**Compte rendu des analyses réalisées les 28-30 mars 2012 sur le modèle animal de QTLMap**

La description des algorithmes est dans le fichier C:\Documents and Settings\elsen\Mes documents\recherche\qtlmap\modèle animal\protocole de simulation.docx

Les analyses réalisées par OF à partir du générateur creat\_pedig.f qui génère des structures familiales équilibrées ne montrent pas de différences de puissance ni de précision pour les analyses avec ou sans effet animal, en LA et LDLA.

Exemple 1 - EFF\_QTL=0.5,RATIO\_POL\_QTL=0.5

NG=5,NM=5,NFM=3,NDF=20, NMQ=5, NFM=3, NDFQ=20 (1000 simulations via LDSO)

analyse demi-frere (nsim=1000,nmk=2000,,STEP=0.01)

Illustration : LA – Homoscedastique puissance(54%),MSE(0;0202)

Illustration : LA heteroscedastique puissance(54%), MSE(0,0215)

Illustration : LA animal Homoscedastique puissance(54%), MSE(0,0191)

Exemple 2 - EFF\_QTL=0.5,RATIO\_POL\_QTL=4.0

NG=10,NM=5,NFM=4,NDF=10, NMQ=5, NFM=10, NDFQ=10 (1500 simulations via LDSO)

analyse demi-frere (nsim=1000,nmk=200, STEP=0.01)

Illustration : LA Homoscedastique puissance(41,2%) MSE(0.0284)

Illustration : LA heteroscedastique puissance(40,7%), MSE(0,0272)

Illustration : LA animal Homoscedastique puissance(42,4%), MSE(0,0276)

Un examen de la matrice d’apparentement montre que ses éléments hors diagonaux sont très petits par rapport à la diagonale. L’analyse est automatiquement peu affectée par la prise en compte du pedigree. En effet, les solutions du modèle sont , avec . Peu de valeurs hors diagonale signifie que la solution est proche de , la solution sans effet animal.

Deux variantes ont été étudiées pour tenter de mettre en évidence un apport possible de l’information pedigree (en augmentant les valeurs des termes hors diagonaux) :

* Augmentation de l’héritabilité (paramètre du fichier pop1). La difficulté est que en augmentant h2, on augmente à la fois l’effet QTL et la variance polygénique. Le rapport des variances polygénique / QTL a été modifié (valeur =4) pour augmenter l’intérêt potentiel de prendre en compte les relations de parentés.
* Création d’un déséquilibre dans les structures familiales, en supposant que (comme montré dans l’article de Teyssedre et al sur l’analyse d’association) les erreurs de détection sont d’autant plus importantes que ce déséquilibre l’est. Pour créer le fichier pedigree correspondant à ces situations, une nouvelle version de creat\_pedig.f a été codée. Dans cette version une mère peut être accouplée à plusieurs pères. Les effectifs de pères (nm), d’accouplements (na) et de descendants produits (nd) sont donnés par l’utilisateur, ainsi que des bornes pour le nombre d’accouplement par père, par mère et le nombre de descendants produits par accouplement. Le programme 1) affecte un nombre de descendant à chaque accouplement (le minimum pour tous puis, chaque descendant complémentaire –à hauteur de nd- est affecté aléatoirement à un accouplement non encore saturé) puis 2) affecte les accouplements aux mères (le minimum pour tous puis, chaque accouplement complémentaire –à hauteur de na- est affecté aléatoirement à une mère non encore saturé) et 3) affectation des mères aux pères (avec le minimum de mère demandé par père) puis aléatoirement à chaque père non conre saturé. Ce code est disponible via svn : **svn co** [**https://forge-dga.jouy.inra.fr/svn/simcompedig**](https://forge-dga.jouy.inra.fr/svn/simcompedig) **ou téléchargement de l'archive :** [**https://forge-dga.jouy.inra.fr/attachments/download/567/CreatePedigAn.tar.gz**](https://forge-dga.jouy.inra.fr/attachments/download/567/CreatePedigAn.tar.gz)

Aucune de ces modifications ne change les résultats.

Limites :

* Nous n’avons pas regardé à quel point les éléments hors diagonaux de étaient « enrichis » par ces modifications
* Nous n’avons pas regardé l’effet de la prise en compte des pedigrees sur la robustesse des analyses. Pour ceci, il faudrait générer des données sous H0 (pas de QTL mais présence d’une forte héritabilité) et compter le nombre de faux positifs avec l’analyse sans et avec pedigree.

Dans un deuxième temps, nous avons regardé l’influence de la prise en compte du pedigree sur l’analyse de déséquilibre de liaison (LD). (donner un tableau des puissances et précision obtenues).

NG=5,NM=5,NFM=4,NDF=10,NMQ=5,NFMQ=10,NDFQ=10

H2=0.5,EFF-QTL=0.5,POL\_QTL=4.0

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | LA Homo | LA Hetero | LD Homo | LD Hetero | LD Animal |
| NSIM | 1446 | 1441 | 1433 | 1430 | 1500 |
| Nbre de simulations significatives | 559 | 549 | 570 | 558 | 315 |
| MSE  | 0.030163 | 0.031090 | 0.021581 | 0.023217 | 0.027986 |

 De façon inattendue la puissance du LD avec pedigree est très détériorée par rapport au LD sans pedigree. Trois type d’analyses ont été réalisées : LD avec effet haplotypique uniquement (, LD avec effet haplotypique et animal aléatoire (, LD avec effet haplotypique et père fixé (. La perte de puissance, pour des héritabilités fortes (il faut des tableaux donnant la puissance des trois méthodes en fonction de l’héritabilité, à effet QTL constant), est aussi observée quand on ajoute l’effet père (dernier modèle). Il ne doit pas être possible d’estimer à la fois *h* et *s***,** car les haplotypes doivent être spécifiques de père (on absorbe une partie des effets haplotypiques dans les effets pères)

700 animaux (Pedigree Complexe)

NG=5, NM=5, NF=20, NA\*=100, ND=400

NA : nombre d'accouplement

NMK=200, LONG\_CHR=1.0 Morgan, POS\_QTL=0.5 EFF\_QTL=1.0 RATIO\_POLQTL=0.05

commande qtlmap : --calcul=xx –-haplotype=0 --nsim=**1500**

**Note : La valeur de H2 est également mis dans le fichier model de qtlmap. Cette valeur est donc utilisé pour le génération des phénotypes pour le calcul des seuils de rejet et aussi pour les calculs 29 (LD Animal) et 30 (LA Animal) pour le calcul de A-1**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **H2** | **1200 simulations** | **LA Homo(3)** | **LA Hetero(4)** | **LD Homo(25)** | **LD Hetero(26)** | **LD Animal(29)** | **LA Animal(30)** |
| **0.1** | **Nbre sign** | 156 | 153 | 156 | 152 | 64 | 167 |
| **MSE** | 0.096684 | 0.094237 | 0.082108 | 0.079968 | 0.074561 | 0.098614 |
| **0.2** | **Nbre sign** | 263 | 239 | 290 | 254 | 133 | 299 |
| **MSE** | 0.050160 | 0.050899 | 0.042716 | 0.041603 | 0.022003 | 0.047659 |
| **0.35** | **Nbre sign** | 745 | 725 | 760 | 732 | 418 | 761 |
| **MSE** | 0.022312 | 0.023703 | 0.017924 | 0.016850 | 0.004103 | 0.021504 |
| **0.5** | **Nbre sign** | 1024 | 1017 | 1023 | 1029 | 861 | 1025 |
| **MSE** | 0.006339 | 0.006973 | 0.005095 | 0.005430 | 0.001775 | 0.006481 |
| **0.65** | **Nbre sign** | 1090 | 1072 | 1092 | 1078 | 1021 | 1081 |
| **MSE** | 0.004112 | 0.003082 | 0.004412 | 0.003232 | 0.001800 | 0.003884 |
| **0.8** | **Nbre sign** | 1100 | 1093 | 1108 | 1091 | 1061 | 1097 |
| **MSE** | 0.003188 | 0.001521 | 0.003845 | 0.001920 | 0.00300 | 0.002708 |

Test de puissance et de précision en jouant sur le paramètre RATIO\_QTL

H2=0.5

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **RATOP\_POLQTL** | **1200 simulations** | **LA Homo(3)** | **LD Homo(25)** | **LD Animal(29)** | **LA Animal(30)** |
| **0.05** | **Nbre sign** | 1024 | 1023 | 861 | 1025 |
| **MSE** | 0.006339 | 0.005095 | 0.001775 | 0.006481 |
| **0.5** | **Nbre sign** | 851 | 869 | 454 | 869 |
| **MSE** | 0.014722 | 0.012180 | 0.008248 | 0.014516 |
| **1.0** | **Nbre sign** | 638 | 662 | 212 | 653 |
| **MSE** | 0.023257 | 0.020919 | 0.018193 | 0.025064 |
| **2.0** | **Nbre sign** | 384 | 392 | 86 | 410 |
| **MSE** | 0.040882 | 0.032995 | 0.041142 | 0.046348 |
| **3.0** | **Nbre sign** | 287 | 286 | 58 | 316 |
| **MSE** | 0.051202 | 0.039203 | 0.045428 | 0.054399 |
| **4.0** | **Nbre sign** | 205 | 241 | 39 | 265 |
| **MSE** | 0.063063 | 0.062530 | 0.066769 | 0.067193 |
| **5.0** | **Nbre sign** | 187 | 212 | 22 | 249 |
| **MSE** | 0.076876 | 0.061039 | 0.048836 | 0.064994 |

J'ai voulu faire des tests sur la robustesse des faux positifs en fixant l'effet QTL à 0.05, le ratio QTL à 4.0 (j'ai laissé H2=0.5, POS\_QTL=0.5). Le QTL a (apparemment) un effet fort....ceci dit ca s'inverse par rapport au tableau precedent, c.a.d le LD animal devient plus robuste (et moin precis) par rapport aux autres analyses.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PARAMETRE** | **1200 simulations** | **LA Homo(3)** | **LA Hetero(4)** | **LD Homo(25)** | **LD Hetero(26)** | **LD Animal(29)** | **LA Animal(30)** |
| **NG5 Pedigree Complexe** | **Nbre sign** | 920 | 932 | 970 | 958 | 1192 | 824 |
| **MSE** | 0.012717 | 0.013713 | 0.012992 | 0.011992 | 0.044874 | 0.010748 |
| **NG5 Pedigree Simple** | **Nbre sign** | 909 | 915 | 928 | 921 | 1162 | 880 |
| **MSE** | 0.013264 | 0.012738 | 0.011077 | 0.010502 | 0.040964 | 0.009565 |
| **NG1****Pedigree Complexe** | **Nbre sign** | 766 | x | x | x | 1155 | 726 |
| **MSE** | 0.020719 | x | x | x | 0.052851 | 0.016448 |

**NG=1 (Pedigree Complexe)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **H2** | **1200 simulations** | **LA Homo(3)** | **LD Animal(29)** | **LA Animal(30)** |
| **0.1** | **Nbre sign** | 166 | 72 | 166 |
| **MSE** | 0.081685 | 0.053003 | 0.085541 |
| **0.2** | **Nbre sign** | 362 | 133 | 360 |
| **MSE** | 0.040819 | 0.018232 | 0.042946 |
| **0.35** | **Nbre sign** | 809 | 302 | 848 |
| **MSE** | 0.017003 | 0.004838 | 0.015636 |
| **0.5** | **Nbre sign** | 1022 | 674 | 999 |
| **MSE** | 0.006776 | 0.002765 | 0.006324 |
| **0.65** | **Nbre sign** | 1011 | 890 | 1012 |
| **MSE** | 0.004462 | 0.003830 | 0.006529 |
| **0.8** | **Nbre sign** | 1032 | 931 | 1028 |
| **MSE** | 0.003487 | 0.004936 | 0.003010 |

**Pedigree Simple (Create\_Pedig) (NG=5)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **H2** | **1200 simulations** | **LA Homo(3)** | **LA Hetero(4)** | **LD Homo(25)** | **LD Hetero(26)** | **LD Animal(29)** | **LA Animal(30)** |
| **0.1** | **Nbre sign** | 193 | 200 | 194 | 195 | 87 | 195 |
| **MSE** | 0.077572 | 0.074109 | 0.067608 | 0.065385 | 0.054554 | 0.077207 |
| **0.2** | **Nbre sign** | 327 | 323 | 337 | 343 | 123 | 342 |
| **MSE** | 0.047194 | 0.050476 | 0.043480 | 0.044256 | 0.014679 | 0.050947 |
| **0.35** | **Nbre sign** | 744 | 729 | 757 | 754 | 362 | 760 |
| **MSE** | 0.017374 | 0.018023 | 0.015367 | 0.017045 | 0.004445 | 0.018300 |
| **0.5** | **Nbre sign** | 925 | 925 | 932 | 927 | 679 | 929 |
| **MSE** | 0.005834 | 0.006735 | 0.006066 | 0.005401 | 0.001883 | 0.005916 |
| **0.65** | **Nbre sign** | 926 | 920 | 922 | 923 | 834 | 927 |
| **MSE** | 0.004517 | 0.004303 | 0.004262 | 0.004114 | 0.004237 | 0.005229 |
| **0.8** | **Nbre sign** | 965 | 950 | 969 | 954 | 895 | 958 |
| **MSE** | 0.005677 | 0.004618 | 0.005791 | 0.004572 | 0.004670 | 0.004843 |