POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Évaluation des performances des laboratoires COVID-19 du Népal par simulation à événements discrets

FANNIE L. CÔTÉ

Département de mathématiques et de génie industriel

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

Génie industriel

Février 2023

© Fannie L. Côté, 2023.

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé:

Évaluation des performances des laboratoires COVID-19 du Népal par simulation à événements discrets

Présenté par **Fannie L. CÔTÉ**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

Maha BEN ALI, présidente

Nadia LAHRICHI, membre et directrice de recherche

Valérie BÉLANGER, membre

DÉDICACE

À mes trois rayons de soleil

Nathaniel, Lionel et Savannah

REMERCIEMENTS

J’aimerais commencer par remercier la professeure Nadia Lahrichi de Polytechnique Montréal de m’avoir encadré dans mon projet de recherche. J’ai appris énormément au fils de nos rencontres.

Merci à Erica Gralla de l’Université de Washington pour son apport précieux à la rédaction de l’article. Merci à Jad El Hage de l’Université Washington pour son apport pour l'élaboration du modèle.

Merci à tous les membres de l’équipe qui ont travaillé sur le projet avec South East Asia Regional Office of the World Health Organization (WHO/SEARO). Hannah Bakker, Victor Del Rio Vilas, Parvathy Krishnan, Joaquim Gromicho et Arunkumar Govindakarnavar.

Merci aux membres du jury Maha Ben Ali, Nadia Lahrichi et Valérie Bélanger de prendre de votre temps pour lire mon mémoire ainsi que la rétroaction pour me permettre de m’améliorer dans ma carrière.

Je remercie Polytechnique Montréal, WHO/SEARO et le CIRRELT pour leur soutien financier pendant ma maîtrise.

Également, merci à mes amis Victoria Lakiza, Matthieu Bister et Dana Giacobbi ainsi qu’à ma mère Dominique Lessard, mon père Marc Côté et mon frère Francis L. Côté. Ces personnes m’ont énormément soutenue pour m’aider à faire ma maîtrise dans un contexte de monoparentalité avec 3 jeunes enfants en garde complète.

RÉSUMÉ

La pandémie de COVID-19 qui s'est propagée à partir du 31 décembre 2019 a pris de court les systèmes de santé du monde entier. Les pays ont dû mettre en place rapidement plusieurs mesures pour contrer la propagation, soigner les personnes atteintes et faire un suivi de l'état de la pandémie au sein de la population. Le dépistage a rapidement été mis en place pour permettre de cibler les foyers d'éclosion et limiter la propagation. Lorsque la pandémie a commencé, le système de santé au Népal, comme tant d'autres, était en manque important d'équipements et de personnes qualifiées.

Un projet a émergé avec le South East Asia Regional Office of the World Health Organization (WHO/SEARO). Trois équipes ont travaillé en étroite collaboration pour coordonner la chaîne de dépistage de COVID-19 au Népal (l'accessibilité des centres de prélèvements, le transport des échantillons et l'organisation des laboratoires). Le présent projet se concentre sur la partie organisation des laboratoires.

À cette fin, nous proposons l'application d'approches bien établies avec les modèles de simulation à évènements discrets (DES) afin de faire l'analyse des performances des laboratoires au Népal. Avec l'aide des parties prenantes du projet (WHO, Ministry of Health and Population Nepal et travailleurs des laboratoires), plusieurs scénarios ont été testés afin d'évaluer la capacité et les performances du laboratoire. Entre autres, nous avons testé différents niveaux de demande (en nombre d'échantillons) et différentes organisations du personnel, identifié les goulots d'étranglement dans le traitement des échantillons, estimé l'impact du problème d'accès aux réactifs sur le fonctionnement des laboratoires ainsi que l'impact de l'accès à des équipements automatisés. Plus généralement, nous avons exploré les facteurs clés qui déterminent la performance et la résilience du système de test. Nous avons utilisé la cible du nombre de résultats communiqués dans une période de 48h pour évaluer la performance du système.

Les résultats obtenus ont permis de déterminer que la performance des laboratoires était très sensible aux horaires de travail du personnel des laboratoires. Le principal goulot d'étranglement identifié est donc l'organisation du personnel plutôt qu'une étape précise du processus. De façon générale, pour diminuer de façon significative le temps requis pour traiter les échantillons, l'introduction d'un système d'automatisation tel qu'une machine pour transférer les échantillons du tube de prélèvement est efficace. L'ajout d'un système à code-barre s'est avéré également

intéressant, mais uniquement dans les situations où le nombre d’échantillons devenait plus important pour les laboratoires. Les scénarios de pénurie de réactifs spécifiques à la machine d’extraction ont démontré que les laboratoires avaient la capacité de s'adapter en faisant les manipulations par les techniciens. Lorsque des réactifs pour faire l'extraction manuellement n'étaient pas accessibles, les laboratoires pouvaient absorber jusqu’à 24h sans accès aux réactifs. C’est au-delà de deux jours ou plus que le fonctionnement des laboratoires se retrouvait perturbé.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic that spread beginning December 31, 2019, caught health systems around the world off guard. Countries had to quickly put in place several measures to counter the spread, treat those affected, and track the status of the pandemic in the population. Screening was quickly implemented to help target outbreaks and limit the spread. When the pandemic began, the health system in Nepal, like so many others, was severely under-resourced and under-trained.

A project emerged with the South East Asia Regional Office of the World Health Organization (WHO/SEARO). Three teams worked closely together to coordinate the chain of testing for COVID-19 in Nepal (accessibility of collection centers, transportation of samples, and organization of laboratories). The present project focuses on the laboratory organization part.

To this end, we propose the application of well-established approaches with discrete event simulation (DES) models to analyze laboratory performance in Nepal. With the help of project stakeholders (WHO, Ministry of Health and Population Nepal and laboratory workers), several scenarios were tested to assess laboratory capacity and performance. Among other things, we tested different levels of demand (in terms of number of samples) and different staffing arrangements, identified bottlenecks in sample processing, estimated the impact of access to reagents on laboratory operations and the impact of access to automated equipment. More generally, we explored the key factors that determine test system performance and resilience. We used the target of the number of results reported within a 48-hour period to evaluate system performance.

The results identified that laboratory performance was highly sensitive to the work schedules of laboratory personnel. The main bottleneck identified is therefore the organization of the staff rather than a specific step in the process. In general, to significantly decrease the time required to process samples, the introduction of an automation system such as a machine to transfer samples from the collection tube is effective. The addition of a barcode system has also proven to be of interest, but only in situations where the number of samples becomes more important to the laboratories. Extraction machine-specific reagent shortage scenarios demonstrated that laboratories had the ability to adapt by having technicians do the handling. When reagents to do the extraction manually were not accessible, laboratories could absorb up to 24 hours without access to reagents. It was beyond two days or more that the laboratories' operations were disrupted.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE III

REMERCIEMENTS IV

RÉSUMÉ V

ABSTRACT VII

TABLE DES MATIÈRES VIII

LISTE DES TABLEAUX X

LISTE DES FIGURES XI

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS XIII

LISTE DES ANNEXES XIV

CHAPITRE 1 INTRODUCTION 1

CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE 4

2.1 Contexte pandémique 4

2.2 Analyse biomoléculaire 5

2.2.1 Analyse comparative (Benchmark) 6

2.2.2 Processus typique de l'analyse par rt-PCR de COVID-19 en laboratoire 6

2.3 Contexte national ou régional 7

2.3.1 Analyses comparatives (Benchmark) 12

2.3.2 Goulot d'étranglement 13

2.3.3 Impact des facteurs extérieurs 14

2.4 Organisation des laboratoires 15

Impact du type de ressources utilisées 15

2.4.1 Optimisation des horaires de travail 16

2.5 Points saillants de la revue de la littérature 17

CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE 19

3.1 Période de transition (« *warm-up period* ») 21

3.2 Heuristique d'optimisation des horaires de travail 22

CHAPITRE 4 ARTICLE 1: A SIMULATION-BASED ANALYSIS OF COVID-19 REAL TIME PCR TESTING WITHIN LABORATORY OPERATIONS IN NEPAL 24

Abstract 24

4.1 Introduction 25

4.2 Materials and methods 26

4.2.1 Materials 26

4.2.2 Methods 27

4.3 Results 35

4.3.1 Laboratory capacity and performance 35

4.3.2 Bottlenecks and staff scheduling 39

4.3.3 Availability of RNA extraction reagent 41

4.3.4 Introduction of Automation 43

4.4 Discussion 45

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE 49

5.1 Test sur différents kits d'extraction 49

5.2 Défis et limitation du projet 49

CHAPITRE 6 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS 51

RÉFÉRENCE 54

ANNEXES 61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2-1: Revue de la littérature de différents projets portant sur l'organisation des laboratoires d'analyse de COVID-19 par rt-PCR 9

Table 4-1: Data for the baseline scenario 31

Table 4-2: Percent utilization for each step in the process for Schedules 1 to 4 40

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1: Chaîne de processus du dépistage de COVID-19 au Népal 2

Figure 2-1: Les grandes étapes du dépistage de COVID-19 par rt-PCR 7

Figure 3-1: Heuristique d'optimisation d'horaire de travail 22

Figure 4-1: Flow of samples in a standard COVID-19 laboratory.....29

Figure 4-2: Illustration of the schedule used in the baseline scenario 32

Figure 4-3: Distribution of average sample arrivals per day of week, November 2021 for Provincial Public Health Laboratory – Gandaki (Situation reports, Government of Nepal Ministry of Health and Population). All four weeks have a similar arrival pattern. In Nepal 33

Figure 4-4: Distribution of process times in hours for registration and reporting results for 20 replications. These distributions were shared with experts for validation. 34

Figure 4-5: Distribution of mean time to return results for the baseline scenario (8 staff), with different numbers of samples arriving per day. The target is to return 95% of results within 48 hours (shown as a red line on the plot). 36

Figure 4-6: Maximum laboratory capacity (number of sample arrivals per day) with various numbers of staff, for the baseline setting sample arrival pattern. The capacity is determined by requiring 95% of results to be processed within 48 hours. 37

Figure 4-7: Mean time to return results, with various sample arrival patterns. A baseline staffing level is assumed (8 staff).....38

Figure 4-8: Mean times for reporting the results, with different staff schedules and numbers of arriving samples. 41

Figure 4-9: Average time to return results after a shortage of RNA extraction reagents lasting varying lengths of time. The first one or two days after the end of the shortage show the longest time to return results, then the system slowly recovers to its original.....42

Figure 4-10: Average time to return results when there is a shortage of the automatic extraction kit (AE), and manual extraction is used instead. 43

Figure 4-11:Changes in mean time to report results when bar coding is available. 44

Figure 4-12: Changes in mean reporting time for introduction of automated sample transfer machine, compared to the addition of staff and the international benchmark laboratory. 45

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

DES	Simulation à évènement discret (discret event simulation)
MoPH	Ministry of Health and Population
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RO	Recherche opérationnelle
SARS-CoV-2	Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (severe acute respiratory syndrome coronavirus)
WHO/SEARO	Southeast Asia Regional Office of the World Health Organization

LISTE DES ANNEXES

Annexe A tableau de collecte de données 61

Annexe B temps de traitement des différentes étapes dans un laboratoire de dépistage covid-19 62

Annexe C Taux d'utilisation des laboratoires 63

Annexe D Pourcentage d'utilisation des ressources 65

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Les systèmes de santé à travers le monde font face à des défis de plus en plus importants et complexes. Le vieillissement de la population, la complexification des défis de santé, le manque de plus de 18 millions d'agents de santé à travers le monde d'ici 2030, ainsi qu'assurer les soins de santé dans les régions de conflits sont des défis qui ont un impact considérable sur les systèmes [1]. Les gestionnaires et les décideurs des systèmes de santé doivent se doter d'outils décisionnels qui permettent de prendre les meilleures décisions possibles dans un contexte de demande importante en matière de soins et de ressources limitées. La pandémie COVID-19 illustre parfaitement un tel contexte d'augmentation de la demande avec ressources limitées.

La pandémie COVID-19 a pris de court plusieurs nations et celles-ci ont dû rapidement mettre des mesures en place pour faire face à la progression du virus SARS-CoV-2. Le virus SARS-CoV-2 s'est rapidement propagé à travers le monde dans les premiers mois de 2020. L'OMS avait fortement recommandé de faire du dépistage des personnes pouvant être suspectes d'être porteuses du virus SARS-CoV-2 afin de cibler les foyers d'éclosions. La méthode d'analyse par rt-PCR a été la méthode privilégiée par sa sensibilité à détecter le virus SARS-CoV-2 [2]. Les tubes nasopharyngés s'avèrent être une méthode très efficace pour détecter le virus tôt dans le cycle d'infection [2]. Pour l'année 2020, le Népal, comme tant d'autres, avait d'importants manques de matériel et de techniciens formés pour faire face à la crise [3]. La qualification du personnel est importante et primordiale puisque les techniciens qui effectuent les analyses ne doivent pas être contaminés par les échantillons. Avant la pandémie, peu de ressources avaient été investies pour les techniciens biomédicaux puisque ceux-ci se concentraient généralement à répondre aux urgences (ex. : crise cardiaque, accident de la route, etc.) [4].

C'est dans ce contexte que la région d'Asie du Sud-Est de l'Organisation mondiale de la Santé (South-East Asia Region of the World Health Organization, WHO/SEAR), en lien avec la mission de l'OMS «*promouvoir la santé, de préserver la sécurité mondiale et de servir les populations vulnérables* » [5], a démarré un projet pour permettre de trouver des solutions pour améliorer la chaîne de processus. L'objectif dans l'amélioration de la chaîne de processus était de diminuer le temps pour communiquer les résultats aux patients à la suite d'un prélèvement.

La chaîne des opérations pour le dépistage du SARS-CoV-2 étant un projet d'envergure, celui-ci a été divisé en 3 équipes de travail. La division du projet est présentée dans la figure suivante.

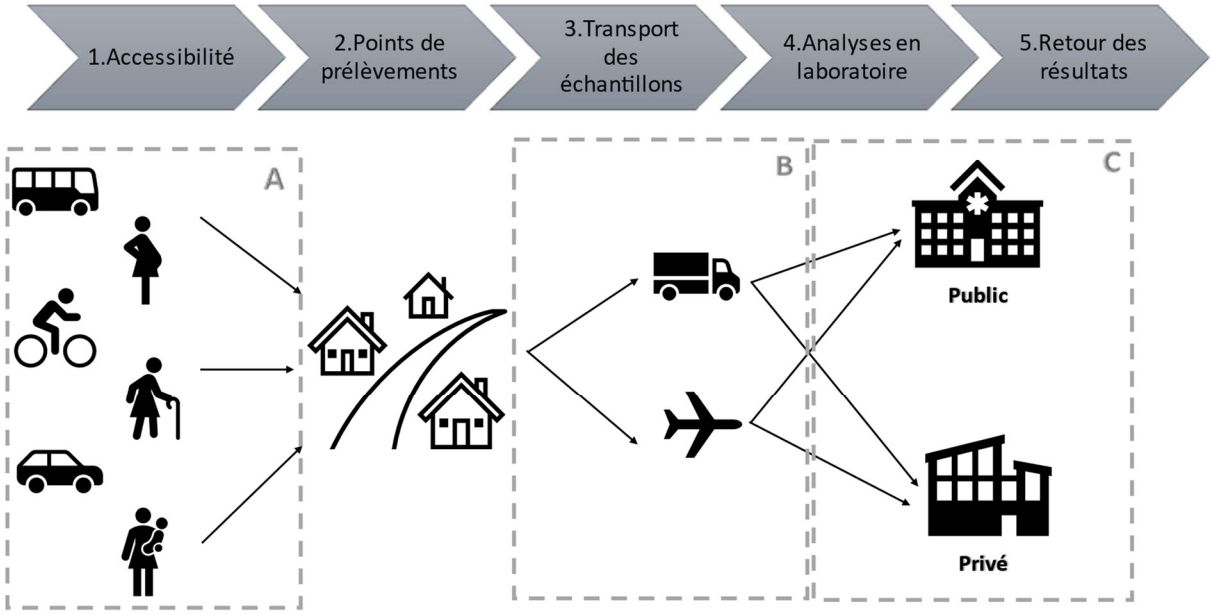


Figure 1-1: Chaîne de processus du dépistage de COVID-19 au Népal

Une première équipe (A) de travail se concentrait sur l'accessibilité des points de prélèvements pour la population. Une seconde équipe (B) travaillait sur le transport des échantillons et la répartition entre les laboratoires et la troisième équipe (C) travaillait sur l'organisation interne des laboratoires. Le présent mémoire présente les travaux de la troisième équipe. Pendant environ 6 mois, les trois (3) équipes de travail ainsi que les responsables au niveau de WHO/SEAR se sont rencontrées pour partager l'information, les données et les résultats des projets.

Le présent projet représente le travail de la troisième équipe, soit l'organisation des laboratoires. Nous avons utilisé la méthode de simulation à évènements discrets (*discrete event simulation*, DES) pour tester l'impact de différents scénarios élaborés avec les parties prenantes (horaire de travail, évènements, achat d'équipements) pour les comparer les uns aux autres et comprendre l'impact sur la performance des laboratoires. Ces analyses avaient également pour but de nous aider à comprendre le fonctionnement des laboratoires et en évaluer la complexité. Le choix de la DES s'explique par le fait qu'elle permette de tester des changements d'état du système à la suite d'un évènement. Chaque évènement arrive à un instant donné et modifie l'état du système [6]. D'ailleurs, la DES est de plus en plus utilisée dans les systèmes de santé pour faciliter le développement d'outils analytiques qui permettent aux gestionnaires de prendre des décisions

reliées aux opérations et à l'efficacité des systèmes [6]. L'objectif principal de ce projet est d'évaluer les performances des laboratoires, identifier les goulots d'étranglement (*bottleneck*) et effectuer une analyse comparative (*benchmarking*). Nous avons abordé d'autres sujets à travers des questions suivantes :

1) Quelles sont les performances des laboratoires?

2) Quels sont les goulots d'étranglement dans les laboratoires?

3) Quel est l'impact des perturbations dans l'approvisionnement des laboratoires? (ex. : pénurie de réactifs, changement de type de réactifs, etc.)

4) Quels sont les avantages d'investir dans certains équipements?

5) Quels sont les facteurs clés qui permettent d'augmenter la performance et la résilience des laboratoires?

Étant données ces questions de recherche, la simulation est l'approche adaptée pour appuyer les gestionnaires sur place. Pour s'assurer de bien utiliser la simulation, il faut bien comprendre le système à l'étude et avoir des données de qualités. Pour ce faire, il faut une étroite collaboration avec les acteurs clés du système, dans le cas précis de notre étude, dans les laboratoires. Nous avons adopté la méthodologie de Law[] afin de mener à bien ce projet.

Le mémoire est divisé en 6 chapitres. Dans le chapitre deux, nous retrouvons une revue de littérature qui traite du contexte pandémique et de l'organisation des laboratoires entre autres. Le chapitre trois inclut l'article en tant que tel soumis à un comité de lecture. Suivent une discussion et un chapitre conclusion.

CHAPITRE 2 REVUE DE LA LITTÉRATURE

Une revue de la littérature a été effectuée pour faire la revue des notions pertinentes pour le présent projet de recherche. Pour commencer, la première portion de la revue de la littérature portera sur le contexte de la pandémie. Cette partie permettra de mieux cerner les défis liés à l'accès aux données historiques et à la mise en place rapide d'une réponse de la part de la santé publique de différents pays. Afin de dépister le virus COVID-19, il existe différentes méthodes : prélèvement par la salive, prélèvement nasopharyngé, ou encore la polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (rt-PCR). Cette dernière se fait en laboratoire et requiert des infrastructures et des processus complexes à implanter. Dans ce cadre, nous faisons un survol des spécificités des analyses biomoléculaires en général en laboratoire. Ceci permettra de mieux comprendre les défis reliés aux laboratoires. Ensuite, un survol de l'impact du contexte national et régional sera effectué pour comprendre pourquoi certains choix ont été faits dans un contexte par rapport à d'autres choix. Pour terminer, une revue de la littérature orientée sur l'organisation des laboratoires sera étudiée puisqu'il s'agit d'un facteur majeur du projet. Pour terminer, les points importants de la revue de la littérature seront présentés.

2.1 Contexte pandémique

Le contexte de la pandémie de COVID-19 se distingue principalement par deux aspects : l'accès aux données et la disparité dans la réponse des organisations de santé publique dans différentes régions.

L'accès aux données qui étaient en faible quantité, collectées rapidement et parfois même inexistant a poussé les décideurs à travailler différemment puisque la situation évolue rapidement [7]. La pandémie de COVID-19 a pris de court les autorités publiques des différentes nations dans le monde. L'élaboration des projets dans un contexte où les données historiques n'étaient pas accessibles ou partiellement manquantes était un défi. Cette partie de la revue de la littérature fera une analyse de quelques articles qui parlent des défis de travailler avec les données de la pandémie.

La stratégie proposée par Werner 2022 [7] présente de bonnes pratiques à mettre en place lorsqu'il y a des lacunes dans les données historiques comme dans le contexte de la pandémie COVID-19.

1. Les acteurs clés doivent constituer le pilier central pour développer le modèle, les scénarios et les distributions;
2. Utiliser des distributions existantes dans des projets similaires (ex. : utiliser les données pour les épidémies de grippes, etc.);
3. Établir un système d'évaluation de la probabilité qu'un évènement se produise et utiliser les scénarios à forte probabilité pour développer des scénarios.
4. Bien exposer les jugements et les raisons derrière les scénarios;
5. Consulter des experts au besoin pour élaborer les scénarios;
6. Évaluer les limites des estimations obtenues.

Ces recommandations s'appliquent dans tout type de projet qui requiert de travailler avec des données historiques et n'est pas seulement restreint à un contexte de projet DES.

Également, dans certaines régions, le manque d'accès aux ressources (travailleurs qualifiés, équipements et réactifs) a rendu les laboratoires dépendants des dons de l'étranger [4] , [8], [9]. Les différentes organisations de santé publique ont dû mettre en place rapidement des installations et des mesures. Ceci a occasionné de la disparité entre les différents laboratoires par rapport aux ressources accessibles.

2.2 Analyse biomoléculaire

Nous avons également effectué une revue de la littérature pour comprendre les spécificités des projets qui traitent des analyses biomoléculaires. Tout d'abord un survol des défis de faire des analyses comparatives (benchmark) dans un contexte de laboratoire. Ces spécificités permettent de cerner les points importants à surveiller lorsqu'on fait la comparaison entre des résultats obtenus dans différents contextes (ex. : sur des projets différents). Par la suite, nous allons couvrir les grandes étapes et les différentes méthodes pour faire le dépistage du virus de COVID-19. La compréhension de ces étapes est importante pour interpréter les recommandations de certains auteurs.

2.2.1 Analyse comparative (Benchmark)

Cette partie porte sur la revue de la littérature de l'analyse comparative (Benchmark). Un des défis survenus lors de la revue de la littérature est qu'il est difficile de comparer les résultats obtenus d'une étude à une autre. Ceci est dû à la sensibilité des méthodes et à la grande variabilité pour obtenir des résultats. Les frontières des systèmes des études ne sont pas nécessairement les mêmes. Dans certaines études, les frontières du système ne sont pas toujours clarifiées.

L'étude de Mangul est al. 2019 [10] présente une revue de la littérature touchant les méthodes pour faire une analyse comparative (benchmark) pour la branche des laboratoires dans le domaine omique. Omique est la branche de la science où l'on retrouve la caractérisation et la quantification en biologie biomoléculaire. Les analyses PCR étant des analyses dans le domaine de la biologie biomoléculaire, il était donc intéressant de voir quelles sont les bonnes pratiques en place pour pouvoir faire une analyse comparative dans ce milieu. Dans cet article, il suggère les points suivants :

- Avoir des protocoles d'évaluation standards entre les différents laboratoires. Ce protocole doit s'adapter à chacun d'entre eux.
- Utiliser les bons outils d'évaluations (ex. : logiciel, etc.);
- Identifier toutes les informations qui sont accessibles pour faire une analyse comparative (benchmark);
- Sélectionner des métriques appropriées qui pourront être utilisées par tous les laboratoires et permettre de faire une comparaison.

2.2.2 Processus typique de l'analyse par rt-PCR de COVID-19 en laboratoire

Bien qu'il existe des différences entre les laboratoires telles que l'accès aux équipements, l'accès aux réactifs et à la main-d'œuvre qualifiée, les étapes principales de l'analyse par rt-PCR restent les mêmes. La présente section présente les grandes étapes pour effectuer le dépistage du virus de

COVID-19. Une cartographie des processus détaillée est présentée au chapitre 4 (voir Figure 4.1).

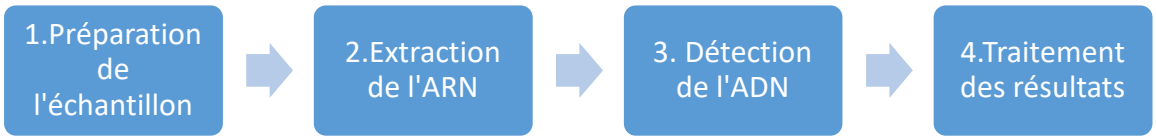


Figure 2-1: Les grandes étapes du dépistage de COVID-19 par rt-PCR

Le dépistage débute par la préparation de l'échantillon. Cette étape vise à la préparation pour faire l'analyse. Le traitement effectué dépend du type de prélèvement. Dans le contexte du rt-PCR, ceci consiste à recevoir les échantillons et retirer l'écouvillon (« swab ») du tube.

L'extraction de l'ARN est ensuite effectuée. Durant cette étape, une réaction permet de libérer le matériel génétique viral qui est séquestré dans les cellules. Cette étape peut être effectuée manuellement ou automatiquement. Également, en fonction des réactifs utilisés, le temps requis pour effectuer la réaction peut varier.

Vient ensuite la détection du virus qui consiste à détecter la présence du matériel génétique du virus avec le rt-PCR. Cette étape présente peu de variations au niveau des équipes et des temps de traitement.

Le traitement des résultats vient conclure le processus. Cette étape vise à faire récupérer les résultats du rt-PCR, faire l'analyse et communiquer les résultats. Cette étape peut comporter plusieurs variations puisque les étapes peuvent être manuelles ou automatisées.

La mise en opération des différentes étapes va dépendre de plusieurs facteurs, notamment du contexte dans lequel se trouve le laboratoire. La section 2.3 Contexte national ou régional traitera des défis de la mise en place des différentes étapes dans les laboratoires. Également, dans un même contexte régional, il est possible que les décideurs aient fait des choix différents (ex. : zone rurale, accès aux ressources, etc.).

2.3 Contexte national ou régional

Une revue de la littérature de plusieurs projets de dépistage de COVID-19 provenant de différents contextes a été effectuée pour évaluer la performance des laboratoires est présentée dans cette

section. Comme énoncé précédemment, l'un des défis de comparer les résultats est que dans le contexte d'urgence, les santés publiques de plusieurs pays ont dû mettre les laboratoires en place rapidement [4]. Cette section présentera les recommandations pour les laboratoires d'analyse de COVID-19 par rt-PCR de différents pays/régions avec des niveaux sociaux économiques différents.

Tableau 2-1: Revue de la littérature de différents projets portant sur l'organisation des laboratoires d'analyse de COVID-19 par rt-PCR

Articles	Pays/Région	Méthodes utilisées	Observations/recommandations pour les laboratoires
El Hage et al. 2021 [11]	États-Unis (Maryland)	Simulation à évènements discrets	• L'étape de retirer l'écouvillon du tube de prélèvement était un goulot d'étranglement important. Utiliser des tubes de prélèvement qui permettent de ne pas laisser l'écouvillon dans le tube; • Faire plus d'essais sur l'impact de la variation de la demande en analyse et l'arrivée des échantillons au courant de la journée puisque les laboratoires sont impactés par ceux-ci; • Utiliser les équipements qui ont un taux d'utilisation faible pour les affecter à d'autres tâches;
Qaqish et al. 2022 [12]	Jordanie	Analyse des données historiques et enquête auprès des laboratoires	• Les laboratoires qui travaillent en continu, soit 24 heures par jour, étaient plus efficaces pour maximiser les ressources matérielles plutôt que les quarts de travail courts de 16 heures ou moins; • Avoir accès à plus de travailleurs qualifiés et aux équipements;

Tableau 2-3 (suite): Revue de la littérature de différents projets portant sur l'organisation des laboratoires d'analyse de COVID-19 par rt-PCR

Articles	Pays/Région	Méthodes utilisées	Observations/recommandations pour les laboratoires
Gupta et al. 2020 [13]	Inde	Test de différents scénarios sur les laboratoires	• Efficacité plus élevée pour des quarts de travail de 24 heures au lieu de 16 heures ou 9 heures puisque les rt-PCR et les machines à extraction font plus de travail par équipement. (Nombre échantillons/ressources); • Former de la main-d'œuvre qualifiée; • L'installation d'équipement d'extraction d'ARN viral devrait augmenter la capacité des laboratoires • Avoir une meilleure coordination entre la collection des échantillons, le transport des échantillons et les laboratoires;
Torres et al. 2021 [14]	Équateur	Analyse des données historiques sur les temps de processus dans les laboratoires	• Lorsque les analyses sont centralisées, les temps de traitements sont plus importants pour retourner un résultat; • L'arrivée des échantillons avait un impact sur les temps pour retourner les résultats; • Problème au niveau de la standardisation des laboratoires. Les laboratoires n'avaient pas tous accès aux mêmes équipements.

Tableau 2-3(suite)): Revue de la littérature de différents projets portant sur l'organisation des laboratoires d'analyse de COVID-19 par rt-PCR

Articles	Pays/Région	Méthodes utilisées	Observations/recommandations pour les laboratoires
Khadra et al. [15]	Népal	Analyse des données historiques	• Les laboratoires doivent optimiser l'utilisation du réseau de laboratoires, la distribution des échantillons entre les laboratoires était inégale; • Mise en place de standards pour les séquences d'analyses et les méthodes de travail entre les laboratoires • Les laboratoires doivent diminuer leur dépendance aux ressources externes;
Unmaru 2020 [16]*	Continent africain	Questionnaire dans les laboratoires	• L'accès aux équipements pour faire l'analyse rt-PCR ainsi que trouver des gens avec des compétences est très ardu dans plusieurs régions. Les recommandations sont d'utiliser des tests rapides même si ceux-ci sont moins sensibles.

Dans cette partie de la revue de la littérature, il est possible d'observer que le contexte socio-économique du pays ou de la région a un impact sur les défis rencontrés par les laboratoires de dépistage de COVID-19 par rt-PCR. Les recommandations vont donc différer d'un projet à l'autre. Pour le pays à développement humain (IDH) très élevé (États-Unis) [11], l'accès au réactif ou à des équipements est un moindre enjeu. Pour ce qui est des pays avec un IDH moyen (Inde, Népal, Équateur, Jordanie) [12], [13], [14], [15], ceux-ci commencent à avoir des défis au niveau de l'accès aux réactifs, aux équipements et à la main-d'œuvre qualifiée. Bien que des modifications soient possibles, les santés publiques se butent à un manque de ressources, ce qui complexifie l'organisation. Pour terminer, pour des pays avec un indice de développement plus faible (continent africain) [16], la mise en place des laboratoires peut être ardue, les recommandations s'orientent davantage vers la mise en place de méthodes plus simples, mais moins efficaces, telle que l'utilisation de tests rapides, comme c'est le cas à plusieurs endroits sur le continent africain.

2.3.1 Analyses comparatives (Benchmark)

Une analyse comparative (benchmark) est un outil fréquemment utilisé afin d'évaluer la performance d'une organisation par rapport à son secteur d'activité. Une analyse comparative dans le cadre de notre étude est intéressante non seulement pour mieux comprendre comment les laboratoires au Népal performent par rapport aux autres laboratoires, mais également pour mieux cerner les potentiels d'amélioration possibles des opérations des laboratoires. Afin de procéder à des analyses comparatives entre laboratoires, des indicateurs de performance sont utilisés. Les indicateurs de performances sont des mesures quantitatives qui permettent de dévaluer la performance d'un processus à l'étude. Dans le cas précis de notre étude, un indicateur de performance fréquemment utilisé est le temps requis pour communiquer un résultat [11], [14], [12]. Ce temps réfère typiquement au temps écoulé entre le moment de l'arrivée de l'échantillon et l'envoi du résultat.

Les comparaisons restent cependant difficiles à faire dans plusieurs contextes, car bien qu'il y ait de bonnes pratiques en place pour les laboratoires de dépistage de COVID-19 mis en place par l'OMS, chaque région a établi des protocoles en fonction des ressources disponibles. Par exemple, pour une certaine région, il était possible de faire des duplicatas pour faire une double vérification des résultats et limiter les erreurs comme c'est le cas pour le projet au Maryland aux États-Unis

[11] ce qui n'est pas le cas dans tous les laboratoires. Certains pays font face à une pénurie de réactif [16], [15], [12] qui peut dans certains contextes influencer les décideurs à ne faire qu'un seul test sur l'échantillon. Les laboratoires qui effectuent un duplicata ont le double de test à traiter par rapport au même nombre d'échantillons à traiter. Aussi, dans certains laboratoires, des machines sont accessibles pour effectuer des étapes tandis que les mêmes étapes sont effectuées manuellement ailleurs. Elles prennent alors beaucoup plus de temps comme c'est le cas pour les machines d'extraction ADN qui ne sont pas accessibles dans tous les laboratoires ou même s'ils sont accessibles, ils ne peuvent être utilisés faute de réactifs spécifiques à ces machines.

Des défis de comparaison sont présents non seulement entre les différentes études, mais également entre la comparaison de différents laboratoires au sein d'une même étude. Il a été observé dans plusieurs études qu'il fût possible de transposer les résultats pour plusieurs cliniques ou laboratoires comme pour le projet au Maryland aux États-Unis [11] et le projet avec les dispensaires au Kenya [17] puisque les systèmes étaient relativement uniformes d'un endroit à un autre. Par exemple, pour les laboratoires au Maryland, les équipements utilisés étaient les mêmes pour chacun d'entre eux.

Pour d'autres projets, il n'était pas possible de faire une généralisation. C'est le cas par exemple pour le projet portant sur les cliniques de dépistage de mammographie [18] et ceux-ci mentionnent qu'il n'était pas possible de faire une généralisation à partir du modèle, comme les cliniques avaient des ressources différentes. Cependant, le modèle de simulation était facilement adaptable avec un scénario précis pour une clinique particulière.

Pour conclure par rapport à l'analyse comparative (benchmark), c'est donc un défi actuellement de faire la comparaison entre les laboratoires, puisque les métriques et les méthodes dans les études analysées ne tiennent pas compte des nuances des différents contextes des laboratoires (automatisation VS manuel, accès au réactif, méthode utilisée, etc.).

2.3.2 Goulot d'étranglement

Un goulot d'étranglement se produit à une étape d'un processus lorsque celle-ci reçoit une charge de travail plus d'importance par rapport aux ressources en place disponibles. L'étude des goulots d'étranglement est intéressante dans une optique de trouver des solutions pour augmenter la performance puisque ceux-ci créent des retards et des interruptions dans les opérations. La majorité

des projets de recherche étudiant sur les laboratoires de dépistage de COVID-19 par rt-PCR, tentent d'identifier les goulots d'étranglement. Les différentes études montrent qu'ils se situent à différentes étapes du processus dans les laboratoires. Par exemple, dans l'étude de El Hage et al. 2021 [11],l'étape de retirer l'écouvillon du tube de prélèvement lors de l'étape de la préparation des échantillons a été identifiée comme un goulot d'étranglement. Dans l'étude de Yu et al. 2021 [21], ce sont les machines d'analyse rt-PCR qui devenaient saturées et créaient un goulot d'étranglement. Pour l'étude de Gharizadeh et al. 2021. [10], la préparation des échantillons avant d'envoyer dans les équipements automatiques dus à un manque de techniciens créait un goulot d'étranglement. Pour ce qui est de l'étude de Saidani et al. 2021 [22] les manquements en équipements d'analyse rt-PCR et le manque de personnel qualifié, ce qui créait un goulot d'étranglement pour la préparation des échantillons.

Dans les diverses études qui mentionnent les goulots d'étranglement, ceux-ci semblent se trouver principalement au niveau de la préparation des échantillons et des équipements tels que les rt-PCR. Il devient néanmoins laborieux de comparer les résultats entre eux puisque les laboratoires ont tous des organisations distinctes. Voici quelques divergences qui ont été relevées dans les différentes études :le nombre d'échantillons à traiter peut-être très différents d'une étude à l'autre. Certains laboratoires effectuent un duplicata des échantillons alors que d'autres laboratoires effectuent un seul test par échantillons. Un autre aspect qui crée des défis est les frontières du système. On parle ici de frontière du système par les étapes du processus qui sont incluses dans l'étude ou non.

Il devient donc complexe de comparer les résultats obtenus d'un laboratoire à un autre dû aux différences importantes entre les laboratoires.

2.3.3 Impact des facteurs extérieurs

Dans plusieurs articles, le principal facteur qui impacte la performance des laboratoires est la variabilité dans l'arrivée d'échantillons pour ce qui est des laboratoires de dépistage de COVID-19 par rt-PCR. Les fluctuations peuvent être de sources diverses. Elles peuvent être causées principalement par des défis de coordination entre les laboratoires et des pics de dépistages pour donner suite à certains évènements (interruption pendant les périodes de fête, augmentation du nombre de cas positifs durant chaque vague, etc.) [11], [14].

C'est d'ailleurs un phénomène répandu au-delà du contexte du dépistage de COVID-19. Un projet de dépistage du cancer du col de l'utérus, Rositch et al. 2022, montre également que la variabilité de la demande (arrivée des prélèvements à tester) est un des facteurs externes qui avait un impact important sur la performance. Celle-ci était causée principalement par deux éléments : des problèmes d'approvisionnement en tige de curetage dans les cliniques (ce qui crée des interruptions dans l'arrivée des échantillons) et la mise en place de campagnes de dépistage.

D'autres facteurs externes ont également été mentionnés tels que des problèmes d'approvisionnement en réactif dans quelques études qui affectaient le fonctionnement des laboratoires et ultimement allongeait le temps pour faire retourner les résultats aux patients [13], [12], [19].

Il est donc primordial d'avoir une bonne stratégie de coordination entre les besoins de la santé publique et les ressources disponibles des différents laboratoires pour optimiser la performance de ces derniers.

2.4 Organisation des laboratoires

Nous avons présenté précédemment qu'il est difficile de faire des analyses comparatives puisque les laboratoires ont des organisations différentes. Dans cette section, nous décrivons les différentes organisations, c'est-à-dire les moyens mis en place pour effectuer les analyses : les équipements, les réactifs, le type de personnel et les horaires de travail. La présente section présentera l'impact de l'organisation des laboratoires sur la performance des laboratoires.

Impact du type de ressources utilisées

Les différents projets de la revue de la littérature analysés utilisaient des ressources variées pour une même tache, qui ont été ici divisées en deux grandes catégories: les ressources humaines (travail manuel) et les ressources matérielles (travail automatisé).

Dans le projet d'analyse de clinique de mammographie située à Rio De Janeiro [18], les auteurs ont testé différentes variations dans les horaires de travail et l'accès aux équipements et il en ressort que les systèmes étaient beaucoup plus sensibles aux ressources humaines (les techniciens) qu'à l'accessibilité aux équipements pour faire la mammographie. Un manque de techniciens avait tendance à faire augmenter rapidement le temps d'attente alors qu'avoir une machine au lieu de

deux pour les mammographies avait beaucoup moins d'impact. Une autre différence qui ressortait de cette étude était que les ressources humaines (travail manuel) avaient des temps de processus plus sensibles que les équipements (travail automatisé). Effectivement, un test effectué avec une machine a un temps de processus standard alors qu'avec les techniciens, les variations sur les temps de processus sont plus importantes.

Un autre exemple est illustré dans un projet DES laboratoires de dépistage de COVID-19 par rt-PCR au Maryland avec [11], le goulot d'étranglement était causé par l'étape qui demande le plus de ressources humaines, c'est-à-dire l'étape de retirer manuellement l'écouvillon du tube de prélèvement avant de procéder à l'analyse. En effet, il s'agissait d'une des seules étapes qui n'était pas automatisée.

Dans le cas où le personnel était plus polyvalent que les équipements [20], le personnel peut effectuer plusieurs tâches différentes. Il est alors possible de réorganiser l'horaire de travail et d'absorber plus facilement des variations de la charge de travail, ce qui est moins possible avec des équipements qui sont spécialisés pour une tâche spécifique. Avoir du personnel flexible qui peut faire plus qu'une tâche contribue à rendre les systèmes plus résilients.

L'impact d'avoir des ressources humaines (manuel) par rapport à des équipements (automatique) sur la performance dépend donc du type de scénario. Dans certains scénarios, les machines étaient plus efficaces et plus rapides pour traiter l'entité, ce qui permettait d'améliorer les performances. Cependant, dans d'autres scénarios, la polyvalence des ressources humaines (manuel) permettait d'être plus efficace puisqu'elle accordait une meilleure résorption des changements.

2.4.1 Optimisation des horaires de travail

L'une des dimensions importantes du projet de recherche est l'organisation des horaires de travail. Une recherche dans la littérature par rapport à l'optimisation des horaires dans le secteur de la santé a été effectuée afin de voir quelles sont les stratégies utilisées pour optimiser les horaires avec la DES. Dans notre contexte, les horaires de travail n'étaient pas connus précisément. Nous avons donc dû les reconstruire et les tester par la simulation. Nous analysons ici les travaux qui ont également utilisé la simulation dans leur processus d'optimisation des horaires.

Dans Ahmed et al. 2011 [21], les auteurs ont utilisé un processus itératif d'amélioration d'horaires infirmières/patients avec l'aide de la DES dans les cliniques de traitement de chimiothérapie. La

technique consiste à démarrer avec un horaire de départ et par la suite regarder le taux d'utilisation des ressources (infirmières). Dans ce cas précis, les auteurs ont utilisé une heuristique qui effectue un processus itératif par lequel ils ont transféré des heures des plages horaires qui se retrouvaient en surplus d'infirmières vers les plages horaires qui étaient en déficit d'infirmières. Le tout respecte certaines contraintes (ex. : continuité des horaires, etc.) Plusieurs itérations sont effectuées dans la DES jusqu'à l'obtention du meilleur horaire en fonction des indicateurs de performance sélectionnés pour le projet. Les indicateurs de performance utilisés dans ce projet étaient le temps d'attente des patients, le débit de patient et le taux d'occupation des infirmières. Le projet a permis de développer des horaires qui rendaient possibles l'augmentation du débit de patients, la diminution du temps d'attente et la maximisation de l'utilisation des ressources.

Finalement, Huschaka et Denton 2008 [22] ont utilisé une technique similaire pour créer des horaires pour des centres ambulatoires. L'équipe avait un processus d'optimisation d'horaires qui consistait à modifier ceux-ci pour les patients et pour les ressources (ex. : infirmières) en fonction des différents indicateurs de performances (ex. : temps d'attente des patients, pourcentage d'utilisation des ressources). Un horaire de départ avait été développé et des essais de divers scénarios avec différents débits de patients et réallocations de ressources ont été effectués pour trouver l'organisation et l'horaire optimaux. Les indicateurs de performance utilisés dans ce projet étaient le temps d'attente des catégories de patients, les débits de patients et les temps d'attente en fonction des soins reçus. Dans le cas de ce projet, même si l'équipe avait réussi à optimiser les horaires, celle-ci a atteint la limite puisqu'un goulot d'étranglement important se trouvait au niveau des chambres de réveils.

2.5 Points saillants de la revue de la littérature

La présente revue de la littérature a fait ressortir les défis spécifiques aux laboratoires et quelques enjeux spécifiques aux cliniques de dépistage. Les principaux enjeux sont les suivants :

1. Les équipes de travail ont fait face à des défis dus au manque de données pour ce qui est de la conception des projets dans le contexte de la pandémie. Ils ont dû développer une étroite collaboration avec les acteurs du terrain pour assurer des hypothèses de travail crédibles;
2. En cas de manque d'information au niveau des horaires de travail, il est possible avec une heuristique de retrouver le fonctionnement des laboratoires plausible;

3. Le niveau d'automatisation des laboratoires a un impact sur la performance, c'est-à-dire le temps de processus requis;
4. Dans certains projets, il a été observé que de se procurer des équipements permettait d'augmenter le nombre d'échantillons traités. Toutefois, la présence de ressources humaines permettait une meilleure adaptation par rapport aux modifications. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les machines sont très spécialisées à une tâche alors que la main-d'œuvre peut généralement être formée à plusieurs compétences;
5. Les goulots d'étranglement étaient influencés par de multiples facteurs tels que le nombre d'échantillons à traiter, le nombre de répliques de l'échantillon à faire, l'organisation du travail et les frontières du système;
6. Les études comparatives (benchmark) sont difficiles puisque chaque laboratoire fonctionne de façon différente. Il existe de bonnes pratiques suggérées par l'OMS pour les laboratoires. Néanmoins, dans le contexte, les laboratoires de différentes régions organisent ceux-ci en fonction des ressources disponibles. Aussi, il y avait non seulement des divergences dans les métriques, mais ces dernières ne prenaient pas en compte les disparités et les frontières du système;
7. Plusieurs facteurs externes aux laboratoires avaient un impact sur la performance tel que la variation dans l'arrivée des laboratoires, les campagnes de dépistage qui faisait fluctuer la demande des tests et les défis d'approvisionnement des cliniques de dépistage qui retardaient l'arrivée des échantillons au laboratoire;
8. Dans certaines études, il était difficile d'utiliser un modèle pour reproduire tous les laboratoires/cliniques de dépistage dû à la grande variabilité dans les ressources. Cependant, les études ont mentionné que les modèles étaient facilement adaptables aux différents laboratoires/cliniques de dépistage.

Dans ce projet, nous étudions un cas précis d'organisation de laboratoire qui présente les mêmes défis que ceux cités. Le prochain chapitre décrit notre méthodologie pour répondre à ces défis.

CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE

Afin de répondre aux objectifs du projet, nous avons appliqué la démarche de Law [23] qui vise à développer un modèle de simulation valide et crédible. Nous détaillons les étapes suivies pour mener à terme le projet comme suit :

(1) Formulation du problème. Pour formuler le problème, nous avons procédé comme suit :

a. Ciblé les besoins des parties prenantes : afin de cibler les besoins des parties prenantes, les objectifs du projet ont été élaborés avec les parties prenantes en place (responsable des laboratoires, acteurs de la santé publique locaux, WHO-SEARO, etc.).

b. Effectué une réunion de démarrage (« *kickoff meeting* ») : Il est important de faire une réunion de démarrage avec les gestionnaires et les experts du terrain afin de discuter de différents points importants tels que :

   i. Les objectifs du projet

   ii. Quelles sont les questions qui doivent être abordées par le projet (à cette étape, il est aussi important de définir le niveau de détails requis pour le projet)

   iii. Comment mesurer la performance : les différentes parties prenantes doivent s'entendre sur les indicateurs de performance pour pouvoir évaluer l'efficacité de différents scénarios;

   iv. Définir la portée du projet : il y a plusieurs orientations possibles à couvrir pour les laboratoires d'analyse COVID-19 par rt-PCR. En fonction des besoins, des parties prenantes, des choix ont été faits pour délimiter la portée du projet tout en respectant les besoins en place.

   v. La configuration du système à modéliser;

   vi. L'échéancier du projet

c. Défini la portée du projet : les opportunités d'éléments à étudier dans le cadre des laboratoires de dépistage de COVID-19 par rt-PCR au Népal sont nombreuses. En fonction des besoins des parties prenantes, des choix ont été faits pour délimiter la portée du projet tout en respectant les besoins.

(2) Collecter les données et l'information nécessaire et documenter les hypothèses. Pour ce faire, nous avons :

a. Collecté l'information sur la structure du système et sur les opérations;

b. Collecté les données (lorsqu'accessibles) par rapport aux paramètres du système;

c. Documenté les hypothèses, les méthodes et les données;

d. Collecté les informations au sujet des performances actuelles du système;

e. Choisi le niveau de détails (le niveau de détail dépend de plusieurs facteurs tels que les objectifs du projet, l'accès aux données, les temps et les moyens pour faire le projet, etc.)

Les informations nécessaires pour atteindre les objectifs du projet ont donc été ciblées et différents moyens ont été mis en place pour collecter l'information. Dans le cadre du projet, les bases de données de la santé publique du Népal (NPHL) et la documentation technique des équipements permettaient de trouver une grande partie de l'information. Cependant, certaines informations ont dû être récoltées auprès des acteurs du terrain qui travaillent dans les laboratoires.

(3) Valider les hypothèses de travail: cette étape vise à répertorier toutes les hypothèses, distributions statistiques, le diagramme des processus (« *flow chart* ») et les temps de processus et par la suite faire valider toutes ces données auprès des parties prenantes du projet. Ces informations doivent être validées avant d'implémenter le modèle dans le logiciel de simulation (étape 4). Des réunions hebdomadaires, auxquelles a participé le responsable des laboratoires au Népal, a permis de valider toutes les informations de cette étape pendant l'avancement du projet.

(4) Programmer le modèle : le modèle de simulation a été développé à l'aide du logiciel Simio [24].

(5) Validation du modèle : Avec l'aide de données historiques d'un laboratoire (distribution d'arrivée d'échantillon durant la journée, distribution du nombre d'échantillons par jour, etc.), nous avons testé le modèle et comparé les valeurs des indicateurs de performance obtenus (simulés) et réels.

(6) Élaboration des scénarios, tester les différents scénarios et analyser les résultats obtenus : Différents scénarios ont été élaborés avec les parties prenantes afin de répondre aux questions du projet. Plusieurs scénarios de configurations d'équipes, représentant des évènements possibles (ex. : problème d'approvisionnement de réactif), de multiples types d'arrivées d'échantillons et bien d'autres ont été élaborés. Les divers scénarios élaborés sont alors testés dans le modèle développé avec la simulation à évènements discrets. Les résultats obtenus sont par la suite analysés afin d'observer des tendances, voir l'impact des différents scénarios sur le système, comparer les résultats obtenus avec les résultats obtenus dans la revue de la littérature, etc. À la suite de l'analyse des résultats obtenus de chaque scénario, une attention particulière sera portée aux éléments qui ont un impact sur la performance des laboratoires.

(7) Documenter et présenter les résultats : ajouter le modèle, les scénarios et les résultats des scénarios aux documents contenant les hypothèses, les distributions, les données et les informations présentées à l'étape 2. Par la suite, présenter les résultats aux parties prenantes du projet.

Dans ce qui suit, nous détaillons des aspects dans l'approche que nous jugeons pertinents à une meilleure compréhension du travail. Nous décrivons en particulier la période de transition dans la simulation, ainsi que l'heuristique développée permettant de résoudre le problème de planification des horaires des techniciens.

3.1 Période de transition (« *warm-up period* »)

Afin d'assurer d'avoir des données représentatives, il a fallu déterminer une période de transition du système. On entend par période de transition (« *warm-up period* »), la période au début de la simulation qui représente le temps requis pour que le système atteigne son état stationnaire (« *steady state* »). L'état stationnaire (« *steady state* ») est atteint lorsque les variables restent stables dans le temps. Effectivement, lorsque la simulation commence, le système est vide. C'est-à-dire, il n'y a pas d'entité dans le système. Dans le cas précis de notre projet, nous faisons référence aux échantillons. Les temps pour traiter un échantillon ne sont donc pas représentatifs durant cette période puisque les laboratoires fonctionnent en continu. La période de transition a été déterminée de façon graphique en utilisant les données historiques utilisées pour la validation.

3.2 Heuristique d'optimisation des horaires de travail

Les horaires de travail ont été élaborés avec une heuristique semblable aux études présentées à la section 2.4.1 de la revue de littérature. Cette heuristique consiste à partir d'un horaire de départ, utiliser cet horaire pour la simulation et effectuer des cycles itératifs d'amélioration des horaires. Nous avons au cours du travail identifié que les horaires du personnel ont un impact important sur la performance du système. Nous avons donc choisi de générer différents horaires, à l'aide de cette heuristique, afin de pouvoir tester leur efficacité et impact.

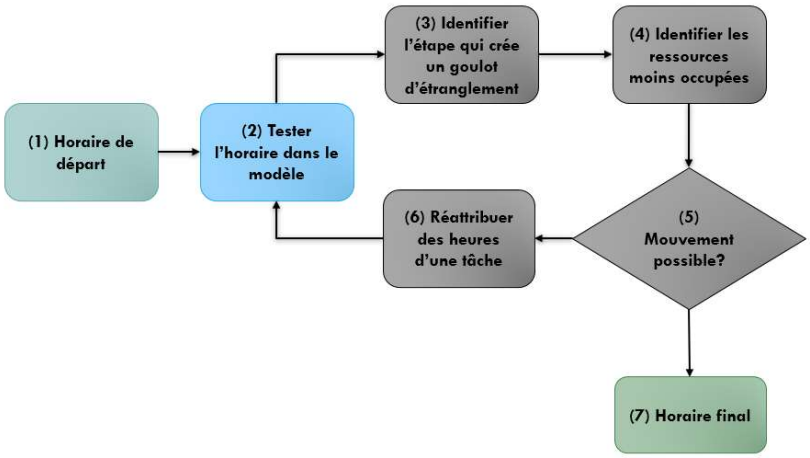


Figure 3-1: Heuristique d'optimisation d'horaire de travail

(1) Création de l'horaire de départ : Les tâches sont initialement réparties sur un horaire de travail. Afin de diminuer les itérations, celles-ci sont disposées de façon logique et plausible sur l'horaire de départ et non de façon aléatoire.

(2) Tester l'horaire dans le modèle : une simulation avec l'horaire est effectuée dans le modèle dans le logiciel de simulation SIMIO.

(3) Identifier l'étape qui crée des goulots d'étranglement : lorsque la simulation avec l'horaire est terminée, les données quant à l'utilisation des ressources sont extraites pour faire une analyse par rapport aux % d'utilisation des ressources et des goulots d'étranglement. Un exemple de tableau avec les pourcentages d'utilisations se retrouve à l'ANNEXE D.

(4) Identifier les ressources moins occupées : les ressources avec un pourcentage d'utilisation moins élevé sont ciblées comme potentiel pour leur transférer des tâches;

(5) Évaluer si des mouvements sont possibles : lorsque les tâches qui créent des goulots d'étranglement ainsi que les tâches moins occupées sont ciblées, vérifier que les mouvements sont possibles. Les mouvements sont possibles lorsque les ressources ont les compétences pour les faire dans la tâche et lorsqu'elles ne sont pas occupées.

(6) Réattribuer les tâches : s'il a été possible de déterminer qu'il y avait des mouvements possibles aux points 3-4-5, les tâches qui consomment moins de % d'utilisation de ressources sont utilisées pour prendre des tâches qui causent des goulots d'étranglement.

Le cycle itératif est effectué jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'opportunité de transférer des tâches d'une ressource lorsque la tâche crée un goulot d'étranglement.

CHAPITRE 4 ARTICLE 1: A SIMULATION-BASED ANALYSIS OF COVID-19 REAL TIME PCR TESTING WITHIN LABORATORY OPERATIONS IN NEPAL

Fannie L. Côté[1], Victor J del Rio Vilas[2], Arunkumar Govindakarnavar[2], Reuben Samuel[2], Dhamari Naidoo[3], Priya Jha[3], Nirajan Bhusal[3], Saugat Shrestha[3], Rashmi Mulmi[3], Runa Jha[4], Lilee Shrestha[4,5], Hannah Baker[6]. Parvathy Krishnan[7,] Joaquim Gromicho[8], Erica Gralla[9], Nadia Lahrichi[1]

[1] CIRRELT & Polytechnique Montreal

[2] WHOSEARO

[3] WHO Nepal

[4] NPHL

[5] MoHP

[6] KIT

[7] Analytics for a better world

[8] ORTEC

[9] George Washington university

Abstract

COVID-19 has challenged entire health systems, including laboratories. To address the increasing demand for tests to inform the epidemiology of the disease containment and for case management purposes, many countries made significant investments to rapidly expand laboratory capacity for detecting SARS CoV-2. Nepal is one such country. Here, we propose the application of a well-established approach, discrete event simulation (DES) modeling, to the analysis of laboratory operations in Nepal. Specifically, we use a series of “what-if” scenarios under different levels of

testing demand and staffing to investigate bottlenecks in the processing of COVID-19 samples in a simulated laboratory environment, assess the impact of potential reagent shortages and increased automation, and more generally, explore the key factors that drive the performance and resilience of the testing system. Results confirm that suboptimal staff allocation and scheduling can be a major limiting factor in providing laboratory results in a timely manner, but better staff allocation can mitigate these problems and reduce the impact of reagent shortages. Increasing automation or better process coordination for sample registration can also lead to better performance. Our findings identify important bottlenecks and challenges, along with ways to address them, and thus provide important lessons for improving disease testing operations for this and future pandemics.

Keywords

COVID-19, laboratories capacity assessment, discrete event simulation (DES), sensitivity analysis

4.1 Introduction

The COVID-19 pandemic has challenged entire health systems, including laboratory operations which have been a cornerstone of the pandemic response. To address this challenge, most countries rapidly expanded and enhanced laboratory capacity for detecting SARS CoV-2 using existing and novel laboratory and surveillance networks (Gupta et al. 2020) [13]. In the southeast Asia region of the World Health Organization (WHO/SEAR), rapid expansion of testing capacity reached to the sub-national level, with over 3500 laboratories (68% from India) performing rRT-PCR using different platforms at the peak of the pandemic. An example of such expansion at sub-national level occurred in Nepal. From a baseline of a single public health laboratory with rRT-PCR capability at the start of the epidemic in early 2020, a network of >100 laboratories, of private and public ownership, are now capable of confirming COVID-19 through molecular testing covering all the seven provinces. Resourcing of these laboratories with trained personnel and equipment required a significant investment.

We aim to explore operational challenges to COVID-19 testing using a simulated laboratory environment built on a model of operating laboratories in Nepal, in order to identify opportunities for improvement. Discrete event simulation (DES) is well suited to this purpose. DES models have been extensively used in healthcare to inform questions related to operations and efficiency, [25],

[26] [27], most commonly by exploring what-if scenarios before investing in process changes [28] DES models can, for example, explore the relative impact of investments – such as buying equipment, or training and re-scheduling staff – in terms of their cost and effectiveness. In El Hage et al. 2022 [11], DES models were used to facilitate scale-up of testing capacity for COVID-19 in a large testing centre at the University of Maryland, US. The model was used to identify bottlenecks in the process and explore a range of potential changes to increase testing capacity. One such change was that by improving the deswabbing step, testing capacity can be almost doubled. In Rositch et al. 2022 [20], DES models were used to guide the planning of resilient operations for a new Human Papilloma Virus-based screening program in Iquitos, Peru. We refer the reader to additional applications of DES modeling supporting health decisions for breast and colon cancer screening [29], [30], [31] and to improve operations in manufacturing and business in Jahangirian et al. 2010 [32].

In this paper, we aim to 1) map out the steps of standard rRT-PCR testing for COVID-19 based on a representative sub-national laboratory in Nepal; 2) identify the bottlenecks in the processing of COVID-19 samples; 3) quantify the impact of disruptions in reagent availability; 4) quantify the benefit of investment in automation; and 5) identify the key factors that drive the performance and resilience of the system. We explore the answers to these questions across different scenarios of demand variability and sample arrival patterns, and different levels of staffing and staff schedules.

4.2 Materials and methods

4.2.1 Materials

To map out the standard testing processes in the laboratories, devise the scenarios, and validate the model, we sought advice from laboratory experts in Nepal, at the National Public Health Laboratory and WHO country office. We also used three sources of data. First, an exhaustive description of the laboratories (both government and privately run) across Nepal (Nepal Ministry of Health and Population, 2021). The document provides details, for each of the 77 laboratories operating at the time of the survey (see below), of the installed equipment, consumables used, staffing with details of the different roles, staff training, laboratory biosafety and bio-security measures, quality assurance and data management. The second source of data comes from the daily COVID-19 situation reports by the Ministry of Health and Population (ref) that provide, for each

laboratory, the number of processed samples per day and the number of positive test results. The third source of data is a survey sent in mid-November 2020 to all the laboratories operating at the time to collect processing times, and validate process flow. In parallel, we drew on our previous work on COVID-19 laboratory testing in a large university laboratory in the US, which will be used as an international benchmark to compare aspects of Nepali laboratory operations [11].

4.2.2 Methods

Discrete event simulation (DES) models represent entities, such as patients or samples, as they proceed through a process. The models are designed to represent a service system and to allow decision-makers to explore a variety of "what-if" scenarios. These scenarios allow testing different combinations of operational decisions and predicting how they might impact the system's performance and its ability to meet its goals. We followed Law's six steps [33] in building our model, namely: 1) setting goals and objectives and defininge the scope of the problem; 2) mapping the process: designing the model at a conceptual level by describing the process to be modeled in sufficient detail to capture interactions among entities (such as patients or samples) as they move through the steps in the process and encounter resource constraints; 3) implementation: building the simulation model; 4) verification and validation: ensuringe that the model represents the process and meets stakeholder needs; 5) experimental design: specifying the key performance indicators (KPIs) to evaluate performance and the 'what-if' scenarios to be tested; and 6) analysis: computinge the KPIs for the 'what-if' scenarios and interpreting the results.

Step 1 was already discussed when defining the scope of the problem. We discuss steps 2-5 in this section and step 6 later.

4.2.2.1 Mapping the process

Figure 4-1 represents the processes executed in a standard laboratory performing PCR testing for SARS-CoV-2 in Nepal. There are six major steps: sample arrival (step A), reception of samples (step B), data entry (step C), preprocessing of the samples (step D), analysis of samples (step E), and processing/reporting of results (step F).

At Step A the samples may arrive in two distinct ways, either from within the facility where the laboratory is installed (Step A2; e.g. a patient referred for testing from doctors within the same hospital where the testing facility is located), or from outside by courier or other means (Step A1;

e.g., samples taken at a testing centre elsewhere)). The arrival distributions of these two modalities are different. Outside samples are received in boxes of about 30 samples for example (Step B3), whereas samples from within the same facility are received in batches already unpacked (Step B4). Outside samples are then manually identified (the sample number is handwritten in different places; Step C5). At this point, two different trajectories are followed in parallel for these outside samples: the sample is sent for processing (solid line in the figure) but it must also be registered (dashed line in the figure). Registration involves entering patient information in an information system (Step C6). After identification, samples are racked and either registered directly or sent for processing if the wait time for registration is high. Registration must be completed before results can be reported. All samples are then racked, uncapped and deswabbed (Step D). Sample processing starts in Step E. Samples are transferred into 96 well plates (Step E9). When the plate is filled, RNA extraction commences either automatically (if the RNA extraction machine and reagent are available) or manually (in any other situations, e.g. either absence of automatic RNA extraction equipment or lack of the appropriate reagent). RNA extraction will take different amounts of time depending on the type of extraction kit used. Once completed, samples are transferred to qPCR for the amplification reaction (Step E14). Step F (processing of results) comprises export of the results to the system. Results are then analyzed by senior microbiologists / technologists. If results are conclusive, results are reported; otherwise, samples are retrieved and sent back to be re-processed (to Step E).

The steps above are generic and reflect the process carried out in a standard laboratory. Discussions with laboratory experts show that staff organization (e.g., scheduling), capacities (e.g., number of staff and number and type of equipment), level of automation (e.g., barcoding) and demand (e.g., sample arrivals) are the characteristics that distinguish the laboratories from one another.

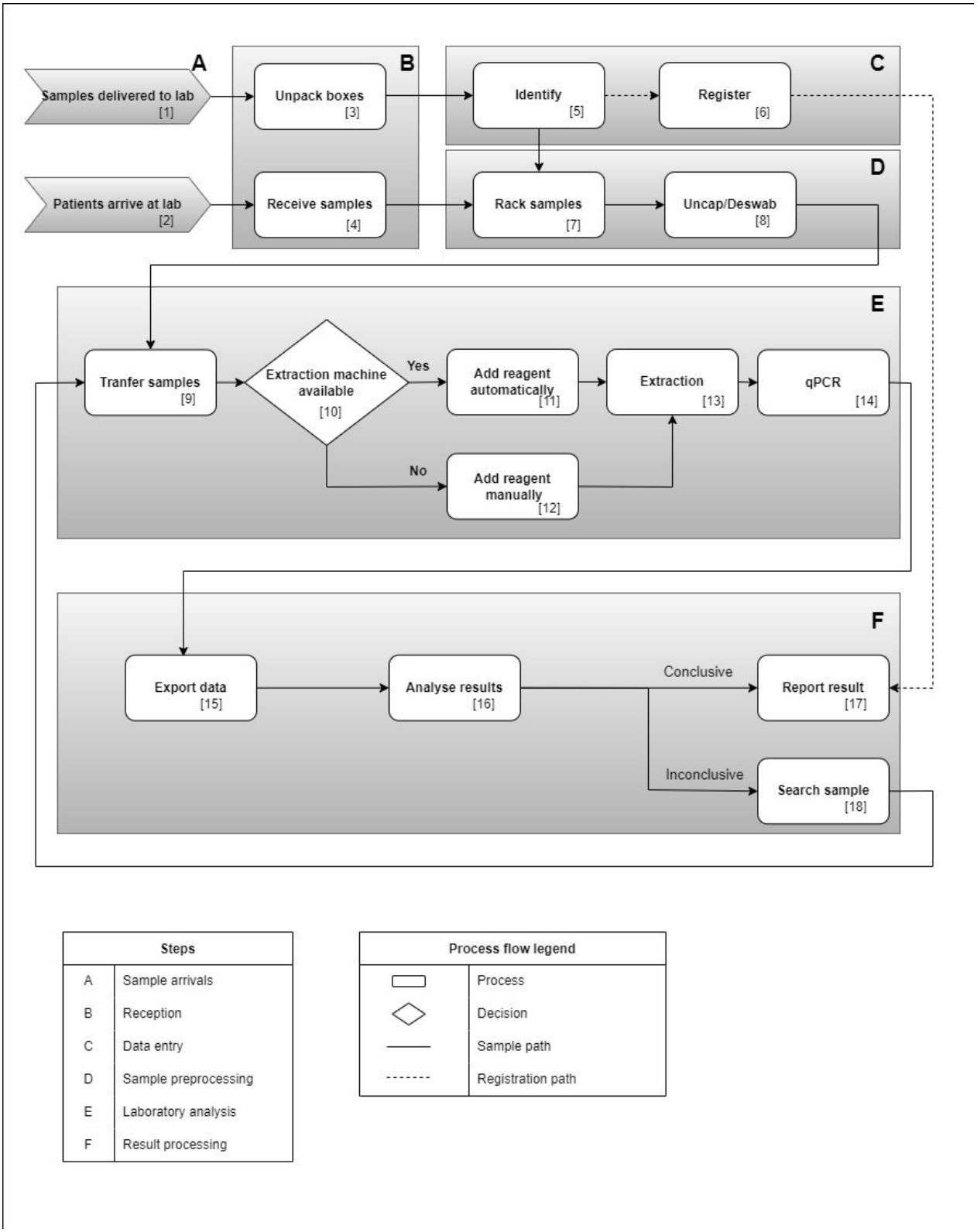


Figure 4-1: Flow of samples in a standard COVID-19 laboratory.

4.2.2.2 Data and Parameters

Parallel to process mapping, we also completed the collection of input data to inform the model (Table 1). These data were elicited during a number of online facilitated discussions with the laboratory experts. Experts were asked to provide evidence based on a standard laboratory and for a representative period of operations; i.e., when the laboratory was neither exceptionally busy nor exceptionally idle. Additional information was collected from the MOHP documentation (Ministry of Health and Population, 2020). The goal was to characterize the staffing levels, equipment availability, processing times, and other operational characteristics under normal circumstances; we later introduce several kinds of exceptions in the virtual experiments (see Section 4.4.3). Table 1 shows the inconclusive test rate, number of staff, amount of equipment for a typical laboratory, and time distributions for each of the steps of the process as elicited from the experts. These times are given as a triangular distributions because processing times are not always the same: the triangular distribution parameters are the minimum, most common, and maximum processing times.

Another important characteristic is the sample arrival pattern, which describes how frequently samples arrive at the laboratory for testing. Discussions with the experts made clear that sample arrival patterns were different in terms of the number of samples, how frequently they arrive, and whether they need to be identified and registered. Some laboratories mainly serve internal patients whose samples arrive occasionally throughout the day and do not need to be registered (skipping Step C in Figure 4-1), while others receive larger batches containing many samples which all need to be registered, and some receive a mix. Table 1 shows our baseline scenario with some samples (20%) arriving from internal sources throughout the day and others (80%) from external sources in four different batches. Other arrival patterns tested as “what-if” scenarios are described later.

Table 4-1: Data for the baseline scenario

Baseline Scenario	
Sample arrival	Distribution, 20% internal and 80% external in 4 batches
Inconclusive test rate	5%
Processing times	Identif. (in sec/sample) : Random.Triangular(25,27.5,30) Regist. (in sec/sample) : Random.Triangular(30,60,90) Export data (in min/plate) : Random.Triangular(20,25,30) Analyze result (in min/plate) : Random.Triangular(18,20,22)
Equipment	2 RNA extraction, 2 qPCR (96 samples)
Number of staff	8 staff working 8 hours under different schedules (2 data entry, 4 technical staff, 2 scientific staff)

Regarding manpower, experts confirmed that staff members may switch back and forth between different tasks frequently throughout the day. At the same time, staff with different skills performed different sets of tasks. (Typically, technical skills are required for Steps B, D and E in Figure 4-1; scientific skills are required for Step F; and Step C does not require any specific domain skills). To represent this situation, the model takes as an input a schedule showing which staff worked on each task for every hour of the day. Figure 4-2 shows an example schedule. The schedule, of course, has an important influence on the processing time for sample testing (as we show later). To create the schedule, we followed a heuristic: an initial schedule is created for a given number of staff with different skillsets (based on discussions with the experts we selected a baseline case with 8 staff members). Next, the DES model is run with this schedule, and we examine the utilization rates (defined as the ratio between the total number of hours worked and total number of available hours) for all the process steps to see whether some are particularly high. If one step is more highly utilized

than others, a qualified staff member is moved to this task from a less-utilized task (for one or more hours of the day). With the updated schedule, the model is run again, and the process repeats until further movements do not improve performance (see below).

	Type of staff	Data entry (2)		Technical staff (4)				Scientific Staff (2)	
	Step	C	C	B	D	E	E	F	F
AM	8:00-9:00	Identify [5]	Register [6]	Unpack boxes [3]	Uncap/Deswab [8]				
	9:00-10:00	Identify [5]	Register [6]	Receive samples [4]	Uncap/Deswab [8]				
	10:00-11:00	Identify [5]	Register [6]	Unpack boxes [3]	Uncap/Deswab [8]				
	11:00-12:00	Identify [5]	Register [6]	Receive samples [4]	Uncap/Deswab [8]				
PM	12:00-1:00	Identify [5]	Register [6]	Receive samples [4]	Uncap/Deswab [8]	Tranfer samples [9]	Tranfer samples [9]	Export data [15]	Analyse results [16]
	1:00-2:00	Identify [5]	Register [6]	Receive samples [4]	Uncap/Deswab [8]	Tranfer samples [9]	Tranfer samples [9]	Export data [15]	Analyse results [16]
	2:00-3:00	Identify [5]	Register [6]	Unpack boxes [3]	Uncap/Deswab [8]	Add reagent [11]-[12]	Add reagent [11]-[12]	Export data [15]	Analyse results [16]
	3:00-4:00	Identify [5]	Register [6]	Receive samples [4]	Uncap/Deswab [8]	Add reagent [11]-[12]	Add reagent [11]-[12]	Export data [15]	Analyse results [16]
	4:00-5:00					Tranfer samples [9]	qPCR [14]	Export data [15]	Analyse results [16]
	5:00-6:00					Tranfer samples [9]	Add reagent [11]-[12]	Export data [15]	Analyse results [16]
	6:00-7:00					Tranfer samples [9]	qPCR [14]	Export data [15]	Analyse results [16]
	7:00-8:00					qPCR [14]	qPCR [14]	Export data [15]	Report results [17]

Figure 4-2: Illustration of the schedule used in the baseline scenario

4.2.2.3 Implementation and Validation

The model was developed in Simio, a commercial simulation software package designed for DES. All experiments were run for one complete month of laboratory operations, preceded by a one week warm-up period (to account for samples already in the system at the start of the month). To capture the variability in the system (such as varying sample arrival times and processing times), the model was run 20 times for each scenario to produce a probability distribution of the resulting performance metrics (see below for details).

The model was then verified to test whether it represented the process map (see Figure 4-1). It was first presented to the experts involved in the project. Second, we tested multiple input data (e.g.,

different values) to verify that the model behaved as planned (i.e., results are accurate and aligned with our expectations based on the process map).

Validation is extremely important as it allows us to determine whether the simulation model reflects the system it represents. To do so, we used real data on sample arrivals from November 2021 (see Figure 4-3). We picked this because it was a representative period of operations.

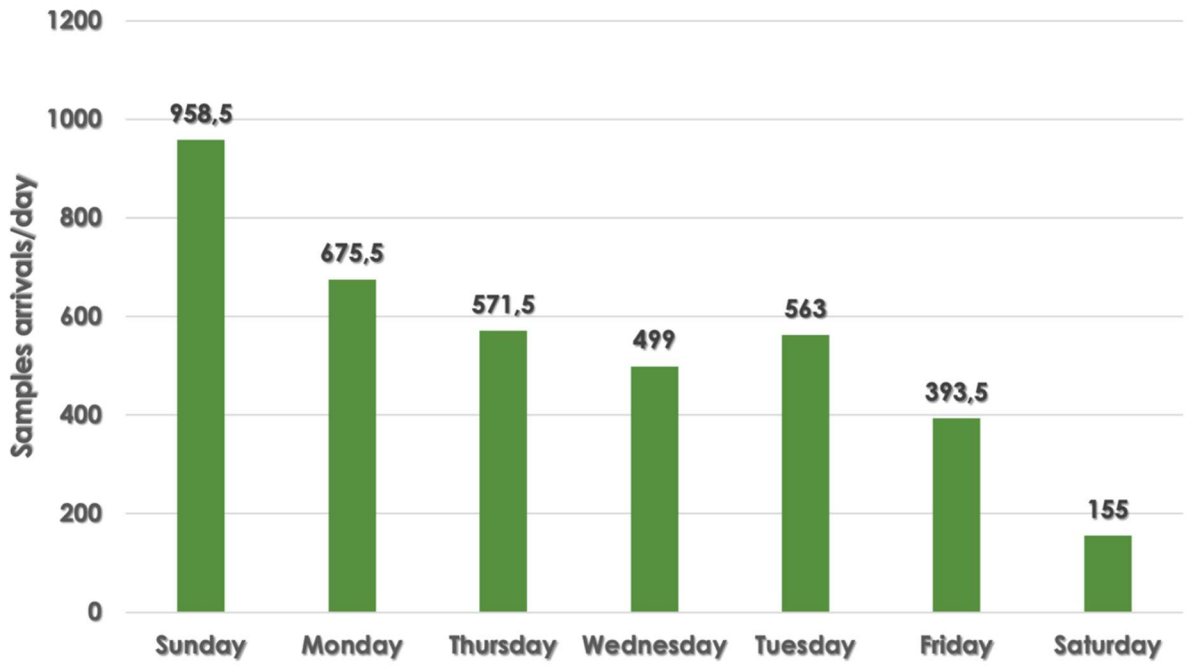


Figure 4-3: Distribution of average sample arrivals per day of week, November 2021 for Provincial Public Health Laboratory – Gandaki (Situation reports, Government of Nepal Ministry of Health and Population). All four weeks have a similar arrival pattern. In Nepal

Based on the real sample arrival data, we used the model to compute initial versions of the processing time distributions for the sample and registration paths (Figure 4-1) and shared them with the experts. We asked the experts to comment on whether the processing times matched their experience in the laboratories, and where it did not, identify the parts of the model which did not match the real process. The model was refined and the process repeated until no further discrepancies were identified. The version validated by the experts produces the processing time results shown in Figure 4-4. Average processing times were 4.4 hours for the “Registration” path and 28.6 hours to report the results (the “Sample” path). The “Sample” path almost always takes

longer than the “Registration” path. On the “Sample” path, we also observe that 50% of samples are processed in less than 30.4 hours and that 95% are processed in less than 60 hours.

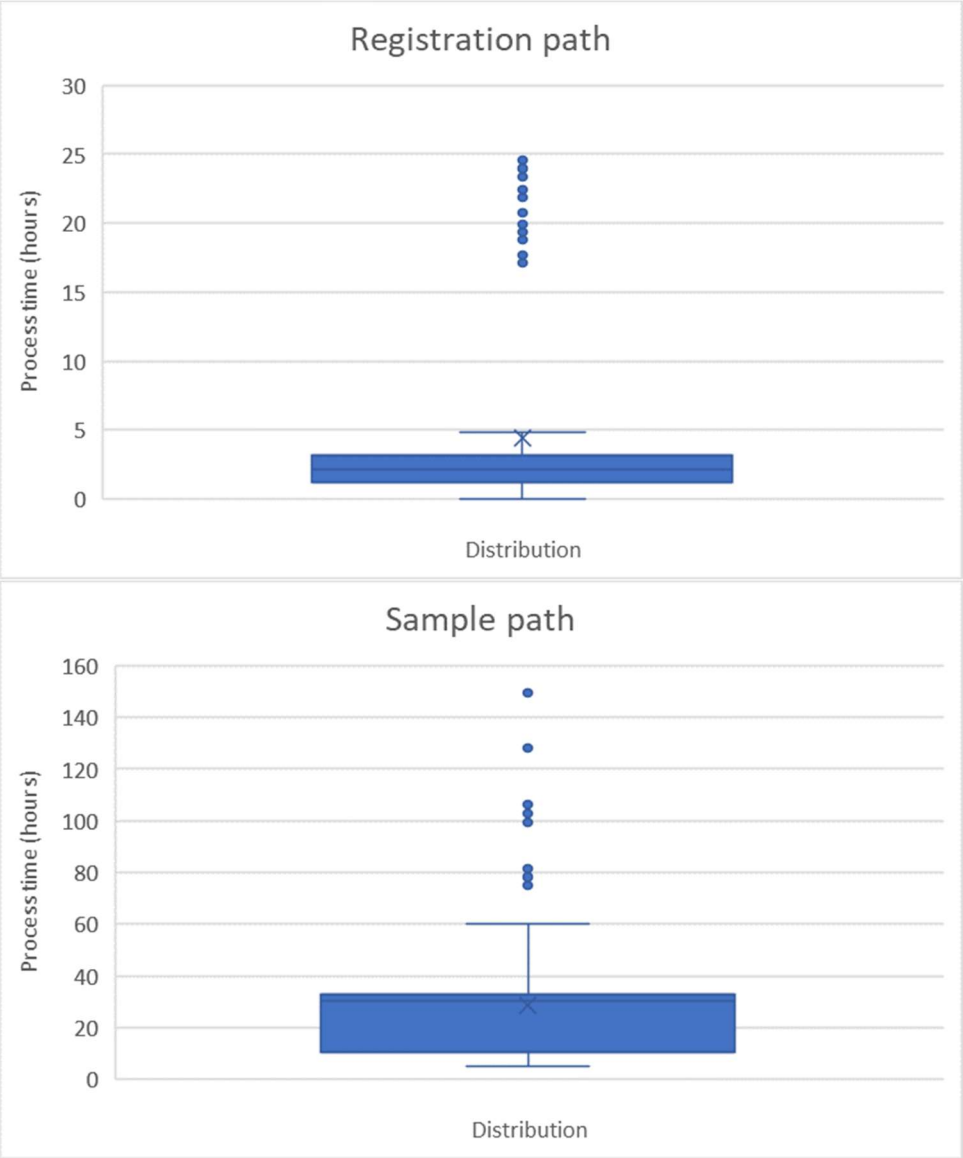


Figure 4-4: Distribution of process times in hours for registration and reporting results for 20 replications. These distributions were shared with experts for validation.

Note : the boxplots illustrate the distribution of processing times. The box shows the 25th to 75th percentile range, the whiskers the range of the distribution, and the points the outliers.).

4.2.2.4 Experimental Design

The experimental design aims to address the objectives raised earlier in the introduction. To that end, we tested the following three scenarios:

Scenario 1: Variation of the total number of staff and the pattern of sample arrivals (i.e., different numbers of samples per day and different arrival patterns during the day). This scenario helps to assess bottlenecks and understand the capacity of the system;

Scenario 2: Disruption in availability of reagent;

Scenario 3: Automation of particular steps (registration and sample transfer).

All these scenarios are run for 20 replications and compared based on two performance metrics: i) total time to report results (or turnaround time), and ii) utilization rates of human resources. Total time to report results refers to the time in the system from sample arrival until the results are reported. Optimally, this time should be as short as possible. After discussion with the experts, a 48-hour target was agreed upon. Utilization rate (or % utilization) refers to the ratio between the *time used to process the samples* and the *time available* for a given step in the process. For example, the utilization rate for the uncap/deswab step is equal to the total time technicians worked on this task divided by the total time they were scheduled to work on the task. If they are busy for that entire period, the utilization rate would be 100%. Where specialized equipment is required for a task, the equipment schedule is also relevant to determining the utilization rate; in this case, the *time available* is the time when the equipment *and* a technician, if required, are scheduled to work on a task.

4.3 Results

4.3.1 Laboratory capacity and performance

We examine first the performance of the laboratory in providing results within the 48-hour target. Figure 4-5 shows the distribution of average time to return results for the baseline scenario (8 staff), across all replications, with different numbers of samples arriving per day (720, 810 and 900 samples). For the two lower numbers, 720 and 810 samples per day, nearly all the samples are

processed in less than 48 hours (below the red line in the figure). For 900 samples per day, most of the samples take longer than 48 hours to process because there is not enough capacity to process them all and therefore they continually queue up to wait at different stages of the process. Thus, the approximate capacity of the baseline laboratory setup is 810. Using this approach, we can identify the approximate capacity of different laboratory setups by finding the maximum number of samples per day for which 95% of samples are processed within 48 hours.

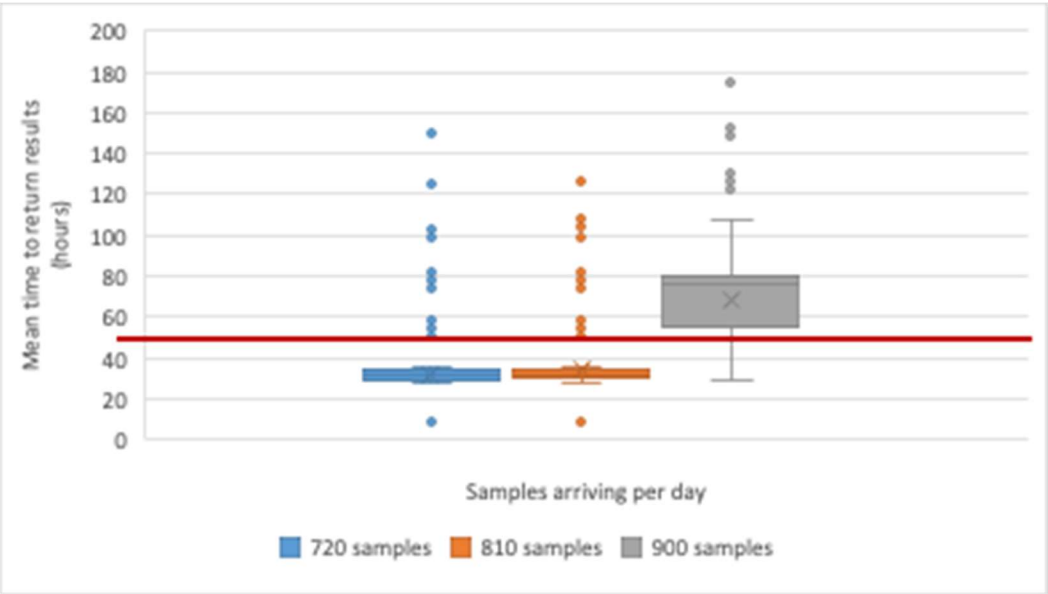


Figure 4-5: Distribution of mean time to return results for the baseline scenario (8 staff), with different numbers of samples arriving per day. The target is to return 95% of results within 48 hours (shown as a red line on the plot).

Figure 4-6 shows the capacity of the laboratory – the maximum number of samples per day – for varying numbers of staff (assuming, as discussed above, that 95% of the samples are to be processed within 48 hours). The analysis assumes the baseline pattern of sample arrivals. As expected, the capacity increases as the number of staff grows, but not in a strictly linear relationship. The capacity is quite low when only 4 or 5 staff are available, and rises more quickly with 6 or 7 staff. Apparently, economies of scale can be achieved with a higher number of staff and samples. Specifically, this efficiency gain appears due to two factors occurring at lower capacities: (1) waiting to process samples until a full plate of 96 is collected, which takes time when sample

arrivals per day are low, and (2) keeping staff working on one task for a full hour, which may be too long when sample arrivals are low.

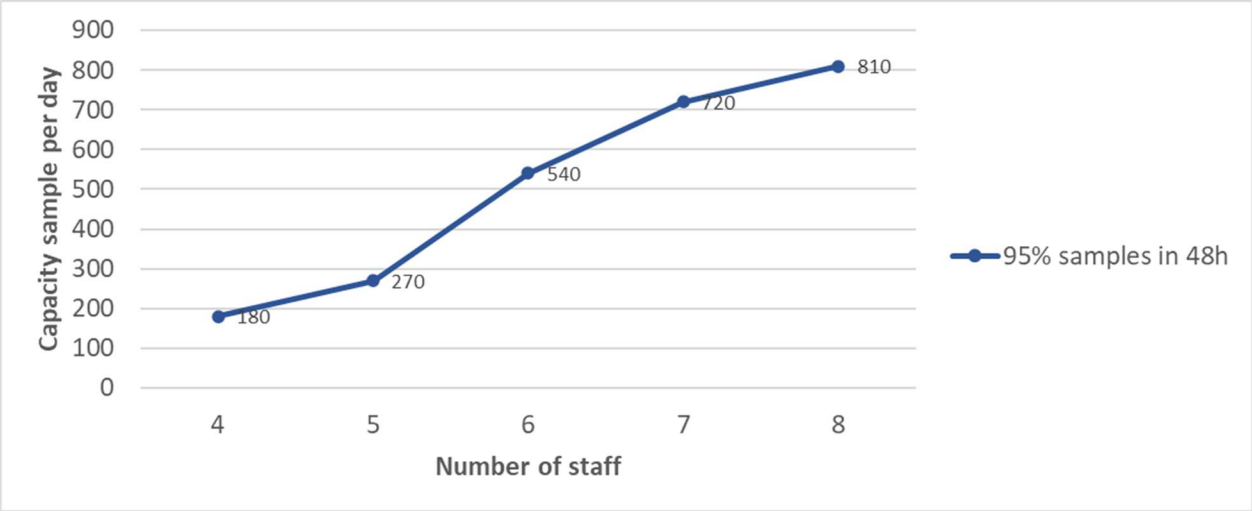


Figure 4-6: Maximum laboratory capacity (number of sample arrivals per day) with various numbers of staff, for the baseline setting sample arrival pattern. The capacity is determined by requiring 95% of results to be processed within 48 hours.

The remaining analyses report the mean time to return results rather than entire distributions since our analysis shows that the mean follows the same trend as the time to process 95% of the results, as evidenced by Figure 4-5.

Next, we examine how laboratory performance changes when the pattern of sample arrivals changes. As discussed earlier, different arrival patterns represent the conditions at different laboratories. Recall that samples may arrive consistently throughout the day from within the same facility, and need not be registered (A2 in Figure 4-1); alternatively, samples may arrive in larger batches from external sources, in which case they do need to be registered (A1 in Figure 4-1). We test four scenarios:

- "80/20": 80% of samples arrive from external sources in four batches at different times throughout the day; 20% arrive from internal sources (the baseline scenario);
- "50/50": 50% of samples arrive from external sources in four batches at different times throughout the day; 50% arrive from internal sources;

- "1 batch": All samples arrive from external sources in one batch at the start of the day;
- "Constant": All samples arrive from external sources in small batches each hour of the day.

Figure 4-7 shows that the mean time to return results does not vary as long as the number of samples arriving per day is lower than 630. However, it increases significantly when the number of samples arriving per day reaches 810, especially for the one batch and the constant arrival cases. These two sample arrival patterns behave very similarly, while the 80-20 and 50-50 patterns are also comparable. The latter have shorter processing times because some of the samples come from internal sources and therefore do not require registration. It is also worth noting that sample arrivals in one batch at the start of the day result in slightly worse performance than smaller batches throughout the day, likely because the single batch means a lot of waiting while the entire batch is processed.

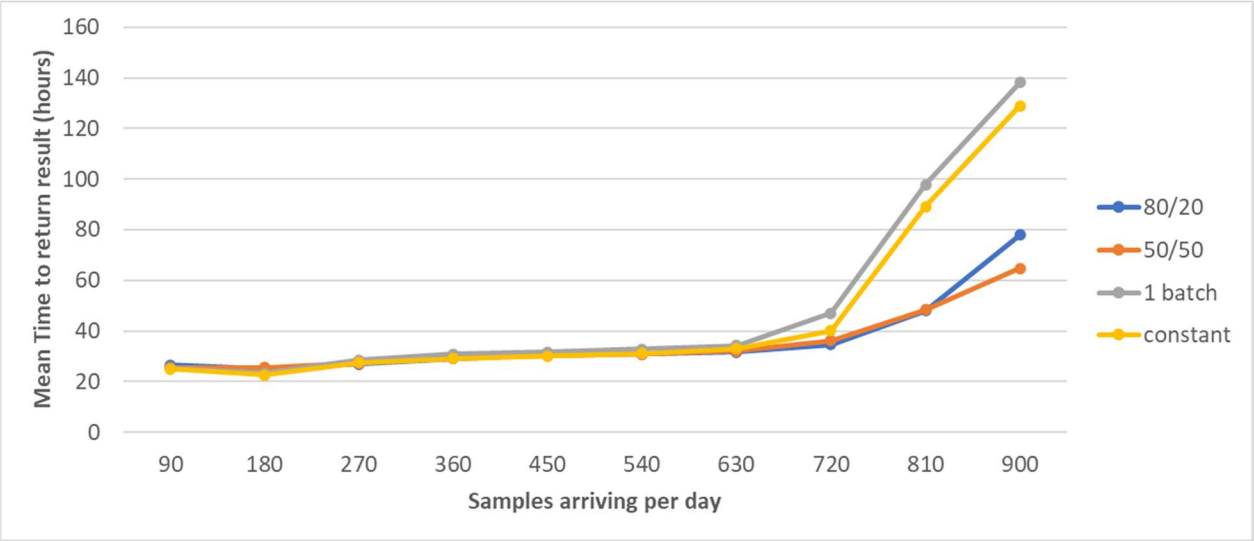


Figure 4-7: Mean time to return results, with various sample arrival patterns. A baseline staffing level is assumed (8 staff).

This trend is also confirmed by the increase in variability in the time to return results. When the number of samples is relatively low (e.g. 540), the distribution of the time to return results is very stable around the mean (+/- 4 hours in general) and does not depend on the sample arrival pattern. On the other hand, when the number of samples is 900 for example, not only does the average

increase, but also the variability of the observed times. The greatest variability (more than 30 hours around the mean) is observed for the “1 batch” and “Constant” patterns.

4.3.2 Bottlenecks and staff scheduling

An analysis of the utilization rates of each process step can help to identify bottlenecks that slow down the entire process and to inform re-allocation of staff to appropriately expand capacity at the bottlenecks. A process step operating near 100% utilization represents a bottleneck in the system, in that it restricts the overall flow through the process (even if capacity exactly equals demand, natural variability in the timing of sample movement through the system means that samples will often have to wait to be processed through any process step operating near 100% capacity). The capacity of the entire process is equal to the lowest capacity of any constituent step. Therefore, re-allocating staff to add more capacity to a bottleneck step can increase the overall rate of sample processing. The first column of Table 2shows the utilization rates for all the process steps, when staff are allocated to tasks according to the schedule described in Figure 4.2 in Section 4.2.2 (we refer to this schedule as Schedule 1). The bottleneck steps (those at 100% utilization rate) are “Identification” and “Registration”.

We consider how to reallocate staff to add capacity to these bottleneck steps. A staggered schedule is employed, where data entry begins early and scientific staff (those handling the tasks highlighted in blue in Table 2) arrive later in the day. The scientific staff have the lowest utilization rates, so we transfer them (one hour at a time) to the bottleneck steps. We develop three alternative schedules in this manner: Schedule 2 sees scientific staff assigned two hours to data entry (1-2pm and 4-5pm); schedule 3 assigns three hours, 1-3pm and 4-5 pm; and schedule 4 assigns four hours between 1 and 5pm. The utilization rates for these three schedules are also given in Table 2. We clearly observe that the bottlenecks (steps at 100% utilization rate) remain identification and registration for schedules 1 to 3 but shift to export data and analyze results for schedule 4, because the scientific staff are now spending too little time on their original tasks.

Table 4-2: Percent utilization for each step in the process for Schedules 1 to 4.

		Schedule 1	Schedule 2	Schedule 3	Schedule 4
Steps	Nb samples/day at Bottleneck	450	720	720	450
B-D	Unpack boxes [3]	50	40	40	25
	Receive samples [4]	72	57	57	36
	Uncap/Deswab [8]	63	73	73	49
C	Identify [5]	100	100	100	47
	Register [6]	100	100	100	52
E	Tranfer samples [9]	79	90	90	45
	Add reagent [11]-[12]	37	41	41	53
	qPCR [14]	52	59	59	23
F	Export data [15]	54	82	82	100
	Analyse results [16]	49	78	78	100
	Report results [17]	3	3	3	2

The overall performance of the laboratory is sensitive to the capacity of the bottleneck steps and therefore is highly sensitive to the scheduling of staff: who works on what tasks, when, and for how long. Figure 4-8 compares the overall laboratory performance of Schedules 1 through 4, in terms of mean time to report results, for different levels of demand (samples arriving per day). Schedule 2, which shifts scientific staff from their former duties to add four hours of registration and identification, dramatically improves the performance compared to Schedule 1. Schedule 3, which adds another two hours on these tasks, also improves performance, but the impact is smaller. With Schedule 4, however, the trend is reversed. By shifting the scientific staff to do eight hours of registration and identification, the system bottleneck shifts to their original (but now somewhat neglected) tasks: analyzing results and exporting data (as shown in Table 2). This bottleneck now restricts the overall capacity of the system more severely than in the original Schedule 1, leading to even worse performance.

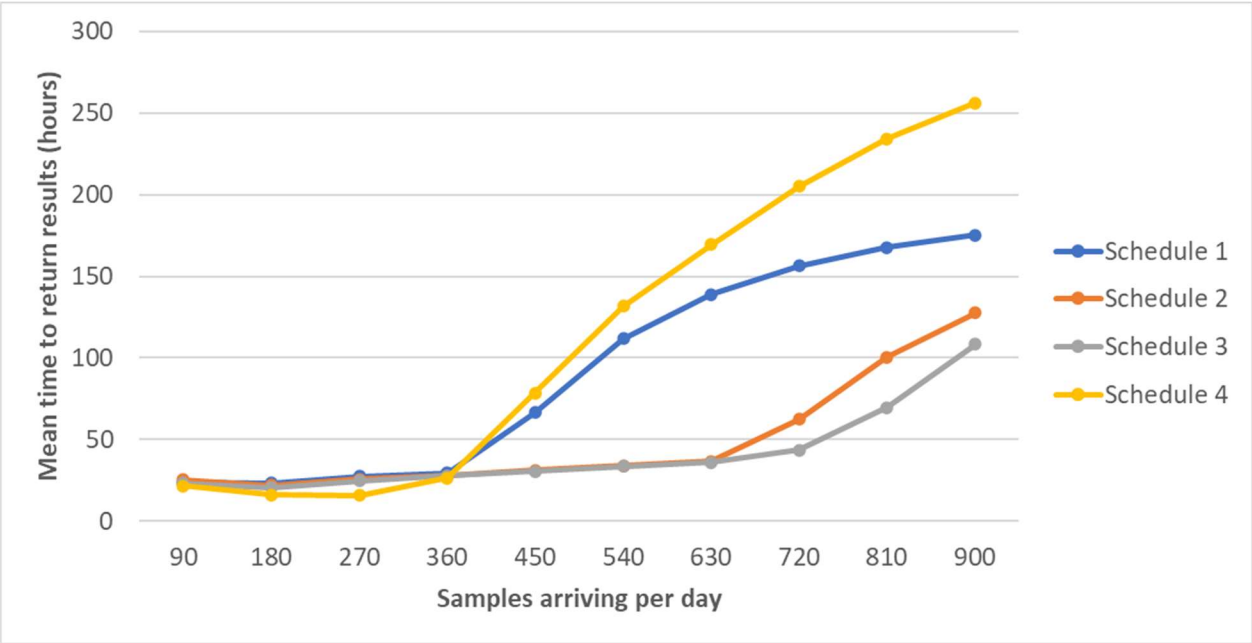


Figure 4-8: Mean times for reporting the results, with different staff schedules and numbers of arriving samples.

4.3.3 Availability of RNA extraction reagent

A reagent is required to extract the RNA, in Step E of the process. Figure 4-9 shows the average time to return results, over time, for reagent shortages of varying lengths: from a one-day shortage up to a five-day shortage. The average time to return results with one-day shortage (orange line) is very similar to the baseline scenario with no shortage (blue line). This one-day shortage has minimal impact because the staff dedicated to extracting RNA are not fully utilized and the bottleneck is elsewhere. For any shortage longer than one day, the time to return results goes up sharply, close to 150 hours on day 6 after a 5-day delay, since there are so many samples in the system waiting for testing. As there is some spare capacity in the RNA extraction step, as soon as reagents become available again the system can eventually “catch up”, but it takes several weeks to do so (more than two weeks for a 2-day shortage, and longer for the others).

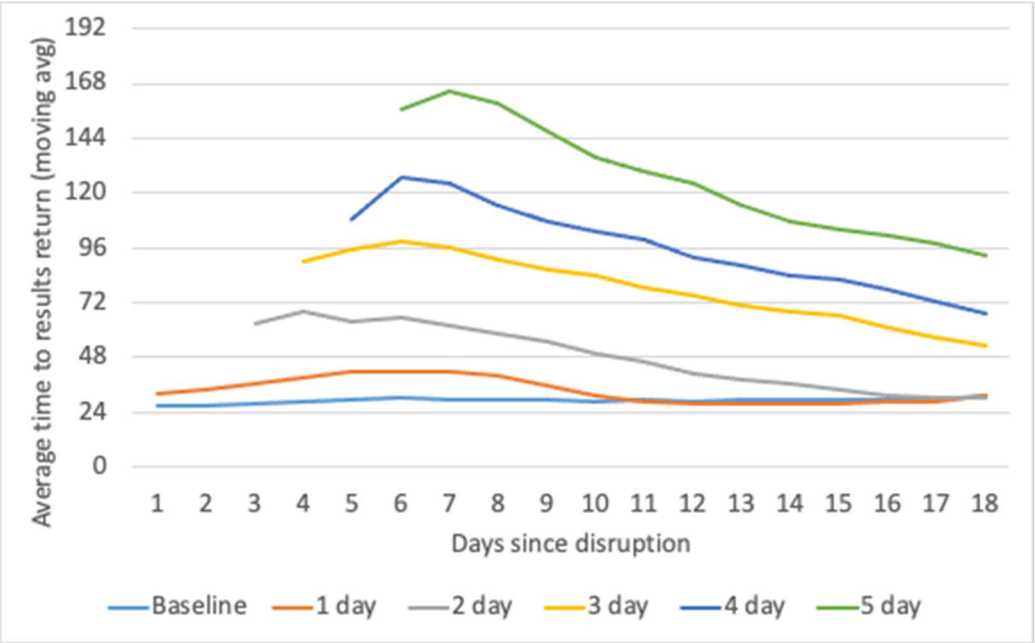


Figure 4-9: Average time to return results after a shortage of RNA extraction reagents lasting varying lengths of time. The first one or two days after the end of the shortage show the longest time to return results, then the system slowly recovers to its original

Note that we expect the same pattern (Figure 4-9) for PCR assay reagents shortages since the PCR step (Step E14) comes right after extraction (Step E13).

A less severe but more common problem is a shortage of the specific kit required to perform automatic extraction. When this kit is not available, automatic extraction cannot be performed, but RNA can still be extracted manually if other reagents are available. Manual extraction is a much slower process than automatic extraction. Figure 4-10 shows the mean time to return results when no automatic extraction kit is available and manual extraction is employed instead. We observe that the mean time to return results starts increasing when the number of samples is greater than 540 per day, for the baseline scenario without automatic extraction (AE). When comparing the results of the baseline scenario with and without automatic extraction, we also observe that the increase is linear and reaches up to six times the time to report results when automatic extraction is employed. However, the figure also shows that by changing the schedules of the staff to add more time for manual RNA extraction (Schedule 5 without AE), it is possible to mitigate the problems resulting from the shortage of automatic extraction kits.

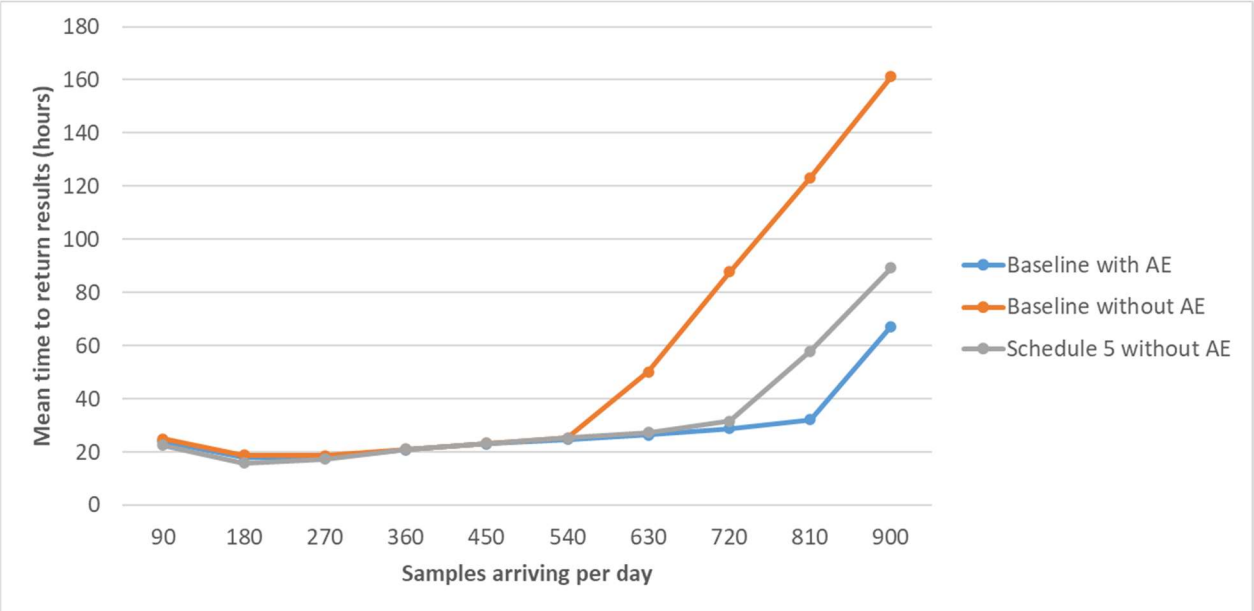


Figure 4-10: Average time to return results when there is a shortage of the automatic extraction kit (AE), and manual extraction is used instead.

4.3.4 Introduction of Automation

This section analyzes the potential benefits of introducing automation into the process, at two points. The first experiment introduces bar coding (BC) for the identification of samples that would then shift from the existing manual data entry (Step C) to automatic. We expect such automation to dramatically decrease the processing time from 30 seconds to 1.25 seconds. The second experiment is the automation of sample transfer (Step E9). This consists of using a robotic liquid handler that automatically transfers the samples instead of doing the transfer manually. (We used the same reference times and machines as in El Hage et al. 2022). For these experiments, we assumed the baseline scenario and varied the number of staff available. We also utilize a comparison with a state-of-the-art laboratory in Maryland, USA, as a benchmark to show the performance that highly automated processes can achieve (El Hage et al. 2022).

If BC can be made available to laboratories, significant improvements are possible (Figure 4-11). The figure shows the mean time to report results for our baseline scenario with 8 staff (with and without BC) and with 7 staff members (with and without BC). Introducing BC decreases the mean time to report results, especially when a large number of samples must be processed. For example,

when 900 samples arrive per day and there are 8 staff, introducing barcoding lowers the time to return results from 70 hours (dashed blue line) to less than 48 (solid blue line). Barcoding has limited impact, however, when the number of samples per day is smaller -- i.e., well within the laboratory's capacity (for example 720 or fewer samples per day).

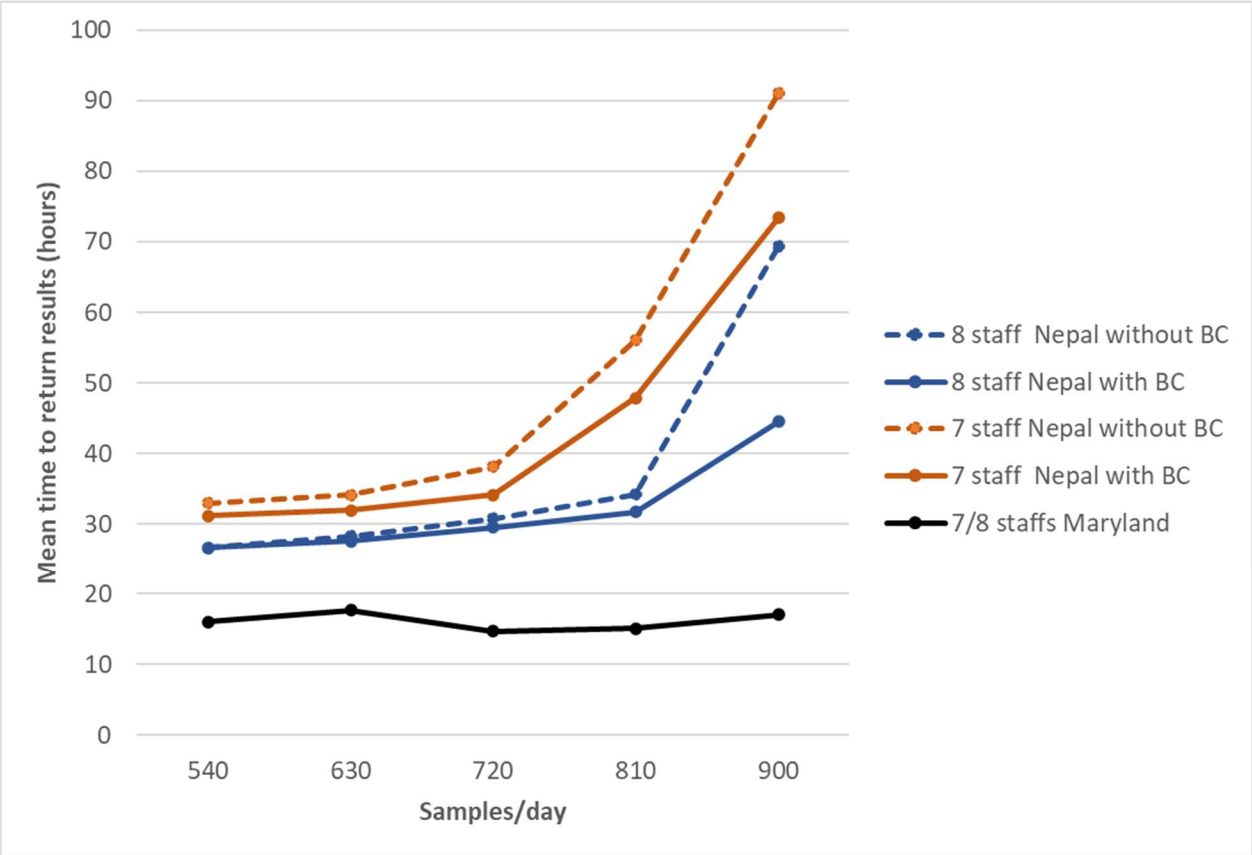


Figure 4-11:Changes in mean time to report results when bar coding is available.

Figure 4-12 shows that the addition of an automatic sample transfer machine creates a large improvement in performance, especially when the number of samples per day is high. For example, with seven staff, and a demand of 720 samples per day, this automation improves reporting time from a mean of more than 60 hours to just under 24. In comparison, adding a staff member (without adding automation) is somewhat less effective: reporting time drops to about 32 hours. We observe exactly the same behavior as when introducing BC. Introduction of automation at this step clearly improves the process and relieves pressure from the system.

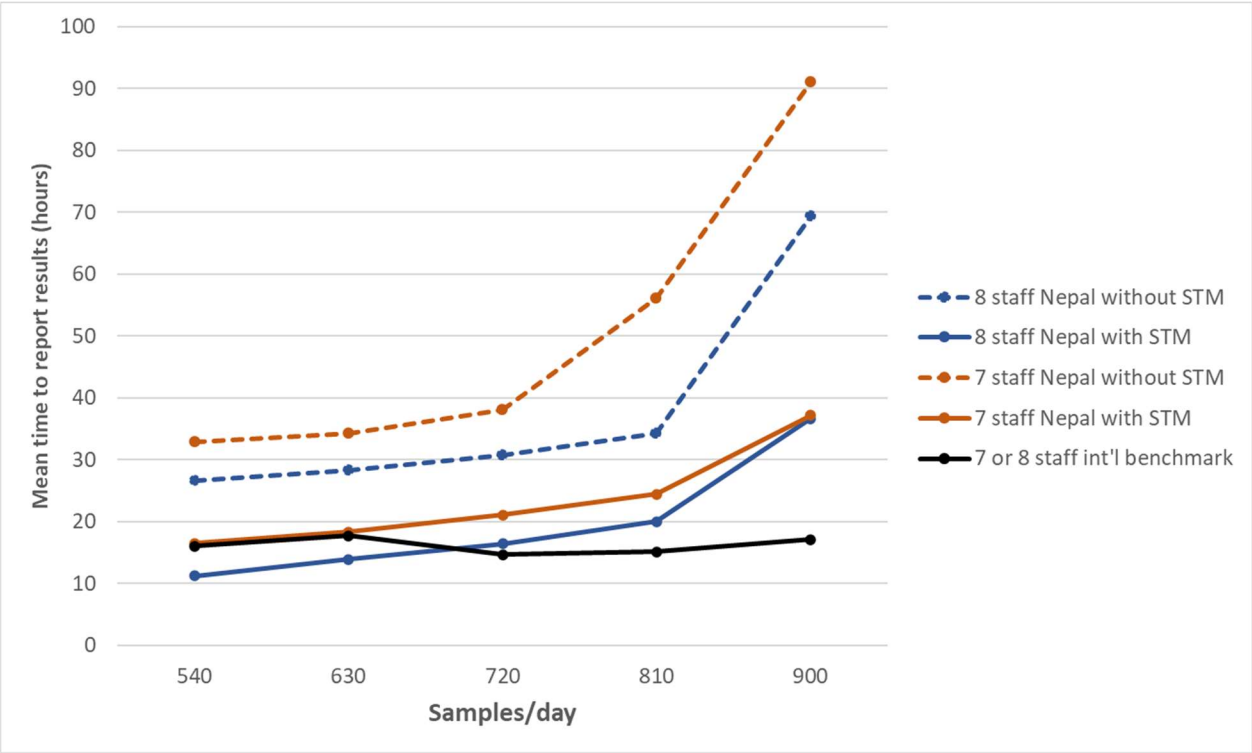


Figure 4-12: Changes in mean reporting time for introduction of automated sample transfer machine, compared to the addition of staff and the international benchmark laboratory.

Even higher levels of automation enable even better performance. A comparison with the benchmark laboratory in Maryland, where nearly all tasks are automated, shows that the laboratory is able to process any number of samples, up to 900, without any increase in reporting time.

4.4 Discussion

In this paper, we answered the following questions pertaining to standard COVID-19 laboratories in Nepal: 1) what is the laboratory's capacity to return results within 48 hours, in terms of number of samples per day; 2) what are the bottlenecks in the processing of COVID-19 samples; 3) what is the impact of disruptions in reagent availability; 4) what is the benefit of investment in automation; and 5) what are the key factors that drive the performance and resilience of the system? Our experiments also allowed us to derive major managerial insights about assessing laboratory capacity, the role of staffing, and the drivers of bottlenecks.

Assessing system capacity may be more complex than managers expect. Estimating capacity based on expected throughput, using average processing times, is inadequate in this context, since processing and arrival time variability and wait times have an impact on capacity. Moreover, we

note that the notion of capacity is intimately related to the service level. For example, in this paper, we assessed the capacity to process 95% of arriving samples within 48 hours. This target was agreed with the experts, but other laboratories may have different goals: e.g. 90% or 95% of the results need to be returned within 24 hours. Answering relatively simple questions about laboratory capacity requires a quantitative tool such as the simulation model here presented. Further, our model allowed the identification of non-linear relationships between resources and laboratory capacity that might result in unexpected efficiency gains.

Another key insight from our analysis is the importance of staff scheduling in determining laboratory performance. Even relatively minor changes in the allocation of staff across laboratory tasks can strongly impact performance: in one case, such a change pushed the mean time to report results from less than 48 hours to more than 150 hours. This represents an opportunity: laboratories might be able to increase performance by simply re-allocating staff. Similarly, disruptions such as shortages of extraction kits can be partially mitigated by changing the staff schedules. We note here that our models do not deliver optimal solutions to the allocation of the multiple resources (e.g. staff time, equipment) across the system; such outputs would require dedicated specific analytical approaches, such as optimization, that are beyond the scope of this work.

Contrary to earlier work on an American laboratory (El Hage et al. 2022), we do not find that any single step is consistently a bottleneck in the process. Instead, the allocation and scheduling of staff determines where bottlenecks occur in our representation of the standard laboratory in Nepal. This difference is likely due to the lower level of automation in Nepal laboratories. When automation is high (as in the American laboratory (El Hage et al. 2022)), the process is less labor-intensive, and bottlenecks may be determined by equipment availability rather than staff schedules. In Nepal, where many steps are performed manually, the availability of staff rather than equipment drives bottlenecks.

Shortages of extraction kits and PCR reagents have been a major concern everywhere throughout the COVID-19 pandemic (Behnam et al. 2020). Thanks to some spare capacity in the extraction step, our standard laboratory in Nepal can recover from even multi-day reagent shortages. Changing staff schedules can also mitigate some of the resulting problems by allocating extra staff to steps that are slower (e.g., when manual rather than automatic extraction is required) or have bigger backlogs (e.g., directly after a reagent shortage has been resolved). The implication is that

laboratories should consider maintaining some spare capacity and flexibility in staff schedules, in order to be resilient to disruptions. Additional studies could estimate the amount of redundancy and its associated costs required to enable various levels of resilience.

Our results also provide a basis for considering investments in expanding capacity. Investing in barcoding or equipment for automatic sample transfer can indeed improve capacity, but it is only useful when the demand for testing is very high. Our results also suggest the value of a different type of investment: coordinating processes with those who collect samples, such that registration is accomplished upon sample collection and not needed at the laboratory (as for the internally sourced samples in our model). This would speed up results return and free up some registration staff for other duties. Finally, our results suggest the potential pitfalls of making un-informed investments. Our results show that adding one staff member does not necessarily lead to a linear increase in capacity; it depends on many other factors, such as economies of scale, staff schedules, and the details of the process. Generally, evaluating potential investments with models like ours can help decision-makers to most usefully allocate scarce funds. For example, our results suggest that staff reallocation, which costs relatively little, could significantly improve performance, perhaps obviating the need for an investment in another staff member or expensive automation equipment.

Limitations and Future Work

Our work has several limitations. First, the results shown here assume perfect quality; in other words, that there are no discarded samples due to suboptimal performance. This seems unrealistic even for the baseline scenario, let alone in the likely situation of worsening quality with increasing pressure on equipment and staff. However, no reliable data exist on this critical indicator. Relatedly, our results also assume sufficiently skilled and experienced staff; this may not be case if new staff were recruited to address the increasing demand during the peaks of the epidemic. However, our models would allow adjustment for these nuances by adding specific parameters, constant or not, reflecting staff turnover, learning curves and suboptimal quality.

We have assumed that we can move scientific staff to perform tasks that are below their level of skill, e.g. data entry. This might not be possible in some settings given rigid contractual arrangements and obligations. It might not even be financially viable or optimal given different payment arrangements among laboratory staff; private laboratories would be particularly sensitive

to this argument. We did not acquire data on costs but our results could be easily extended if data were available to address financial scenarios.

Our results are based on staff schedules that were developed manually using a heuristic algorithm that attempts to find the best schedule for any given set of staff. This process represents the current state of the art, but an optimization approach should be developed in future work to find a guaranteed best schedule.

Once the model is built, we can test multiple scenarios. For example, we could have modelled different reprocessing rates due to inconclusive test results, here assumed to be 5% following advice from the experts. We could also examine the impact of several improvements simultaneously, e.g. the addition of BC and an automated sample transfer machine, or the effects of multiple impacts affecting the process simultaneously, e.g. lack of reagents and a large volume of samples. Selecting the scenarios to run must follow policy priorities and resources. These analyses were beyond the scope of this short project but the model remains available to explore additional scenarios and inform interventions to improve laboratory performance. To extend our analysis to the country's entire network, we would have to integrate our models and results with those of Bakker et al. (2022) and Krishnan et al. (2022).

It is also worth considering the generalizability of these results to other laboratories similar to the standard Nepalese laboratory studied in this paper. While the specific quantities (such as number of samples, daily capacities, and time to return results) are not directly exchangeable, the general insights are likely to be valuable in laboratories with similar processes and levels of automation.

Acknowledgments

This work was funded by the UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR).

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Les points importants à discuter concernant le projet ont été rapportés dans l'article au chapitre 4. Nous abordons ici d'autres observations qui nous semblent pertinentes, liées à des tests et résultats qui n'ont pas été mis dans l'article.

5.1 Test sur différents kits d'extraction

L'un des tests demandés par les responsables de laboratoire en place était lié à l'utilisation de différents kits d'extractions de l'ARN viral. Sur le marché, il existe différents types de réactifs variant de 15 min à 45 min pour effectuer la réaction d'extraction de l'ARN viral. Le temps correspond au temps d'attente pour la réaction. Le temps requis pour un technicien pour ajouter les réactifs avant la réaction reste inchangé. Comme les plaques nécessaires à la réaction d'extraction ne requièrent pas de manipulations, celles-ci n'utilisent donc pas de ressources pendant ce temps d'attente. À la suite de cette étape, plusieurs manipulations doivent être effectuées pour terminer les analyses et les échantillons doivent attendre avant de passer d'une étape à l'autre. Le temps sauvé au niveau de l'extraction est donc perdu dans les temps d'attentes pour les étapes subséquentes. Il n'y a alors pas de diminutions significatives du temps final requis pour traiter un échantillon.

5.2 Défis et limitation du projet

Le projet a rencontré plusieurs obstacles qui ont impacté le développement du modèle. Ces étapes sont importantes pour le bon déroulement et il est intéressant de les faire ressortir pour en tirer des apprentissages. L'étape la plus importante est sans aucun doute la validation du modèle et la collecte des données.

Nous avons dû faire face à plusieurs défis par rapport à la collecte d'informations et de données nécessaires pour créer le modèle. Tout d'abord, le contexte de pandémie a limité les déplacements. Il n'était pas possible d'aller dans les laboratoires au Népal pour observer afin de créer le diagramme de processus et prendre plusieurs mesures de temps pour chaque étape. Pour collecter les données nécessaires, des tableaux avec des questions et des données ont été envoyés (ANNEXE A). Nous avons eu recours à plusieurs itérations afin de valider le diagramme des processus.

L’équipe impliquée dans le projet est multidisciplinaire, et nous avons dû adapter notre vocabulaire pour assurer une bonne communication entre les parties prenantes.

CHAPITRE 6 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le présent projet de recherche avait comme objectif principal d'évaluer les performances des laboratoires, d'identifier les goulots d'étranglement (bottleneck) et d'effectuer une analyse comparative (benchmarking).

Pour créer le modèle en simulation des laboratoires au Népal, l'élaboration d'une collaboration entre le responsable des laboratoires de dépistage de COVID-19 au Népal et les membres du projet a été privilégiée. Avec un processus itératif de validation en compagnie du responsable des laboratoires sur place lors des rencontres hebdomadaires, il a été possible de développer un modèle représentatif dans les laboratoires au Népal.

Bien qu'il ait été possible de créer de grandes catégories de laboratoires pour tenter de représenter l'ensemble de ceux-ci, toutes les particularités des laboratoires n'ont pas été simulées. Néanmoins, le modèle peut être utilisé facilement pour tous les laboratoires en modifiant certains paramètres sans modifier le modèle. Le projet a donc permis de développer un modèle facilement adaptable aux différentes variations des laboratoires au Népal.

Comme dans ce contexte, il était difficile d'estimer la performance individuelle de chaque laboratoire, 4 grandes catégories de laboratoires ont été créées pour estimer la performance de ces derniers avec des conditions d'arrivée différentes. Il a été observé que les laboratoires ayant une proportion d'arrivée d'échantillons internes (arrivée A[2] de la figure 4-1) qui ne requièrent pas d'identification ou d'enregistrement de données étaient plus performants dans le cadre du projet. En effet, les échantillons étaient déjà dans le système, mais les données avaient préalablement été entrées par les employés ayant cette charge dans le centre hospitalier et non au laboratoire.

Ainsi, il a été observé que les goulots d'étranglement n'étaient pas créés par une étape du processus, mais bien lorsqu'une catégorie d'employés arrivait au maximum de sa capacité. Cependant, comme un employé pouvait effectuer un ensemble d'étapes dans le processus, le goulot d'étranglement pouvait être généré à l'ensemble des tâches de cette catégorie de personnel en fonction de l'horaire. Il a aussi été observé qu'il était possible de créer des goulots d'étranglement (bottleneck) seulement avec un horaire de travail du personnel non optimal. L'optimisation de l'horaire est impactée par plusieurs paramètres tels que l'arrivée des échantillons, la disponibilité des réactifs, les compétences des employés, la disponibilité des équipements, etc. Nous avons développé une

heuristique qui permet de développer des horaires de travail afin d'optimiser l'utilisation des ressources et limiter les goulots d'étranglement. Cette phase était exploratoire.

Des simulations avec des perturbations dans l'approvisionnement des réactifs ont été effectuées pour recréer des situations signalées durant la pandémie. Deux types de perturbations dans l'approvisionnement des réactifs ont été testées pour l'étape E[11] et E[12] de la figure 4-1 : manque de réactifs spécifiques à la machine d'extraction et manque de réactifs pour effectuer l'extraction. Il a été observé que dans le contexte du projet, les laboratoires ne travaillaient pas à leur capacité maximale. Il était donc possible pour les techniciens d'absorber la charge supplémentaire de travail et de faire l'ajout de réactif manuellement. Cependant, lors de l'arrêt complet d'approvisionnement de réactif d'extraction, que ce soit pour l'addition manuelle ou avec la machine, après 2 jours d'arrêt, il était difficile pour les laboratoires de reprendre le dessus sans aller chercher de l'aide extérieure ou de faire du temps supplémentaire.

Quelques équipements pour automatiser les laboratoires ont été testés pour voir s'il y aurait des équipements qui pourraient améliorer les performances des laboratoires. Le premier système était l'introduction d'un système de code à barres, ce qui permettrait de réduire de façon significative l'étape d'identification des échantillons. Les échantillons seraient donc acheminés plus rapidement vers l'étape d'analyse en laboratoire, ce qui pourrait diminuer le temps pour traiter les échantillons. Lors du projet, les équipes de travail dans les laboratoires ne travaillaient pas à capacité maximale. Il n'y avait donc pas de goulot d'étranglement ou de retard au niveau de l'identification des échantillons (étape C[5]) avec les employés sur place. L'ajout d'une machine pour code-barre n'améliorait donc pas la performance. Toutefois, plus le nombre d'échantillons augmente, plus les équipes d'enregistrement des données devenaient saturées et plus il y avait une amélioration des performances à la suite de l'ajout d'un système de code-barre. La valeur ajoutée de cet équipement dépend donc du volume traité par les laboratoires.

Un autre équipement testé était une machine pour transférer les échantillons du tube de prélèvement dans la plaque pour effectuer l'extraction. Cette étape est une étape fastidieuse qui demande beaucoup de manipulations de la part des techniciens. Cet équipement s'est avéré diminuer de façon significative le temps pour traiter un échantillon même si l'équipe travaillait à de faibles pourcentages de la capacité du laboratoire.

Pour ce qui a trait de l'analyse d'ajout d'équipement, le projet se limite seulement au temps pour traiter un échantillon et aucune analyse financière n'a été effectuée.

Le dernier objectif était de déterminer quels sont les facteurs qui améliorent la performance des laboratoires. Une meilleure optimisation/coordination entre les horaires de travail et l'arrivée des échantillons au laboratoire est actuellement le facteur principal ayant le plus grand impact sur la performance des laboratoires. Nous pouvons souligner la qualification des employés comme un des facteurs limitants également. Plusieurs étapes dans le processus nécessitent des travailleurs qualifiés, ils peuvent donc facilement devenir un goulot d'étranglement.

Dans l'optique de travaux futurs, il serait intéressant de compléter la simulation avec un modèle d'optimisation d'horaire en programmation linéaire ou avec une simulation de type simulation par agent (agent-based simulation) pour permettre de faire une meilleure création d'horaires pour les équipes de laboratoire. La simulation par agent pourrait être intéressante, car elle permettrait une meilleure adaptation à la réalité du terrain puisque les équipes doivent s'adapter au jour le jour en fonction des arrivées d'échantillons et des évènements.

Également, certains scénarios qui permettent d'augmenter la performance des laboratoires ont un meilleur impact lorsque les laboratoires opèrent à un pourcentage d'utilisation plus élevé, plus près de la capacité maximale. Il serait donc intéressant de voir l'impact d'une meilleure coordination de l'arrivée des échantillons et une concentration sur certains laboratoires pour augmenter le % d'utilisation de ceux-ci au lieu de les répartir sur plusieurs laboratoires.

Il y a donc beaucoup d'opportunités et de potentiel de combiner la DES avec d'autres méthodes (optimisation et autre type de simulation) pour permettre aux décideurs, santés publiques et gestionnaires d'avoir des outils pour prendre des décisions éclairées pour des pandémies futures.

RÉFÉRENCE

[1] Organisation mondiale de la santé, «Santé dans le monde: défis cruciaux pour les 10 prochaines années,» Organisation mondiale de la santé, 13 01 2020. [En ligne]. Available: https://www.who.int/fr/news-room/photo-story/photo-story-detail/urgent-health-challenges-for-the-next-decade. [Accès le 01 03 2023].

[2] R. Arnaout, R. A. Lee, G. R. Lee, C. Callahan, A. Cheng, C. F. Yen, K. P. Smith, R. Arora et J. E. Kirby, «The Limit of Detection Matters: The Case for Benchmarking Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Testing,» vol. 79, n° %19, p. e3042–e3046, 2021.

[3] R. Arnaout, R. A. Lee, G. R. Lee, C. Callahan, A. Cheng, C. F. Yen, K. P. Smith, R. Arora et J. E. Kirby, «The Limit of Detection Matters: The Case for Benchmarking Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Testing,» *Clinical Infectious Deseases,* vol. 73, n° %19, p. e3042–e3046, 2021.

[4] A. K. Giri et D. R. Rana, «Charting the challenge behind the testing of COVID-19 in developing countries: Nepal case study,» *Biosafety and Health,* 2020.

[5] Organisation mondiale de la Santé, «OMS et Assemblée mondiale de la Santé : ce qu'il faut savoir: Mieux comprendre l'OMS, son rôle central dans la lutte contre la COVID-19, et la première Assemblée mondiale de la Santé virtuelle de l'histoire,» WHO, 9 11 2020. [En ligne]. Available: https://www.who.int/fr/about/governance/world-health-assembly/seventy-third-world-health-assembly/the-who-and-the-wha-an-explainer. [Accès le 24 10 2022].

[6] T. Lee, «Optimization vs. Simulation,» 2015. [En ligne]. Available: https://www.kisters.net/NA/fileadmin/KNA/Products/Optimization_vs_Simulation.pdf. [Accès le 2023 02 01].

[7] C. Werner, «Simulation input modelling in the absence of historical data for decision support during crises: Experience with assessing demand uncertainties for simulating walk-through testing in the early waves of COVID-19,» *Journal of the Operational Research Society,,* 2022.

[8] Basnet, B. Buddha, K. Bishwakarma, R. R. Pant, S. Dhakal, N. Pandey, D. Gautam, A. Ghimire et T. B. Basnet, «Combating the COVID-19 Pandemic: Experiences of the First Wave From Nepal,» *Journal of Patan Academy of Health Sciences,* vol. 7, n° %11, pp. 85-88, 2020.

[9] B. Gharizadeh, J. Yue, M. Yu, Y. Liu, M. Zhou, D. Lu et J. Zhang, «Navigating the Pandemic Response Life Cycle: Molecular Diagnostics and Immunoassays in the Context of COVID-19 Management,» *IEEE Reviews in Biomedical Engineering,* vol. 14, pp. 30-47, 2021.

[10] S. Mangul, L. S. Martin, B. L. Hill, A. K.-M. Lam, M. G. Distler, A. Zelikovsky, E. Eskin et J. Flint, «Systematic benchmarking of omics computational tools,» *Nature comminications,* vol. 10, n° %11393, 2019.

[11] J. E. Hage, P. Gravitt, J. Ravel, N. Lahrichi et E. Gralla, «Supporting scale-up of COVID-19 RT-PCR testing processes with discrete event simulation,» *PLoS One,* vol. 7, n° %116, 2021.

[12] B. Qaqish, M. Sallam, M. Al-Khateeb, E. Reisdorf et A. Mahafzah, «Assessment of COVID-19 Molecular Testing Capacity in Jordan,» *Diagnostics,* vol. 12, n° %1909, 2022.

[13] Gupta, Nivedita1, Bhatnagar, Tarun4, Rade, Kiran3, Murhekar, Manoj4, Gangakhedkar, R. R.1 et A. I. C. T. Nagar, «Strategic planning to augment the testing capacity for COVID-19 in India,» *Indian Journal of Medical Research,* vol. 151, n° %12-3, pp. 210-215, 2020.

[14] I. Torres, R. Sippy et F. Sacoto, «Assessing critical gaps in COVID-19 testing capacity: the case of delayed results in Ecuador,» *BMC Public Health ,* vol. 21, n° %1637, 2021.

[15] R. B. Khadka et R. Gyawali, «Establishing PCR Testing in Nepal for Covid-19: Challenges and Opportunities,» *Kathmandu University Medical Journal,* vol. 18, n° %13, 2020.

[16] F. A. Umarucorresponding, «Scaling up testing for COVID-19 in Africa: Responding to the pandemic in ways that strengthen health systems,» *African Journal of laboratory Medecine,* vol. 9, n° %11, 2020.

[17] N. Young, M. Taetgmeyer, G. Zulaika, G. Aol, M. Desai, F. T. Kuile et I. Langley, «2.2.3 Integrating HIV, syphilis, malaria and anaemia point-of-care testing (POCT) for antenatal care at dispensaries in western Kenya: discrete-event simulation modelling of operational impact,» *BMC Public Health,* vol. 19, n° %11629, 2019.

[18] Coelli, Fernando, Ferreira, Almeida, Pereira, Wagner et Coelho, «Computer simulation and discrete-event models in the analysis of a mammography clinic patient flow,» *Computer methods and programs in biomedicine,* n° %187, pp. 201-207, 2007.

[19] M. Saidani, H. Kim et J. Kim, «Designing optimal COVID-19 testing stations locally: A discrete event simulation model applied on a university campus,» *PLOS ONE ,* vol. 6, n° %116, 2021.

[20] A. F. Rositch, E. Singh, N. Lahrichi, V. A. Paz-Soldan et A. Kohler-Smith, «Planning for the resilience in screening operations using discrete event simulation modeling: example of HPV testing in Peru,» *Implementation Science Communication,* vol. 3, n° %165, 2022.

[21] Z. Ahmed, T. ElMekkawy et S. Bates, «Developing an efficient scheduling template of chemotherapy treatment unit: A case study,» *Australasian Medical Journal,* vol. 4, n° %110, pp. 575-588, 2011.

[22] T. R. Huschka et B. T. Denton, «Using simulation in the implementation of an outpatient procedure center,» chez *Proceedings of the 2008 Winter Simulation Conférence*, 2008.

[23] A. M. Law, «How to duild valid and credible simulation models,» *Proceedings of the 2019 Winter Simulation Conference,* n° %1978-1-7281-3283-9, pp. 1402-1414, 2019.

[24] Simio, «WHY CHOOSE SIMIO SOFTWARE?,» Simio LLC, 2023. [En ligne]. Available: https://www.simio.com/. [Accès le 2023 05 03].

[25] E. Flynn, E. Kuhn, M. Shaik, E. Tarr, N. Scattolini et A. Ballantine, «Drive-through covid-19 testing during the 2020 pandemic: A safe, efficient, and scalable model for pediatric patients and health care workers,» *Academic Pediatrics,* vol. 20, n° %16, p. 753–5, 2020.

[26] Katsaliaki et Mustafee, «Applications of simulation within the healthcare context,» *Journal of the Operational Research Society,* vol. 62, n° %18, pp. 1431-1451, 2011.

[27] J. Vázquez-Serrano, R. Peimbert-García et L. Cárdenas-Barrón, «Discrete-Event Simulation Modeling in Healthcare: A Comprehensive Review,» *Int. J. Environ. Res. Public Health,* vol. 18, p. 12262, 2021.

[28] C. Baril, V. Gascon et D. Vadeboncoeur, «Discrete-event simulation and design of experiments to study ambulatory patient waiting time in an emergency department,» *Journal of operational research society,* vol. 70, n° %112, pp. 2019-2038, 2019.

[29] A. Arrospide, M. Rue, N. V. Ravesteyn, M. Comas, N. Larrañaga, G. Sarriugarte et J. Mar, «Evaluation of health benefits and harms of the breast cancer screening programme in the Basque Country using discrete event simulation,» *BMC cancer,* vol. 15, n° %11, pp. 1-11, 2015.

[30] B. Berg, B. Denton, H. Nelson, H. Balasubramanian, A. Rahman, A. Bailey et K. Lindor, «A discrete event simulation model to evaluate operational performance of a colonoscopy suite,» *Medical Decision Making,* vol. 30, n° %13, pp. 380-387, 2010.

[31] M. Comas, A. Arrospide, J. Mar, M. Sala, E. Vilaprinyó, C. Hernández et C. X, «Budget impact analysis of switching to digital mammography in a population-based breast cancer

screening program: a discrete event simulation mode,» *PLoS One,* vol. 9, n° %15, p. e97459, 2014.

[32] M. Jahangirian, T. Eldabi, A. Naseer, L. K. Stergioulas et T. Young, «Simulation in manufacturing and business: A review,» *European journal of operational research,* vol. 203, n° %11, pp. 1-13, 2010.

[33] A. Law, «How to conduct a successful simulation study,» *Proceedings of the 2003 Winter Simulation Conference,* vol. 1, p. 66–70, 2003.

[34] Programme des Nations unies pour le développement, «Rapport sur le développement humain 2021-2022 Présentation,» Programme des Nations Unies pour le développement, New-York, 2022.

[35] Organisation mondiale de la Santé , «Flambée de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19),» Organisation mondiale de la Santé, 2022. [En ligne]. Available: https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjw79iaBhAJEiwAPYwoCJ9T4Gewa9rAFcgcDolkC60YyRPqmDGP0oZSq53e638_fI1gEHBHtxoCbFUQAvD_BwE. [Accès le 24 10 2022].

[36] Qiagen, «(EN) - Rotor-Gene Q - Pure Detection,» 2011. [En ligne]. Available: file:///C:/Users/15144/Downloads/Rotor-Gene-Q---Pure-Detection.pdf. [Accès le 03 11 2022].

[37] Thermo Ficher Scientific, «QuantStudio 3 and 5 Real-Time PCR Systems,» [En ligne]. Available: https://www.thermofisher.com/ca/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-instruments/quantstudio-systems/models/quantstudio-3-5.html#specifications. [Accès le 03 11 2022].

[38] Bio Rad Canada, «CFX Opus 96 Real-Time PCR Instrument #12011319,» 2022. [En ligne]. Available: https://www.bio-rad.com/fr-ca/sku/12011319-cfx-opus-96-real-time-pcr-instrument?ID=12011319&WT_mc_id=200909029011&WT_srch=1&WT_knsh_id=83da

8be7-4056-438b-81a0-
71c4ff499ee9&gclid=CjwKCAjwzY2bBhB6EiwAPpUpZq7thdA7tettoIXI4ndCdQlX0zM_NJjCTCvSsWcX6MZfS50thkWNT. [Accès le 03 11 2022].

[39] Government of Nepal Ministry of Health and Population; World Health Organisation (WHO) , «WHO Nepal COVID-19 Profile 2020: Gandaki Province,» 25 05 2021. [En ligne]. Available: https://reliefweb.int/report/nepal/who-nepal-covid-19-profile-2020-gandaki-province. [Accès le 23 11 2022].

[40] Ministry of Health and Population Nepal; WHO Nepal, «WHO Nepal COVID-19 Profile 2020: Bagmati Province,» 25 05 2021. [En ligne]. Available: https://reliefweb.int/report/nepal/who-nepal-covid-19-profile-2020-bagmati-province. [Accès le 03 11 2022].

[41] Bioer Techologie, «Genepure ProNucleic Acid Purification System,» [En ligne]. Available: http://tbr.vn/en/product/105-automated-nucleic-acid-extraction-systems.html. [Accès le 03 11 2022].

[42] Lovely Perfume Store, «Nucleic AcidExtraction System,» [En ligne]. Available: https://lpsbv.de/product/zk-96-full-automatic-nucleic-acid-extraction-and-purification-instrument/. [Accès le 03 11 2022].

[43] Gouvernement du Canada, «Le Canada envoie des fournitures médicales pour soutenir la réponse à la COVID-19 au Pakistan et au Népal,» Gouvernement du Canada, 24 06 2021. [En ligne]. Available: https://www.canada.ca/fr/affaires-mondiales/nouvelles/2021/06/le-canada-envoie-des-fournitures-medicales-pour-soutenir-la-reponse-a-la-covid-19-au-pakistan-et-au-nepal.html. [Accès le 04 11 2011].

[44] J. Yu, Y. Huang et Z.-J. Shen, «Optimizing and evaluating PCR-based pooled screening during COVID-19 pandemics,» *Scientific Reports volume,* n° %121460 (2021), 2021.

[45] D. M. Prieto, T. K. Das, A. A. Savachkin, A. Uribe, R. Izurieta et S. Malavade, «A systematic review to identify areas of enhancements of pandemic simulation models for operational use at provincial and local levels,» *BMC Public Health,* vol. 12, n° %1251, 2012.

[46]

[47] M. Behnam, A. Dey et V. Talwar, «COVID-19 : Overcoming supply shortages for diagnostic testing,» McKinsey, 2020. [En ligne]. Available: https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/covid-19-overcoming-supply-shortages-for-diagnostic-testing.

[48] C. Currie, J. Fowler, K. Kotiadis, T. Monks, B. Onggo et D. Robertson, «How simulation modelling can help reduce the impact of covid-19,» *Journal of Simulation,* vol. 14, n° %12, p. 83–97, 2020.

[49] BIRON, «Les multiples façons de dépister la COVID-19,» BIRON, 26 01 2021. [En ligne]. Available: https://www.biron.com/fr/actualites/sante-a-a-z/les-multiples-facons-de-depister-la-covid-19/. [Accès le 24 04 2023].

[50] Z. Y. C. Y. Z. Y. Z. P. S. M. Rong G, «COVID-19 Diagnostic Methods and Detection Techniques,» *Encyclopedia of Sensors and Biosensors.,* p. 17–32, 2022.

ANNEXE A TABLEAU DE COLLECTE DE DONNÉES

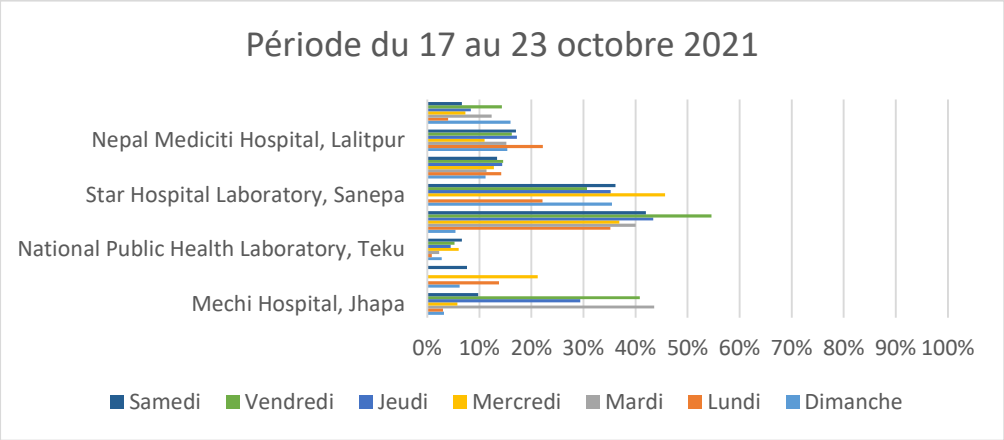
	#	Name	Description	Processing time	Method	Equipement/Reagent	Number of staff needed for processing (ex.: 2 SS, 3T, 1 HS)	Comments
A. Samples arrival	A[1]	Samples delivered to lab	Samples delivered to lab from outside of hospital from collection point.					
	A[2]	Patients arrive at lab	Samples that come from patients who come to the hospital center					
B. Reception	B[3]	Unpack boxes	Opening of the sample inboxes from arrival A[1]					
	B[4]	Receive samples	Reception of samples come from patients arrive to lab A[2]					
C. Data entry	C[5]	Identify	Allocation of a identification number					
	C[6]	Register	Enter patient information into the computer system					
D. Sample preprocessing	D[7]	Rack samples	Put the samples in the rack					
	D[8]	Uncap/Deswab	Uncapping the cap from the samples tubes and removing the swab in the collection tube.					
E. Laboratory analysis	E[9]	Transfer samples	Transfert the samples from the collection tube to transfer it to a 96-well plate using a micropipette					
	E[10]	Extraction machine available?	Decision step depending of the extraction reagent availability and machine accecibility					
	E[11]	Add reagent automatic	Adding extraction reagent with an automatic machine					
	E[12]	Add reagent manually	Adding extraction reagent with an manual micropipette					
	E[13]	Extraction	Wait time for the extraction reaction to occur					
	E[14]	qPCR	Samples transfert from reaction E[13] plate to qPCR plate and time to process qPCR run.					
F. Result processing	F[15]	Automatic data export?	Are the results transferable by file or is it only possible to have a paper report to be transferred manually into the computer system.					
	F[16]	Export data automatic	Transfert files with results from the PCR E[14] to the computer system.					
	F[17]	Export data manually	Print results from the PCR E[14] to enter manually in the computer system.					
	F[18]	Analyse results	Analysing the result to validate if the results are conclusive or inconclusive.					
	F[19]	Report result	Sending results, communicating the results to different institutions, collection point, etc.					
	F[20]	Search sample	Search initiale samples collection tube for inconclusive result to redo the analysis from transfert samples step E[9]					

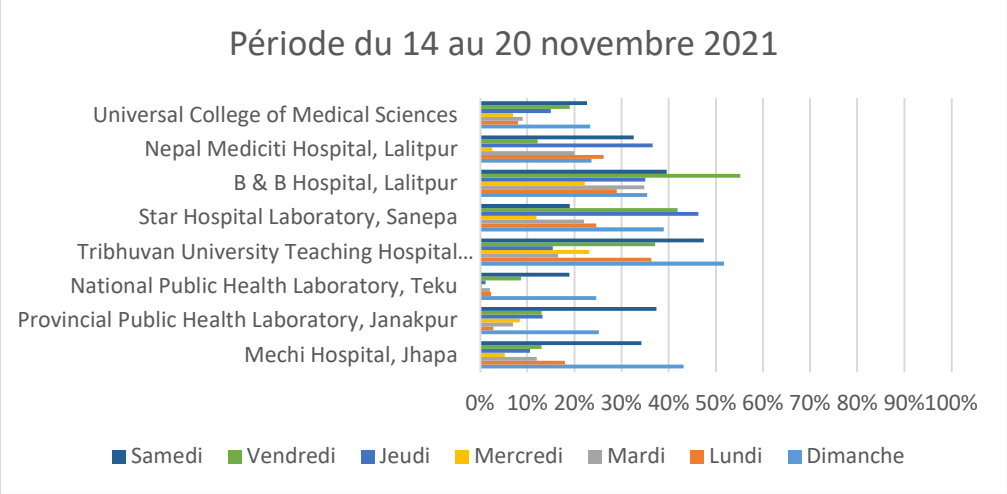
ANNEXE B TEMPS DE TRAITEMENT DES DIFFÉRENTES ÉTAPES DANS UN LABORATOIRE DE DÉPISTAGE COVID-19

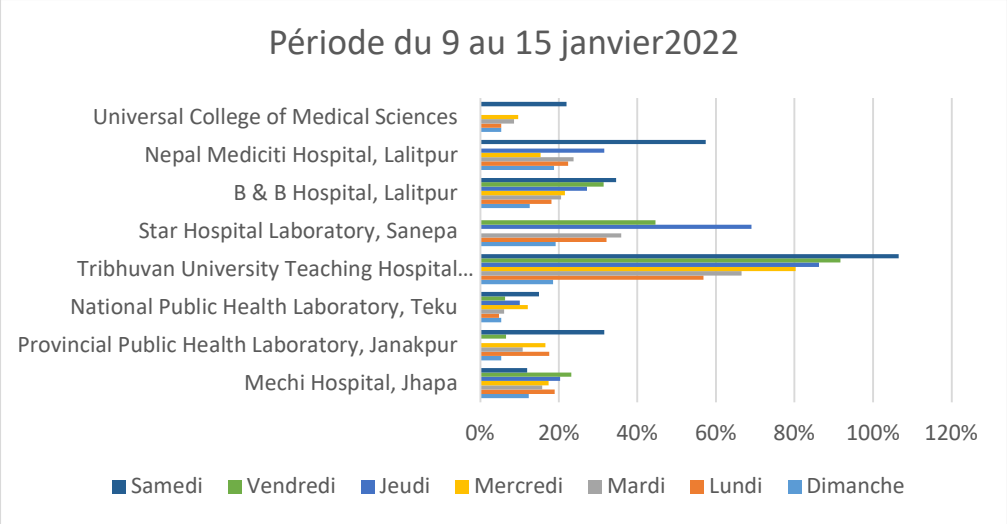
	#	Name	Batch	Process time distribution (min)
A. Samples arrival	**A[1]**	Samples delivered to lab	NA	NA
	A[2]	Patients arrive at lab	NA	NA
B. Reception	**B[3]**	Unpack boxes	1	random.triangular(0.08,0.12,0.16)
	B[4]	Receive samples	1	Random.Triangular(0.5,1,1.5)
C. Data entry	**C[5]**	Identify	1	Random.Triangular(0.4,0.5,0.6)
	C[6]	Register	1	Random.Triangular(0.5,1,1.5)
E. Laboratory analysis	**D[8]**	Uncap/Deswab	12	random.triangular(5,6,7)
	E[9]	Transfer samples	12	random.triangular(2,4,6)
	E[10]	Extraction machine available?	NA	NA
	E[11]	Add reagent automatic	96	random.triangular(14,15,16)
	E[12]	Add reagent manually	96	random.triangular(20,25,30)
	E[13]	Extraction	96	random.triangular(15,30,45)
	E[14]	qPCR set-up	96	Random.Triangular(8,9,10)
	E[14]	qPCR	96	random.triangular(60,75,90)
F. Result processing	**F[15]**	Automatic data export?	NA	NA
	F[16]	Export data automatic	96	Random.Triangular(10,12.5,15)
	F[17]	Export data manually	96	Random.Triangular(20,25,30)
	F[18]	Analyse results	96	random.triangular(18,20,22)
	F[19]	Report result	1	random.triangular(0.15,0.18,0.20)

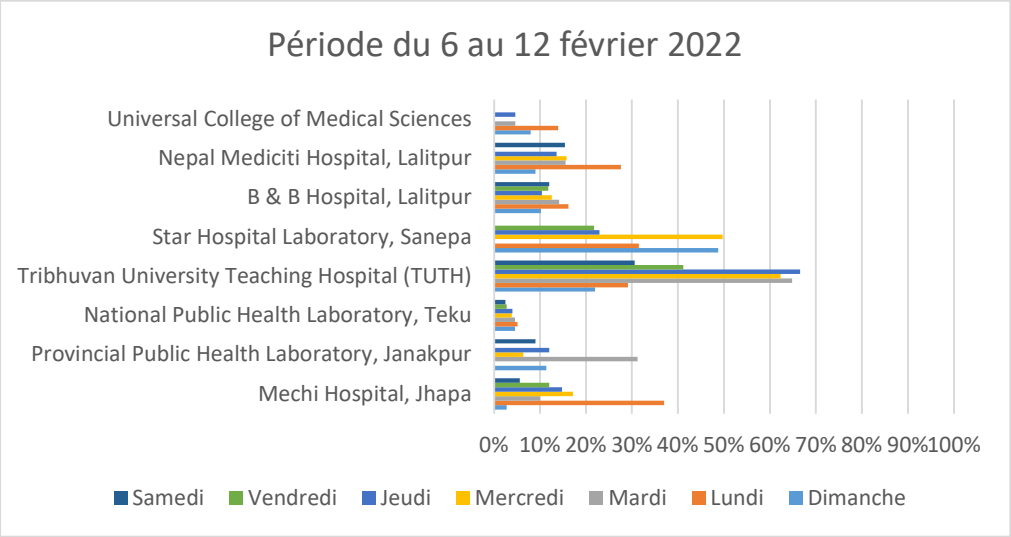
ANNEXE C TAUX D'UTILISATION DES LABORATOIRES

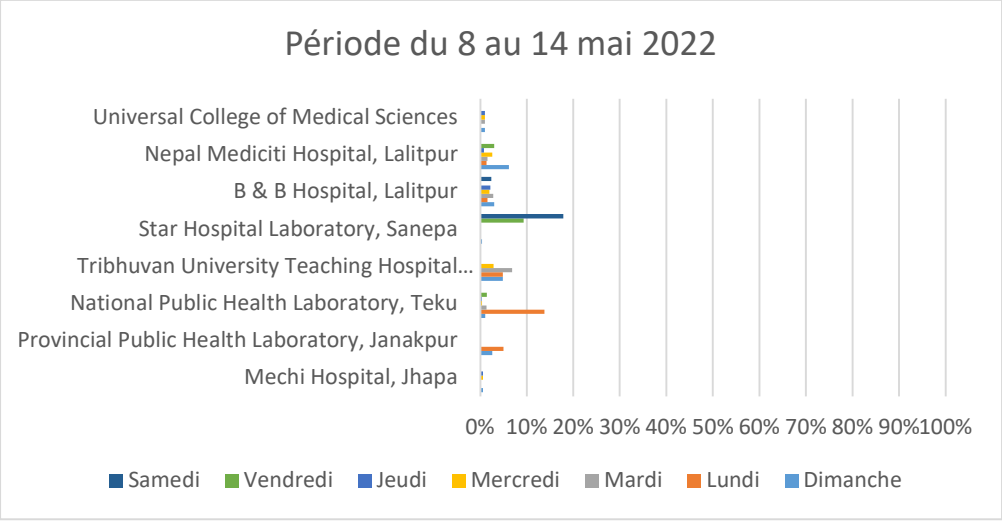
Une analyse des taux d'utilisation a été effectuée avec les données disponibles du Ministry of Health and Population (MoHP). Le pourcentage d'utilisation a été calculé à partir de la capacité maximale des laboratoires estimés par le MoPH. Il est possible d'observer que les laboratoires n'opèrent à pleine capacité que dans et voir même en deçà de 50%.






Période du 9 au 15 janvier2022
Universal College of Medical Sciences
Nepal Mediciti Hospital, Lalitpur
B & B Hospital, Lalitpur
Star Hospital Laboratory, Sanepa
Tribhuvan University Teaching Hospital...
National Public Health Laboratory, Teku
Provincial Public Health Laboratory, Janakpur
Mechi Hospital, Jhapa
0% 20% 40% 60% 80% 100% 120%
Samedi Vendredi Jeudi Mercredi Mardi Lundi Dimanche


Période du 6 au 12 février 2022
Universal College of Medical Sciences
Nepal Mediciti Hospital, Lalitpur
B & B Hospital, Lalitpur
Star Hospital Laboratory, Sanepa
Tribhuvan University Teaching Hospital (TUTH)
National Public Health Laboratory, Teku
Provincial Public Health Laboratory, Janakpur
Mechi Hospital, Jhapa
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90%100%
Samedi Vendredi Jeudi Mercredi Mardi Lundi Dimanche


Période du 8 au 14 mai 2022
Universal College of Medical Sciences
Nepal Mediciti Hospital, Lalitpur
B & B Hospital, Lalitpur
Star Hospital Laboratory, Sanepa
Tribhuvan University Teaching Hospital...
National Public Health Laboratory, Teku
Provincial Public Health Laboratory, Janakpur
Mechi Hospital, Jhapa
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90%100%
Samedi Vendredi Jeudi Mercredi Mardi Lundi Dimanche

ANNEXE D POURCENTAGE D'UTILISATION DES RESSOURCES

Le tableau d'utilisation des ressources par tâches est important dans l'heuristique d'optimisation d'horaires. Voici un exemple.

Tableau d'utilisation des ressources par tâches

Steps	Staff	Task	% utilisation
B-Reception D-Samples pre-processing	Technicien	**Unpack samples**	43
		Samples collection	65
		Uncapping_deswabbing	87
D-Data entry	Data entry	**Identification samples**	81
		Register samples	100
E-Laboratory analysis	Technicien	**Samples transfert**	82
		Add reagent manually	102
		qPCR set-up	42
F-Results processing	Scientific	**Export data**	108
		Analyse result	86
		report result	2

Dans le tableau ci-dessus, le % d'utilisation représente le % du temps alloué à la tâche dans laquelle la ressource est occupée. En prenant un exemple dans le tableau, pour la tâche de réception des échantillons (samples collection), la ressource qui fait cette tâche est occupée à 65% du nombre d'heures pour lesquelles elle est attitrée à cette tâche.

Il est possible d'observer que la tâche d'ajouter des réactifs manuellement (Add reagent manually) est saturée à 102% d'utilisation et crée un goulot d'étranglement. Cependant, pour la tâche de réceptionner les boîtes d'échantillons et les déballer (Unpack samples), le temps alloué pour cette tâche est utilisé seulement à 43%. Comme chacune de ces tâches requiert un technicien, il est possible de prendre des heures pour la tâche de réceptionner les boîtes d'échantillons et les déballer (Unpack samples) et de transférer ces heures vers l'ajout manuel de réactifs.