir l'autosuffisance à niveau régional des CGR. (b) Au niveau opérationnel : Modèle de programmation en nombres entiers linéaire (MIP) pour l'organisation du travail des équipes en charge de la collecte.