

Simulations

Projet tutoré



ROCHAS Martin et al.
M2 SSD 2023 - 2024

Sommaire

Simulations sans covariables	1
Article 43	1
Simulation de profils moyens sans IIV et résidus	1
Simulation de profils avec IIV et résidus	4
200 individus, dose 300 mg toutes les 24 heures	5
200 individus, dose 300 mg toutes les 12 et 8 heures	8
Création d'une base de 2000 profils pour chaque design d'administration (/24h, /12h, /8h) . .	8
Article 51	14
Simulation de profils avec IIV sans covariable (param' des résidus non-indiqués)	15
Création d'une base de 2000 profils pour chaque design d'administration (/24h, /12h, /8h) . .	20
Concaténation des deux bases de profils PK simulés, base df_sc	26
Simulations avec covariables : sexe et tabagisme	27
Test sur l'article 43, 500 profils, 300mg / 24h	27
Génération des bases df_43_ac, df_51_ac (ac = avec covariables)	31
Concaténation des deux bases de profils PK simulés, base df_ac	38

```
library(scales)
library(xlsx)
library(tidyr)
```

Dans toute la suite on considère des modèles PK parent simple, 1 comp' avec absorption & élimination linéaires du 1er ordre.

Simulations sans covariables

(Description du modèle dans le rapport et résolution de l'équation différentielle en annexe)

Article 43

Lijun, L., Li, Q., De-Wei, Shang, S., Wen-Biao, Wei, H. H., Guo, Y., Xi-Pei, Wang, H., Yu-Peng, Ren, R., An-Ning, Pei-Xin, Fu, P., Shuang-Min, Ji, & Lu, J. (2012). Population pharmacokinetics of clozapine and its primary metabolite norclozapine in Chinese patients with schizophrenia., 33(11), 1409-1416. <http://www.cqvip.com/QK/95561A/201211/43796755.html>

(Lijun et al., 2012)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011352/>

On récupère les paramètres estimés et on simule d'abord un seul profil (individu) pour une seule dose avec le modèle de l'article (on prend $t_D = 0$),

Simulation de profils moyens sans IIV et résidus

1 individu (sans covariables), 1 dose, sur 24h, mesures toutes les heures

$$C(t) = \frac{D}{V} \frac{k_a}{k_a - k} \left(e^{-k(t-t_D)} - e^{-k_a(t-t_D)} \right) \quad (1)$$

```
### Paramètres de la simulation

D <- 300 # mg
t_max <- 48 # en heures car kf - k - ka sont en (1/h) dans l'article
nb_mesures <- 480 # donc toutes les heures si = t_max

### Paramètres du modèle article 43

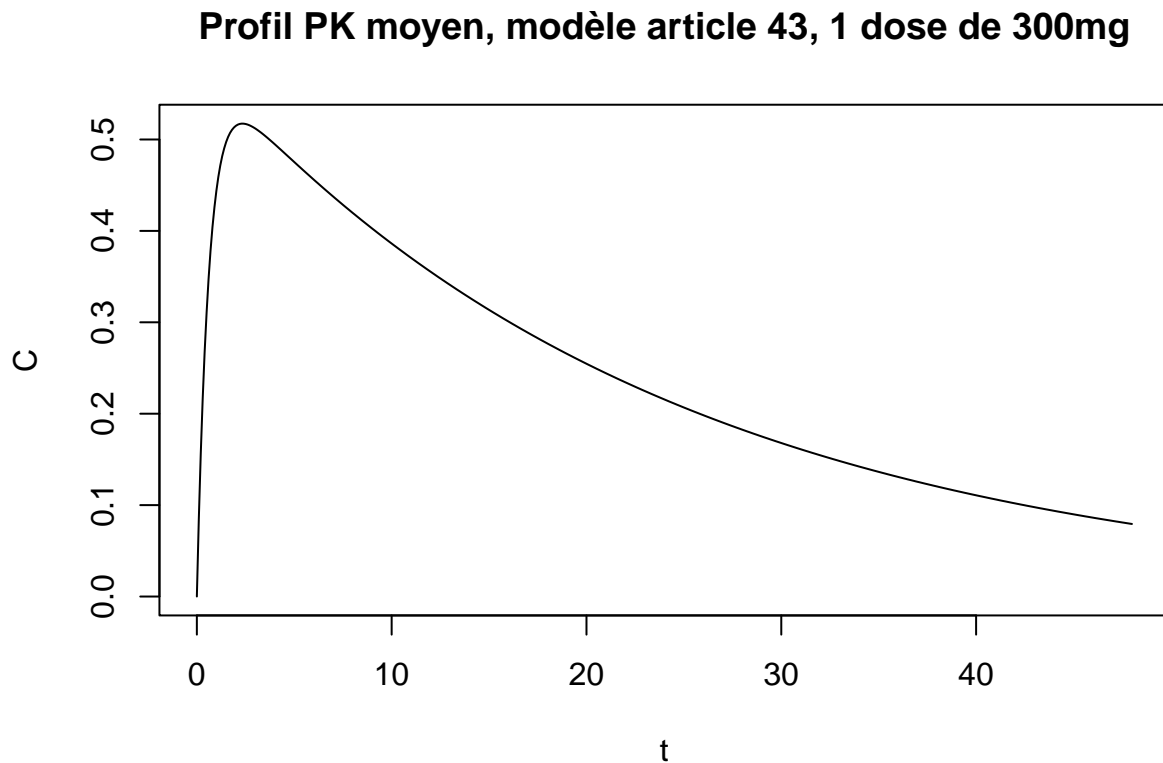
Cl <- 21.9 # info : Cl_pop -> RSE % = 6
ka <- 1.6 # coeff' absorption fixé
V <- 526 # info : V -> RSE % = 10
k <- Cl/V # coeff' d'élimination

### Simulations

t <- seq(0,t_max,length.out = nb_mesures) # temps de mesures
C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

### Graphe
```

```
plot(t,C, type = "l", main = "Profil PK moyen, modèle article 43, 1 dose de 300mg")
```



1 individu (sans covariables), multi-doses, sur 7x24h

Par superposition on obtient,

$$C(t) = \sum_{i=1}^n \frac{D_i}{V} \frac{k_a}{k_a - k} \left(e^{-k(t-t_{D_i})} - e^{-k_a(t-t_{D_i})} \right) \quad (2)$$

```
par(mfrow = c(1,3))

### Paramètres de la simulation

D <- 300 # en mg
jours <- 7
inter_doses <- 24 # en heures
nb_doses_supp <- 6 # si 0 on retombe sur le profil ci-dessus

### Simulation du profil

f <- function(){

  t <- seq(0,jours*24,length.out = jours*24) # mesures toutes les heures
```

```
# première dose
C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

# ajout des doses suivantes par superposition
for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
  if(nb_doses_supp>0){
    indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
    avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
    t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
    apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
    C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)}
}

plot(t,C, type = "l", ylim = c(0,4.5))

return(data.frame(t,C))}

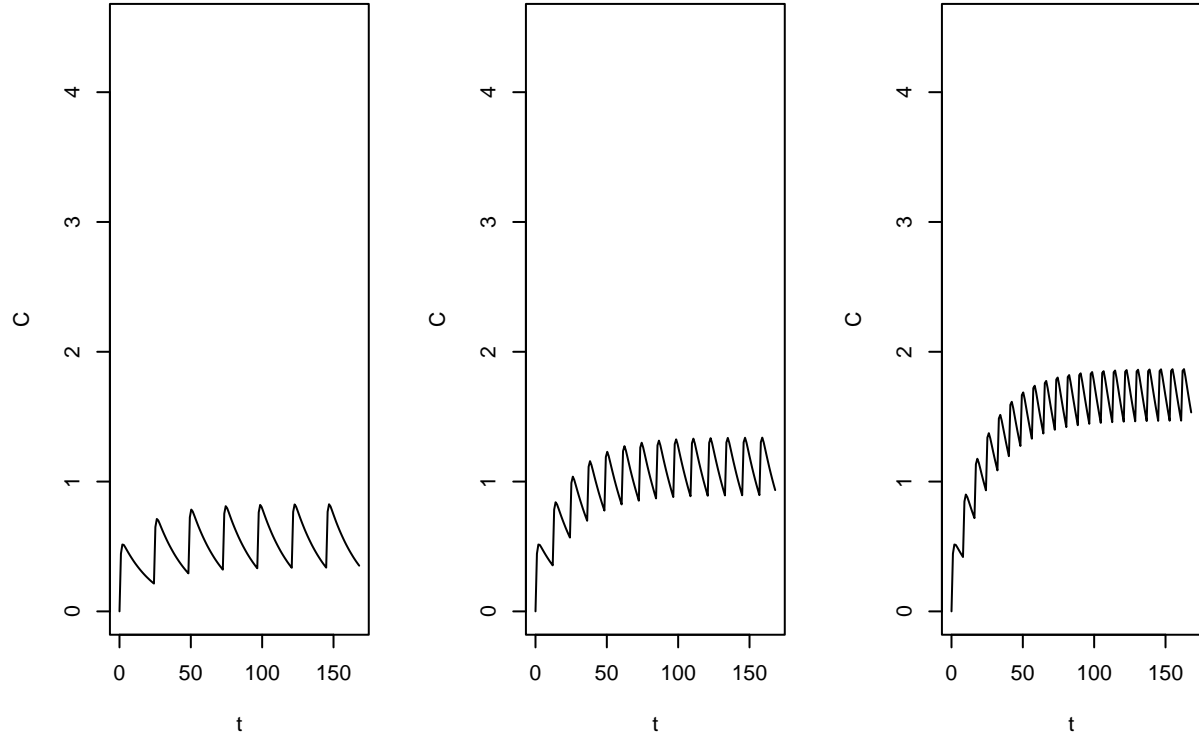
G1 <- f()

jours <- 7
inter_doses <- 12
nb_doses_supp <- 13

G2 <- f()

jours <- 7
inter_doses <- 8
nb_doses_supp <- 20

G3 <- f()
```



Respectivement avec des doses de 300 mg toutes les 24h, 12h et 8h. On obtient les mêmes profils moyens avec Monolix (même steady-state resp. environ 0.5, 1 et 1.5).

Simulation de profils avec IIV et résidus

Remarques :

- ils utilisent dans l'article un modèle combiné additif / proportionnel pour les résidus.
- Dans l'article les variabilité inter-individus (IIV) des paramètres du modèle (Cl et V) sont modélisées par des lois log-normales. De plus l'IIV est donnée sous forme de coefficient de variation $CV \in [0, 1]$. Ainsi pour un certain paramètre p du modèle PK, ce paramètre p_j pour un certain individu j se distribue de la même façon que,

$$p_{\text{pop}} \times \exp(\eta),$$

avec p_{pop} la valeur du paramètre estimée sur la population et,

$$\eta \sim \mathcal{N}\left(0, \sqrt{\ln(1 + CV^2)}\right).$$

Pour passer de CV à l'écart-type de η on utilise une certaine propriété élémentaire de la loi log-normale.

ATTENTION ERREUR : le dernier point aurait été vrai si CV était égal à σ/μ (écart-type sur espérance) comme on peut le voir en faisant des recherches sur la notion de “coefficient de variation” en statistique. Hélas

après discussion on a appris que l'IIV en pourcentage, parfois qualifiée par CV, était en réalité simplement $\omega \times 100$ (lorsque donné en pourcentage). Ainsi,

$$\omega = \frac{CV}{100}$$

et,

$$\eta \sim \mathcal{N}(0, \omega) \dots$$

200 individus, dose 300 mg toutes les 24 heures

```
### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 24 # en heures
nb_doses_supp <- 6
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 200

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 4, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K")
# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.429 # IIV log-normal et CV = 42.9%
sd_IIV_V <- 0.657 # IIV log-normal et CV = 65.7%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 21.9*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL)) # RSE % 6
# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 526*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V)) # RSE % 10
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 1.3 # fixé
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]
```

```

# première dose
C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

# ajout des doses suivantes par superposition
if(nb_doses_supp>0){
  for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
    indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
    avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
    t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
    apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
    C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
  }}

profil_sim[j,] <- C

}

# test
# plot(t, profil_sim[1,], type = "l")

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# écart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.266 # CV = 26.6
# écart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.162 *(10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

#### GRAPHE

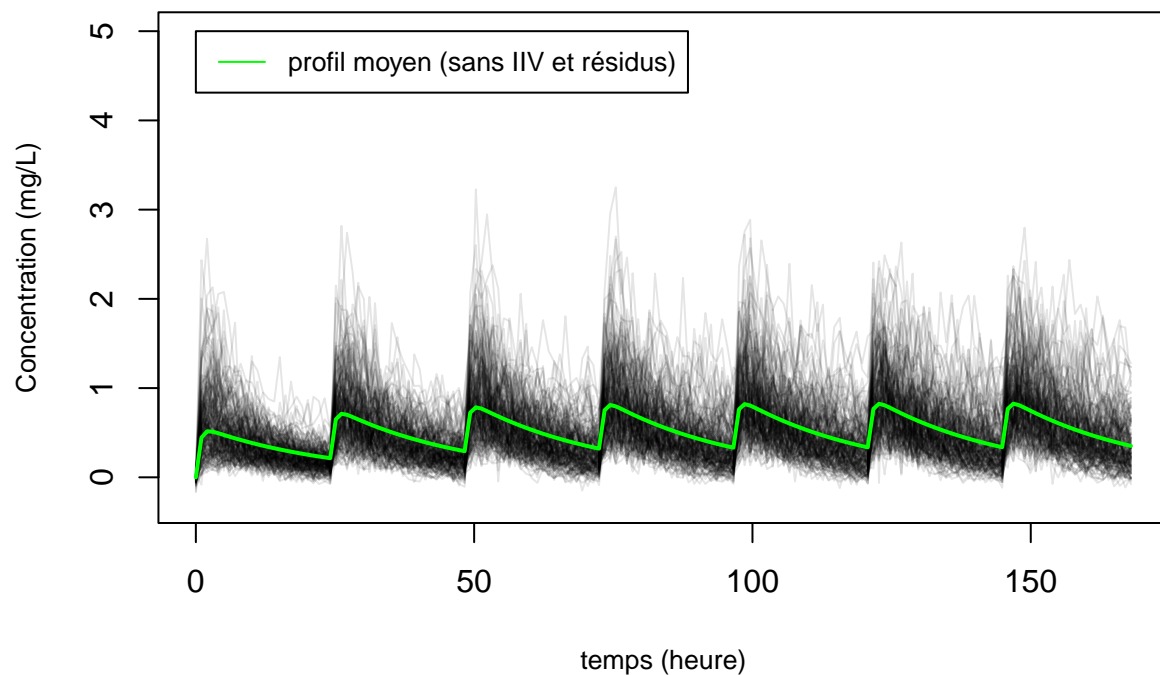
plot(t, profil_sim[1,], type = "l", col = alpha("black", 0.1), ylim = c(-0.3,5),
     main = " Simulation de (200) profils PK clozapine,
     dose = 300 mg toute les 24 heures",
     cex.main = 0.8, xlab = "temps (heure)", ylab = "Concentration (mg/L)",
     cex.lab = 0.8)
for (j in 2:n_ind) {
  lines(t, profil_sim[j,], type = "l", col = alpha("black", 0.1))
}
lines(G1$t, G1$C, col = "green", lwd = 2)

```



```
legend(0,5,
       legend = "profil moyen (sans IIV et résidus)",
       cex = 0.8, col = c("green"), lty = 1)
```

**Simulation de (200) profils PK clozapine,
dose = 300 mg toute les 24 heures**



On fait pareil mais avec des doses toutes les 12 et 8 heures on ne montre pas le code. On change juste le début du chunk précédent,

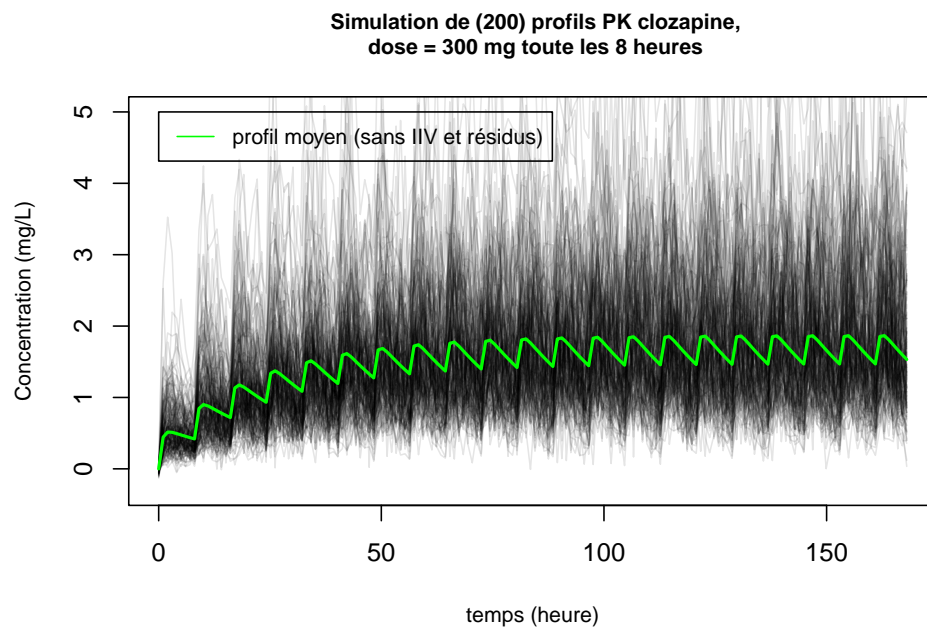
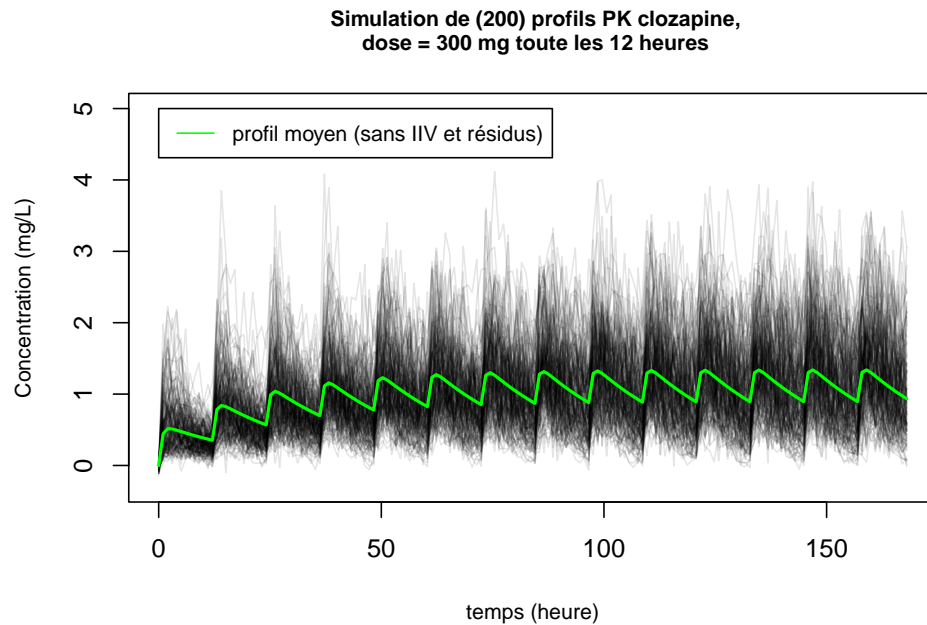
Pour dose / 12h,

```
# - des profils D <- 300 # dose initiale / répétée en mg jours <- 7 # temps de suivi nb_mesures <-
jours24 # donc toutes les heures si = jours 24 inter_doses <- 12 # en heures nb_doses_supp <- 13 t <-
seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure
```

Pour dose / 8h

```
# - des profils D <- 300 # dose initiale / répétée en mg jours <- 7 # temps de suivi nb_mesures <-
jours24 # donc toutes les heures si = jours 24 inter_doses <- 8 # en heures nb_doses_supp <- 20 t <-
seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure
```

200 individus, dose 300 mg toutes les 12 et 8 heures



Création d'une base de 2000 profils pour chaque design d'administration (/24h, /12h, /8h)

On utilise le gros chunk de code précédent avec `n_ind <- 2000` et `D <- 300`.

On appelle la base : `df_43_sc` (43 car on simule à partir de l'article 43 et sc car sans les covariables sexe et tabagisme).

Remarque on simule ici des femmes non-fumeuses (individus de référence).

Voici les 3 premières lignes et 7 premières colonnes de la base en question (les autres colonnes sont les temps suivants) :

```
##### design = 1 (1 dose de 300 / 24h)

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 24 # en heures
nb_doses_supp <- 6
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 2000

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 4, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K")
# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.429 # IIV log-normal et CV = 42.9%
sd_IIV_V <- 0.657 # IIV log-normal et CV = 65.7%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 21.9*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL)) # RSE % 6
# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 526*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V)) # RSE % 10
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 1.3 # fixé
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
```

```

if(nb_doses_supp>0){
  for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
    indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
    avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
    t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
    apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
    C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
  }

  profil_sim[j,] <- C
}

# test
# plot(t, profil_sim[1,], type = "l")

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# écart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.266 # CV = 26.6
# écart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.162 *(10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

design <- numeric(n_ind)+1
df43_temp1 <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

# SAUVEGARDE

save(df43_temp1, file = "df43_temp1.RData")

##### design = 2 (2 dose de 300 / 24h)

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24

```

```

inter_doses <- 12 # en heures
nb_doses_supp <- 13
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 2000

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 4, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K")
# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.429 # IIV log-normal et CV = 42.9%
sd_IIV_V <- 0.657 # IIV log-normal et CV = 65.7%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 21.9*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL)) # RSE % 6
# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 526*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V)) # RSE % 10
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 1.3 # fixé
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
      indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
      avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
      t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
      apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
      C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
    }

    profil_sim[j,] <- C
  }
}

```

```

# test
# plot(t, profil_sim[1,], type = "l")

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# écart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.266 # CV = 26.6
# écart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.162 *(10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                 ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

design <- numeric(n_ind)+2
df43_temp2 <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

# SAUVEGARDE

save(df43_temp2, file = "df43_temp2.RData")

##### design = 3 (3 dose de 300 / 24h)

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 8 # en heures
nb_doses_supp <- 20
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 2000

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 4, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K")
# concentrations

```

```

profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.429 # IIV log-normal et CV = 42.9%
sd_IIV_V <- 0.657 # IIV log-normal et CV = 65.7%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 21.9*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL)) # RSE % 6
# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 526*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V)) # RSE % 10
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 1.3 # fixé
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
      indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
      avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
      t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
      apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
      C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
    }

    profil_sim[j,] <- C
  }

}

# test
# plot(t, profil_sim[1,], type = "l")

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# écart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.266 # CV = 26.6
# écart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.162 *(10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

```

```

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                 ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

design <- numeric(n_ind)+3
df43_temp3 <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

# SAUVEGARDE

save(df43_temp3, file = "df43_temp3.RData")

```

On concatène (en hauteur) les bases avec différents design (1, 2 et 3), voici les 3 premières lignes et 7 premières colonnes.

```

# On les a enregistré car cela met du temps que nous n'avons plus
load(file = "df43_temp1.RData")
load(file = "df43_temp2.RData")
load(file = "df43_temp3.RData")

df_43_sc <- rbind(df43_temp1,df43_temp2,df43_temp3)
head(df_43_sc[,1:7],3)

```

```

##  design      CL      V Ka      K      0 1.0059880239521
## 1      1 14.93832 97.10322 1.3 0.15383957 0.09508817 1.6809713
## 2      1 19.30885 533.04768 1.3 0.03622349 0.04723444 0.3712129
## 3      1 10.75358 346.89508 1.3 0.03099952 -0.02628435 0.8322002

```

```

# save(df_43_sc, file = "df_43_sc.RData")

```

La variable *design* encode le nombre de doses de 300 mg de clozapine administrée par jour (à intervalles réguliers). Les 4 colonnes qui suivent sont les paramètres PK simulés des individus. Les colonnes 0 et suivantes les mesures de concentration (nom de colonne = temps de mesure).

Article 51

Ng, W., Uchida, H., Ismail, Z., Mamo, D. C., Rajji, T. K., Remington, G., Sproule, B., Pollock, B. G., Mulsant, B. H., & Bies, R. R. (2009). Clozapine Exposure and the Impact of Smoking and Gender : A Population Pharmacokinetic Study. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31(3), 360-366. <https://doi.org/10.1097/ftd.0b013e31819c7037>

(Ng et al., 2009)

file:///C:/Users/33684/Downloads/ng2009.pdf

Simulation de profils avec IIV sans covariable (param' des résidus non-indiqués)

Le modèle est PRESQUE identique à celui de l'article 43 ci-dessus (même modélisation pour l'IIV et les résidus également), on reprend donc le code précédent en changeant les paramètres (et en faisant la petite modification). Voici la solution du modèle PK pour cet article,

$$C(t) = \frac{D}{V} \frac{fk_a}{k_a - k} \left(e^{-k(t-t_D)} - e^{-k_a(t-t_D)} \right) \quad (3)$$

la différence avec l'article 43 est le facteur $f = 0.817$, en effet dans le modèle PK considéré ici il a été estimé qu'une fraction $1 - f$ de la clozapine présente dans les intestins était directement assimilée en norclozapine par l'organisme ("effet de premier passage").

Hypothèse de simulation : pour les résidus, on prend $\sigma = 0.1$ pour l'erreur additive et $\sigma\% = 20\%$ pour l'erreur proportionnelle.

```
### Paramètres de la simulation

D <- 300 # mg
t_max <- 48 # en heures car kf - k - ka sont en (1/h) dans l'article
nb_mesures <- 480 # donc toutes les heures si = t_max

### Paramètres du modèle article 51

Cl <- 18
ka <- 0.136
V <- 7*70
k <- Cl/V
fa = 0.817

### Simulations

t <- seq(0,t_max,length.out = nb_mesures) # temps de mesures
C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

par(mfrow = c(1,3))

### Paramètres de la simulation

D <- 300 # en mg
jours <- 7
inter_doses <- 24 # en heures
nb_doses_supp <- 6 # si 0 on retombe sur le profil ci-dessus

### Simulation du profil

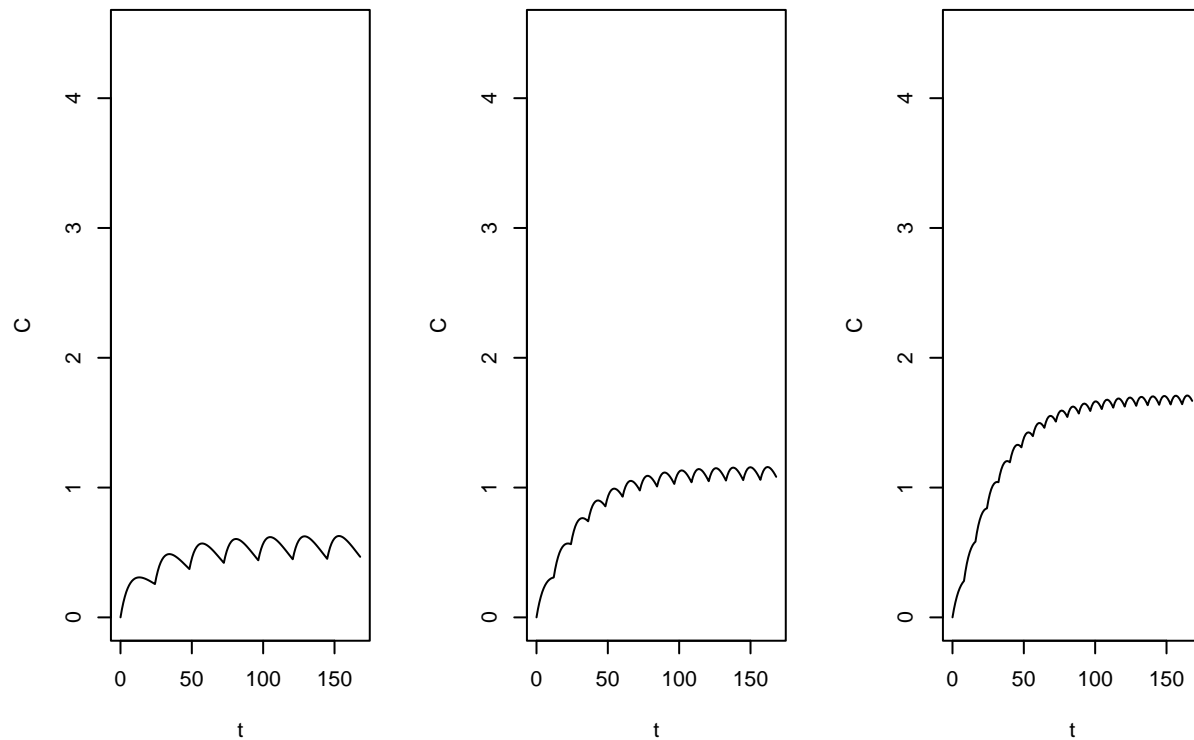
f <- function(){

  t <- seq(0,jours*24,length.out = jours*24) # mesures toutes les heures

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t)) # facteur fa à la fin

  # ajout des doses suivantes par superposition
```

```
for (i in 1:(nb_doses_supp)) {  
  if(nb_doses_supp>0){  
    indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))  
    avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)  
    t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]  
    apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))  
    C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)}  
}  
  
C <- fa*C  
plot(t,C, type = "l", ylim = c(0,4.5))  
  
return(data.frame(t,C))}  
  
G1 <- f()  
  
jours <- 7  
inter_doses <- 12  
nb_doses_supp <- 13  
  
G2 <- f()  
  
jours <- 7  
inter_doses <- 8  
nb_doses_supp <- 20  
  
G3 <- f()
```



Profils PK moyen simulés (sans IIV et résidus) respectivement avec des doses de 300 mg toutes les 24h, 12h et 8h. On obtient les mêmes profils moyens avec Monolix (même steady-state resp. environ 0.5, 1 et 2).

```
##### 1 dose / 24h

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 24 # en heures
nb_doses_supp <- 6
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 500

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 4, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K")
# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t
```

```

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.608 # IIV log-normal et CV = 60.8%
sd_IIV_V <- 1.315 # IIV log-normal et CV = 131.5%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 18*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL))
# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 7*70*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V))
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 0.136
# facteur à l'absorption
fa = 0.817
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
      indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
      avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
      t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
      apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
      C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
    }

    profil_sim[j,] <- C
  }

}

profil_sim <- fa*profil_sim # différence de modèle avec l'article 43

# test
# plot(t, profil_sim[1,], type = "l")

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# écart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.20 # CV = 26.6
# écart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.1 * (10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L

```

```

#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

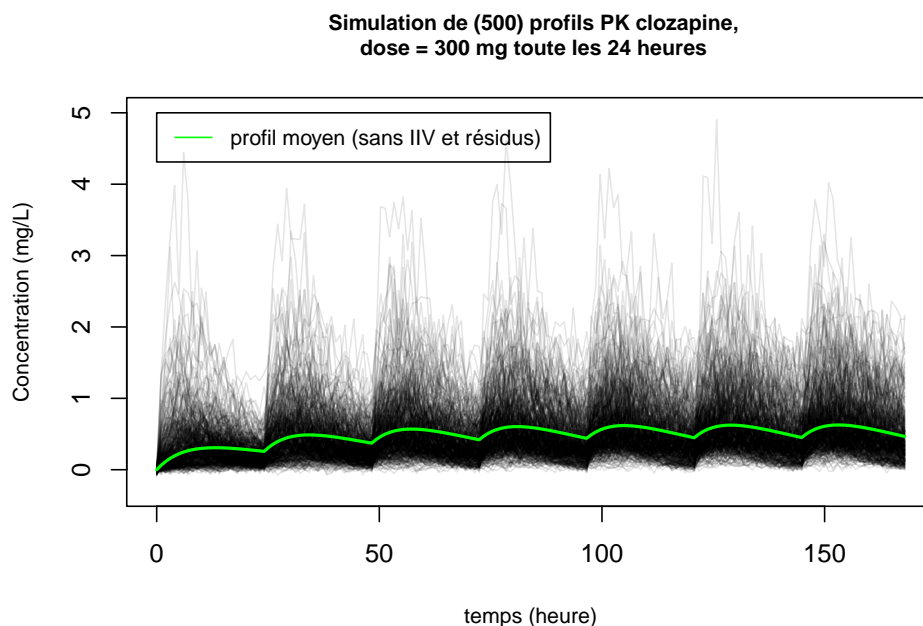
# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

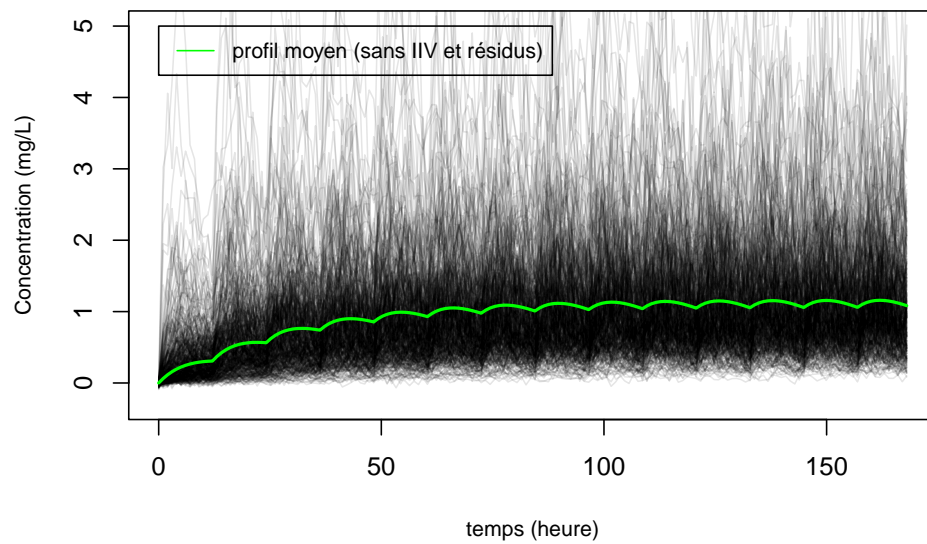
#### GRAPHE

plot(t, profil_sim[1,], type = "l", col = alpha("black", 0.1), ylim = c(-0.3,5),
     main = "Simulation de (500) profils PK clozapine,
     dose = 300 mg toute les 24 heures",
     cex.main = 0.8, xlab = "temps (heure)", ylab = "Concentration (mg/L)",
     cex.lab = 0.8)
for (j in 2:n_ind) {
  lines(t, profil_sim[j,], type = "l", col = alpha("black", 0.1))
}
lines(G1$t, G1$C, col = "green", lwd = 2)
legend(0,5,
      legend = "profil moyen (sans IIV et résidus)",
      cex = 0.8, col = c("green"), lty = 1)

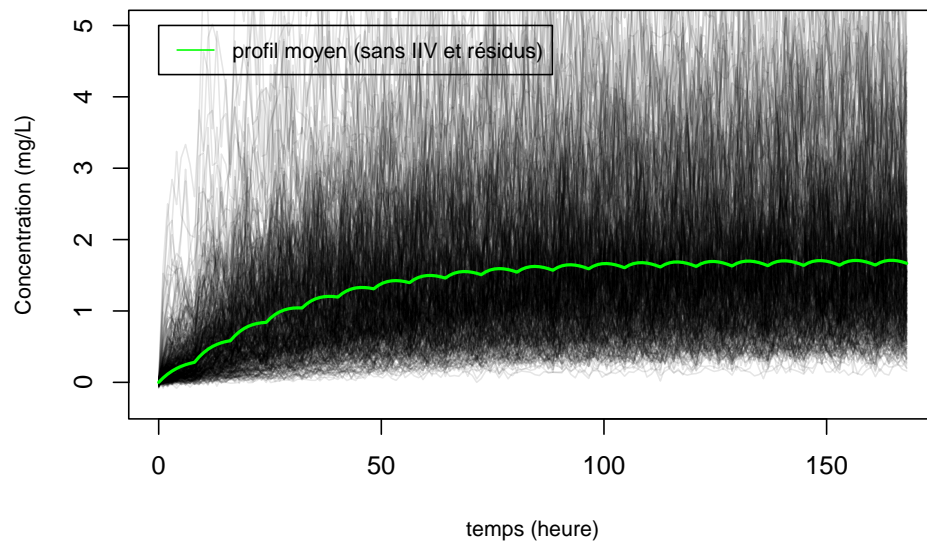
```



**Simulation de (500) profils PK clozapine,
dose = 300 mg toute les 12 heures**



**Simulation de (500) profils PK clozapine,
dose = 300 mg toute les 8 heures**



Création d'une base de 2000 profils pour chaque design d'administration (/24h, /12h, /8h)

```
##### 1 dose / 24h
```

```
### Paramètres de la simulation :
```

```

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 24 # en heures
nb_doses_supp <- 6
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 2000

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 4, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K")
# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.608 # IIV log-normal et CV = 60.8%
sd_IIV_V <- 1.315 # IIV log-normal et CV = 131.5%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 18*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL))
# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 7*70*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V))
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 0.136
# facteur à l'absorption
fa = 0.817
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
      indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
      avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
      t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
      apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
    }
  }
}

```

```

    C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
  }}

  profil_sim[j,] <- C
  print(j)
}

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# ecart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.20 # CV = 26.6
# ecart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.1 * (10^(-6)) * 326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                 ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

profil_sim <- fa*profil_sim # différence de modèle avec l'article 43

design <- numeric(n_ind)+1
df51_temp1 <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

# SAUVEGARDE

save(df51_temp1, file = "df51_temp1.RData")

##### 2 dose / 24h

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 12 # en heures
nb_doses_supp <- 13
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 2000

```



```

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 4, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K")
# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.608 # IIV log-normal et CV = 60.8%
sd_IIV_V <- 1.315 # IIV log-normal et CV = 131.5%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 18*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL))
# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 7*70*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V))
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 0.136
# facteur à l'absorption
fa = 0.817
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
      indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
      avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
      t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
      apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
      C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
    }

    profil_sim[j,] <- C
    print(j)
  }

}

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

```

```

# ecart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.20 # CV = 26.6
# ecart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.1 * (10^(-6)) * 326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

profil_sim <- fa*profil_sim # différence de modèle avec l'article 43

design <- numeric(n_ind)+2
df51_temp2 <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

# SAUVEGARDE

save(df51_temp2, file = "df51_temp2.RData")

##### 3 dose / 24h

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 8 # en heures
nb_doses_supp <- 20
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 2000

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 4, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K")
# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

```

```

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.608 # IIV log-normal et CV = 60.8%
sd_IIV_V <- 1.315 # IIV log-normal et CV = 131.5%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 18*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL))
# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 7*70*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V))
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 0.136
# facteur à l'absorption
fa = 0.817
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
      indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
      avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
      t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
      apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
      C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
    }

    profil_sim[j,] <- C
    print(j)
  }

}

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# ecart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.20 # CV = 26.6
# ecart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.1 * (10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)

```

```

res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

profil_sim <- fa*profil_sim # différence de modèle avec l'article 43

design <- numeric(n_ind)+3
df51_temp3 <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

# SAUVEGARDE

save(df51_temp3, file = "df51_temp3.RData")

# évaluer le chunk précédent qui ne s'exécute pas par défaut

load(file = "df51_temp1.RData")
load(file = "df51_temp2.RData")
load(file = "df51_temp3.RData")

df_51_sc <- rbind(df51_temp1,df51_temp2,df51_temp3)

# save(df_51_sc, file = "df_51_sc.RData")

head(df_51_sc[,1:7],3)

```

```

##   design      CL      V   Ka      K      0 1.0059880239521
## 1      1 52.51204 1347.99045 0.136 0.038955792 -0.044014981 0.001632187
## 2      1 10.16929 6201.14995 0.136 0.001639904 -0.005511904 0.042814681
## 3      1 15.00488  22.18629 0.136 0.676313167  0.005304243 0.727199311

```

Concaténation des deux bases de profils PK simulés, base df_sc

```

load("df_43_sc.RData")
load("df_51_sc.RData")

article <- numeric(length(df_43_sc[,1]))+43
df_43_sc <- cbind(article,df_43_sc)

article <- numeric(length(df_51_sc[,1]))+51
df_51_sc <- cbind(article,df_51_sc)

df_sc <- rbind(df_43_sc,df_51_sc)

```

```
# save(df_sc, file = "df_sc.RData")
```

On rajoute une colonne *article* pour savoir d'où viennent les profils (quel modèle / article).

Simulations avec covariables : sexe et tabagisme

Test sur l'article 43, 500 profils, 300mg / 24h

- fumer → +45% sur la clairance (RSE % 34.9)
- être un homme → +20.8% sur la clairance (RSE % 44.6)
- Pas d'interaction détectée entre les deux covariables.

On choisit de simuler à peu près 50% d'hommes, et 25% de fumeurs hommes/femmes confondus (ordre de grandeur de santepubliquefrance.fr).

```
### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 24 # en heures
nb_doses_supp <- 6
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

# - de la base
n_ind <- 500

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 6, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K", "sexe", "tabac")

#AJOUT COVARIABLES
param_ind$sexe <- rbinom(n_ind,1,0.5)
param_ind$tabac <- rbinom(n_ind,1,0.25)

# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.429 # IIV log-normal et CV = 42.9%
sd_IIV_V <- 0.657 # IIV log-normal et CV = 65.7%

# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 21.9*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL)) # RSE % 6
#AJOUT effet covariables
param_ind$CL <- ifelse(param_ind$tabac == 1,
```

```

        param_ind$CL * 1.45, param_ind$CL)
param_ind$CL <- ifelse(param_ind$sexe == 1,
        param_ind$CL * 1.208, param_ind$CL)

# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 526*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V)) # RSE % 10
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 1.3 # fixé
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {
      indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
      avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
      t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
      apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
      C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
    }

    profil_sim[j,] <- C
  }

}

# test
# plot(t, profil_sim[1,], type = "l")

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# écart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.266 # CV = 26.6
# écart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.162 * (10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
        ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

```

```

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

#### GRAPHES

par(mfrow = c(2,1))

# discri' homme / femme

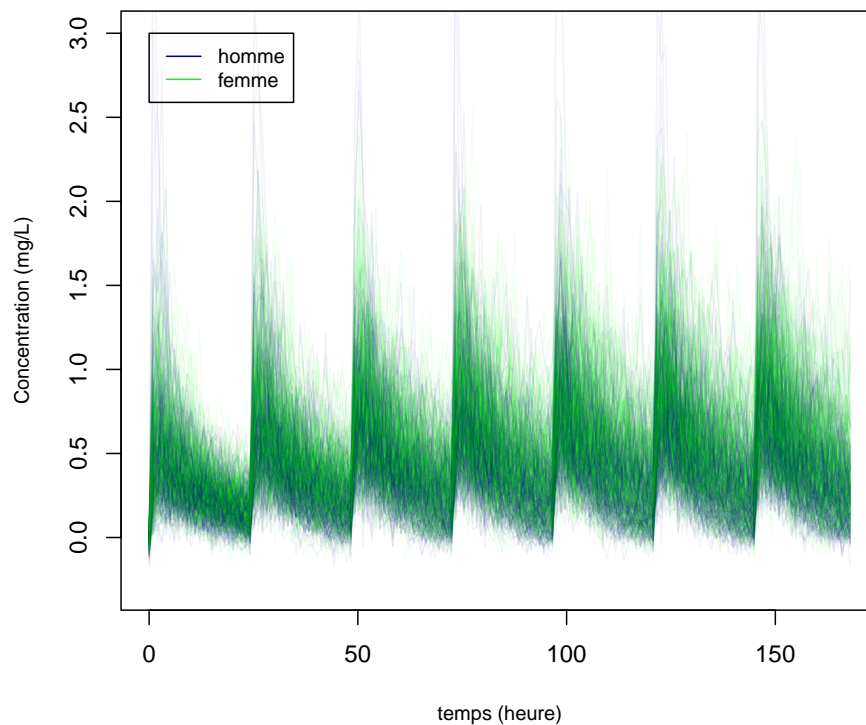
plot(t, profil_sim[1,], type = "l", col = alpha("black", 0.1), ylim = c(-0.3,3),
     main = " Simulation de (500) profils PK clozapine,
     dose = 300 mg toute les 24 heures",
     cex.main = 0.8, xlab = "temps (heure)", ylab = "Concentration (mg/L)",
     cex.lab = 0.8)
for (j in 2:n_ind) {
  couleur <- ifelse(param_ind[j,5]==1, "darkblue", "green")
  lines(t, profil_sim[j,], type = "l", col = alpha(couleur, 0.05))
}
legend(0,3,
      legend = c("homme", "femme"),
      cex = 0.8, col = c("darkblue","green"), lty = c(1,1))

# discri' fumeur / non-fumeur

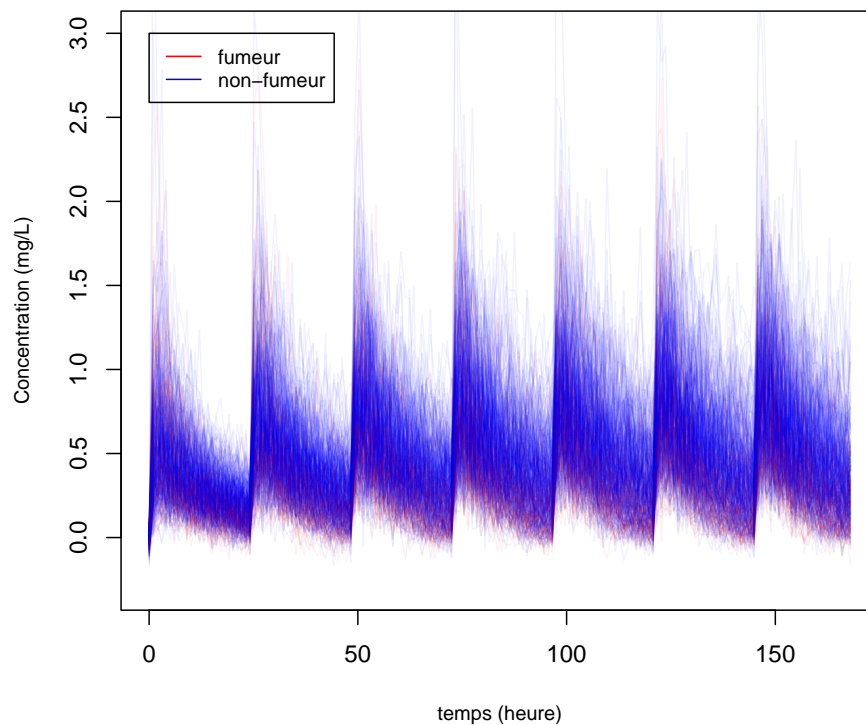
plot(t, profil_sim[1,], type = "l", col = alpha("black", 0.1), ylim = c(-0.3,3),
     main = " Simulation de (500) profils PK clozapine,
     dose = 300 mg toute les 24 heures",
     cex.main = 0.8, xlab = "temps (heure)", ylab = "Concentration (mg/L)",
     cex.lab = 0.8)
for (j in 2:n_ind) {
  couleur <- ifelse(param_ind[j,6]==1, "red", "blue")
  lines(t, profil_sim[j,], type = "l", col = alpha(couleur, 0.05))
}
legend(0,3,
      legend = c("fumeur", "non-fumeur"),
      cex = 0.8, col = c("red","blue"), lty = c(1,1))

```

**Simulation de (500) profils PK clozapine,
dose = 300 mg toute les 24 heures**



**Simulation de (500) profils PK clozapine,
dose = 300 mg toute les 24 heures**



On distingue l'augmentation sur la clairance des attributs *homme* et *fumeur*, les profils des individus possédant l'un de ces facteurs sont légèrement plus bas que les individus ne les possédants pas (une augmentation de la clairance implique que la clozapine est éliminée plus vite).

Génération des bases df_43_ac, df_51_ac (ac = avec covariables)

Pour chacune des bases nous allons simuler 2000 profils pour chaque design (dose /24h, /12h, /8h), on simule environ 50% d'hommes et 25% de fumeurs, il n'y a pas d'interaction notable (selon les deux articles) entre ces deux covariables, on ajoute donc les effets.

La base finale contiendra l'origine des profils (quel modèle / article), le design des doses (1= /24h, 2= /12h et 3= /8h), tous les paramètres générés (ou fixés) pour les simulations (CL, V, Ka, K), les deux covariables sexe et tabac, et enfin les concentrations (temps correspondant = nom de la colonne). Dans cet ordre.

df_43_ac

- Fumer → +45% sur la clairance (RSE % 34.9),
- être un homme → +20.8% sur la clairance (RSE % 44.6),
- pas d'interaction détectée entre les deux covariables.

```
# On les a enregistré car cela met du temps que nous n'avons plus
load(file = "df43_temp1_ac.RData")
load(file = "df43_temp2_ac.RData")
load(file = "df43_temp3_ac.RData")

df_43_ac <- rbind(df43_temp1_ac,df43_temp2_ac,df43_temp3_ac)
# save(df_43_ac, file = "df_43_ac.RData")
head(round(df_43_ac[,1:9],3),3)
```

```
##   design    CL      V Ka      K sexe tabac      0 1.0059880239521
## 1      1 43.674 1398.451 1.3 0.031    1    0  0.042      0.112
## 2      1 27.679  357.403 1.3 0.077    0    1 -0.032      0.786
## 3      1 20.370  467.129 1.3 0.044    1    0  0.147      0.427
```

df_51_ac

- Fumer → +33.3% sur la clairance (SE % 11.5),
- être un homme → +24.8% sur la clairance (SE % 61.7),
- pas d'interaction détecté entre les deux covariables.

```
##### 1 dose / 24h

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 24 # en heures
nb_doses_supp <- 6
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure
```

```

# - de la base
n_ind <- 2000

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 6, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K", "sexe", "tabac")

#AJOUT COVARIABLES
param_ind$sexe <- rbinom(n_ind,1,0.5)
param_ind$tabac <- rbinom(n_ind,1,0.25)

# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.608 # IIV log-normal et CV = 60.8%
sd_IIV_V <- 1.315 # IIV log-normal et CV = 131.5%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 18*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL))
#AJOUT effet covariables
param_ind$CL <- ifelse(param_ind$tabac == 1,
                      param_ind$CL * 1.333, param_ind$CL)
param_ind$CL <- ifelse(param_ind$sexe == 1,
                      param_ind$CL * 1.2478, param_ind$CL)

# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 7*70*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V))
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 0.136
# facteur à l'absorption
fa = 0.817
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {

```

```

    indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
    avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
    t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
    apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
    C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
  }}

  profil_sim[j,] <- C
  print(j)
}

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# ecart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.20 # CV = 26.6
# ecart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.1 * (10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

profil_sim <- fa*profil_sim # différence de modèle avec l'article 43

design <- numeric(n_ind)+1
df51_temp1_ac <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

save(df51_temp1_ac, file = "df51_temp1_ac.RData")

##### 2 dose / 24h

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 12 # en heures
nb_doses_supp <- 13
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

```

```

# - de la base
n_ind <- 2000

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 6, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K", "sexe", "tabac")

#AJOUT COVARIABLES
param_ind$sexe <- rbinom(n_ind,1,0.5)
param_ind$tabac <- rbinom(n_ind,1,0.25)

# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.608 # IIV log-normal et CV = 60.8%
sd_IIV_V <- 1.315 # IIV log-normal et CV = 131.5%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 18*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL))
#AJOUT effet covariables
param_ind$CL <- ifelse(param_ind$tabac == 1,
                      param_ind$CL * 1.333, param_ind$CL)
param_ind$CL <- ifelse(param_ind$sexe == 1,
                      param_ind$CL * 1.2478, param_ind$CL)

# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 7*70*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V))
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 0.136
# facteur à l'absorption
fa = 0.817
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {

```

```

    indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
    avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
    t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
    apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
    C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
  }}

  profil_sim[j,] <- C
  print(j)
}

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# ecart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.20 # CV = 26.6
# ecart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.1 * (10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

profil_sim <- fa*profil_sim # différence de modèle avec l'article 43

design <- numeric(n_ind)+2
df51_temp2_ac <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

save(df51_temp2_ac, file = "df51_temp2_ac.RData")

##### 3 dose / 24h

### Paramètres de la simulation :

# - des profils
D <- 300 # dose initiale / répétée en mg
jours <- 7 # temps de suivi
nb_mesures <- jours*24 # donc toutes les heures si = jours * 24
inter_doses <- 8 # en heures
nb_doses_supp <- 20
t <- seq(0,jours*24,length.out = nb_mesures) # les temps de mesure

```

```

# - de la base
n_ind <- 2000

### Création de la base finale

# paramètres
param_ind <- as.data.frame(matrix(0, ncol = 6, nrow = n_ind))
colnames(param_ind) <- c("CL", "V", "Ka", "K", "sexe", "tabac")

#AJOUT COVARIABLES
param_ind$sexe <- rbinom(n_ind,1,0.5)
param_ind$tabac <- rbinom(n_ind,1,0.25)

# concentrations
profil_sim <- as.data.frame(matrix(0, ncol = nb_mesures, nrow = n_ind))
colnames(profil_sim) <- t

### paramètres pop du modèle avec IIV

sd_IIV_CL <- 0.608 # IIV log-normal et CV = 60.8%
sd_IIV_V <- 1.315 # IIV log-normal et CV = 131.5%
# clairance
param_ind$CL <- param_ind$CL + 18*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_CL))
#AJOUT effet covariables
param_ind$CL <- ifelse(param_ind$tabac == 1,
                      param_ind$CL * 1.333, param_ind$CL)
param_ind$CL <- ifelse(param_ind$sexe == 1,
                      param_ind$CL * 1.2478, param_ind$CL)

# volume de distrib
param_ind$V <- param_ind$V + 7*70*exp(rnorm(n_ind,0,sd_IIV_V))
# coeff absorption
param_ind$Ka <- param_ind$Ka + 0.136
# facteur à l'absorption
fa = 0.817
# coeff elimination
param_ind$K <- param_ind$K + param_ind$CL / param_ind$V # CL/V

### Simulation des concentrations

for (j in 1:n_ind) { # parcours des individus

  V <- param_ind[j,2]
  ka <- param_ind[j,3]
  k <- param_ind[j,4]

  # première dose
  C <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))

  # ajout des doses suivantes par superposition
  if(nb_doses_supp>0){
    for (i in 1:(nb_doses_supp)) {

```

```

    indice_t_Di <- min(which(t>=inter_doses*i))
    avant_t_Di <- numeric(indice_t_Di-1)
    t_diff <- t[indice_t_Di:length(t)]-t[indice_t_Di]
    apres_t_Di <- (D/V)*(ka/(ka-k))*(exp(-k*t_diff)-exp(-ka*t_diff))
    C <- C + c(avant_t_Di,apres_t_Di)
  }}

  profil_sim[j,] <- C
  print(j)
}

### erreur résiduelle (modèle combiné addi + multi)

# ecart-type de l'erreur multiplicative
sd_prop <- 0.20 # CV = 26.6
# ecart-type de l'erreur additive
sd_add <- 0.1 * (10^(-6))*326823
#> ATTENTION sd = 0.162 MICROMOL/L, et nos concentrations sont en mg/L
#> (homogènes à D/V), donc on récupère la masse molaire de la clozapine
#> = 326.823 g/mol = 326823 mg/mol et on converti l'écart-type.

# simulation de tous les résidus multiplicatifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_prop <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_prop),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# simulation de tous les résidus additifs (matrice nb_mesures x n_ind)
res_add <- matrix(rnorm(nb_mesures*n_ind,0,sd_add),
                  ncol = nb_mesures, nrow = n_ind)

# application des résidus
# (opération terme à terme sur les matrices nb_mesures x n_ind)
profil_sim <- profil_sim*(1+res_prop)+res_add

profil_sim <- fa*profil_sim # différence de modèle avec l'article 43

design <- numeric(n_ind)+3
df51_temp3_ac <- cbind(design,param_ind,profil_sim)

save(df51_temp3_ac, file = "df51_temp3_ac.RData")

load(file = "df51_temp1_ac.RData")
load(file = "df51_temp2_ac.RData")
load(file = "df51_temp3_ac.RData")

df_51_ac <- rbind(df51_temp1_ac,df51_temp2_ac,df51_temp3_ac)
# save(df_51_ac, file = "df_51_ac.RData")
head(round(df_51_ac[,1:9],3),3)

```

```

##   design    CL      V    Ka    K sexe tabac    0 1.0059880239521
## 1      1 37.684 1129.937 0.136 0.033    1    1 0.008          0.047
## 2      1 13.964 1054.176 0.136 0.013    0    0 0.024          0.038
## 3      1 28.742  176.428 0.136 0.163    1    0 -0.034         0.170

```

Concaténation des deux bases de profils PK simulés, base df_ac

```
load("df_43_ac.RData")
load("df_51_ac.RData")

article <- numeric(length(df_43_ac[,1]))+43
df_43_ac <- cbind(article,df_43_ac)

article <- numeric(length(df_51_ac[,1]))+51
df_51_ac <- cbind(article,df_51_ac)

df_ac <- rbind(df_43_ac,df_51_ac)
save(df_ac, file = "df_ac.RData")
```