Université Montpellier II
Sciences et Techniques du Languedoc

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ MONTPELLIER II

Discipline : Biostatistique

Ecole doctorale : Information, Structures, Systèmes

présentée et soutenue publiquement

le 22 Octobre 2009

par

Ciré Elimane SALL

Modélisation spatiale hiérarchique bayésienne de l'apparentement génétique et de l'héritabilité en milieu naturel à l'aide de marqueurs moléculaires

Composition du jury :

M.	Jean-Noël Bacro	Université Montpellier II	*Président du jury*
Mme	Sophie Gerber	INRA	*Rapporteur*
Mme	Brigitte Mangin	INRA	*Rapporteur*
M.	Olivier Hardy	Université Libre de Bruxelles	*Examinateur*
M.	Ali Gannoun	CNAM	*Directeur de thèse*
M.	Frédéric Mortier	CIRAD	*Co-directeur de thèse*

Remerciements

Ce travail de thèse s'est inscrit dans le cadre d'une collaboration scientifique entre l'ISRA, Institut Sénégalais de Recherches Agricoles, et le CIRAD, Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement. Il a été principalement réalisé au sein de l'Unité de Recherche 39 "Diversité génétique et amélioration des espèces forestières" du CIRAD. Pour mener ce travail à terme, j'ai bénéficié de l'appui d'un certain nombre de personnes à qui je souhaiterai témoigner toute ma gratitude.

Je voudrai, tout d'abord, remercier les membres de mon jury de thèse qui ont bien voulu juger ce travail. Je remercie vivement Frédéric Mortier qui a encadré avec enthousiasme et générosité ce travail. Je tiens à lui témoigner toute ma reconnaissance et toute ma gratitude pour son investissement personnel dans l'aboutissement de cette thèse. Merci Fred. Ces années de thèse ont été très enrichissantes pour moi et j'espère que j'aurai l'opportunité de collaborer avec toi sur d'autres projets. Je remercie Ali Gannoun pour avoir bien voulu accepter d'être mon directeur de thèse. Sophie Gerber et Brigitte Mangin ont accepté d'être les rapporteurs de mon jury de thèse. Je les remercie pour leurs remarques et suggestions constructives qui ont permis d'améliorer sensiblement une version antérieure de ce manuscrit. Je remercie Olivier Hardy pour avoir bien voulu examiner ce travail et Jean-Noël Bacro pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie également les membres de mon comité de thèse. Philippe Letourmy a suivi mon travail de thèse avec beaucoup d'intérêt. Il est, en outre, à l'origine du projet de thèse. Je lui témoigne içi toute ma reconnaissance. Catherine Trottier a, à chaque fois, épluché avec beaucoup de rigueur le document de travail remis lors de la réunion de mon comité de thèse. Ses observations et remarques ont permis d'améliorer considérablement ces documents. Merci pour les remarques avisées et l'intérêt manifesté à l'égard de ce travail. Je remercie Avner Bar-Hen, Marie-Pierre Etienne et Frédéric Hospital pour leurs critiques constructives et leurs encouragements. J'ai bien apprécié l'humilité dont ils ont fait montre.

J'ai partagé, durant ces années de préparation de ma thèse, le bureau avec

Pierrette Chagneau. Nous nous sommes, je l'espère, soutenus mutuellement. A mes moments de doute ou de déprime, je savais que je pouvais toujours compter sur une oreille attentive. Merci Pierrette pour les multiples coups de main. Merci aussi pour avoir souvent accepté, dans la joie et la bonne humeur, d'être mon chauffeur. Bonne chance pour la suite et attention à tes rotules.

Je remercie Philippe Vigneron qui s'est beaucoup intéressé à l'avancée de mon travail de thèse. Je n'oublierai pas les moments de pause studieuse durant lesquels Philippe me faisait souvent bénéficier, avec une générosité manifeste, de son savoir et de son expérience dans le domaine de la génétique des populations. Vivien Rossi m'a apporté son appui pour la définition du modèle spatial hiérarchique bayésien pour l'apparentement. Il a aussi relu de manière approfondie une version antérieure de ce manuscrit. Je lui en suis très reconnaissant. Jean-Marc Bouvet m'a accueilli au sein de l'Unité de Recherche 39 "Diversité génétique et amélioration des espèces forestières". Je le remercie d'avoir bien voulu m'accueillir dans cette unité de recherche et de m'avoir fourni les données utilisées pour l'application pratique de ce travail. Roselyne Lannes s'est occupée, avec gentillesse, de la gestion administrative de mes séjours au CIRAD. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude.

Mes parents m'ont élevé dans un environnement propice aux études et m'ont encouragé à poursuivre mes études. Merci papa. Maman, "ô ma mère, toi qui me portas sur le dos, toi qui m'allaitas, toi qui gouvernas mes premiers pas, toi qui la première m'ouvris les yeux aux prodiges de la terre", merci. Je remercie mes frères et soeurs qui m'ont fortement soutenu avant et durant la préparation de cette thèse.

Je remercie enfin Papa Abdoulaye Seck, ancien Directeur Général de l'ISRA, et Taïb Diouf, actuel Directeur Général de l'ISRA, pour m'avoir encouragé à préparer une thèse et avoir facilité, de manière pratique, cette préparation.

Ce travail de thèse a été financé grâce à une bourse d'étude accordée par le Ministère français des Affaires Etrangères et un appui complémentaire conséquent du CIRAD (DESI et UR 39).

A mes parents
A mes frères et soeurs
A mon défunt tonton, Lassana SYLLA

Table des matières

Table des figures

Liste des tableaux

Introduction générale

L'objectif de cette introduction est d'abord de rappeler brièvement quelques notions élémentaires en génétique et définitions telles que celle de la structure de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et celle d'un marqueur génétique qui seront utiles pour la suite. Nous présentons après la problématique des recherches en amélioration génétique et le modèle théorique de la génétique quantitative. Nous décrivons ensuite les dispositifs de recherche en sélection participative qui constituent le contexte dans lequel s'insère l'application de notre travail. Après avoir présenté les différents modes d'identité des allèles, nous définissons le coefficient d'apparentement génétique entre deux individus qui mesure la similarité génétique entre ces individus. Nous passons ensuite en revue les principales méthodes d'estimation de l'apparentement génétique et donnons enfin les objectifs de notre travail et l'organisation de ce document.

Quelques notions de génétique

Caractère Un caractère est une particularité, une caractéristique observable chez un individu ; un caractère héréditaire est un caractère transmis par les ascendants à leur descendant.

Chromosome Un chromosome est un élément microscopique constitué d'une molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN). Les chromosomes sont en nombre variable selon chaque espèce ; l'espèce humaine compte 46 chromosomes répartis en 23 paires.

Gène Un gène est une quantité d'information concernant un caractère élémentaire qui est transmise par un parent à son descendant. Les chromosomes portent les gènes qui sont les supports de l'information héréditaire.

Génôme L'ensemble des chromosomes d'un individu constitue son génôme.

Locus Un locus correspond à une position précise d'un gène sur un chromosome.

Allèle Un allèle est une des formes ou versions d'un gène présent en un locus ; par exemple, lorsqu'un gène A se présente sous 2 formes différentes A_1 et A_2 ces différentes formes sont appelées des allèles.

Génotype La combinaison des gènes présents en un locus d'un individu constitue son génotype au locus considéré, par exemple A_1A_1, A_1A_2 ou A_2A_2.

Phénotype Le phénotype est l'expression du génotype dans un milieu donné ; le phénotype est l'ensemble des caractères apparents d'un individu et est fonction de son génotype et du milieu environnemental dans lequel vit cet individu

Homozygote Un individu portant 2 copies du même allèle à un locus, par exemple A_1A_1, est dit homozygote.

Hétérozygote Un individu portant 2 allèles différents à un locus, par exemple A_1A_2, est dit hétérozygote.

Polymorphisme Un locus est dit polymorphe lorsqu'il a plus de deux allèles ; l'existence de différents allèles possibles à un locus définit le polymorphisme génétique.

Hétérozygotie moyenne L'hétérozygotie moyenne est défini par le rapport de la somme des proportions d'individus hétérozygotes à chaque locus au nombre total de locus.

Diversité allélique La diversité allèlique est donnée par le nombre moyen d'allèles par locus.

Fréquence allélique La fréquence allélique est une mesure de la fréquence relative d'un allèle à un locus donné dans l'ensemble de la population.

ADN et marqueurs génétiques

L'information génétique est stockée dans chaque cellule sous la forme de longues molécules d'ADN. Une molécule d'ADN est formée d'une hélice à

deux brins et chaque brin est constitué de l'enchaînement précis de quatre éléments de base, les nucléotides (cf Figure 1) (Boichard *et al.*, 1998). Ces nucléotides diffèrent selon la base azotée qu'ils contiennent : l'adénine notée A, la guanine (G), la thymine (T) et la cytosine (C). Les successions des nucléotides sur les deux brins sont complémentaires (la base C est complémentaire à la base G et la base T est complémentaire à la base A). Cette succession des nucléotides constitue la séquence de l'ADN. Un marqueur génétique se

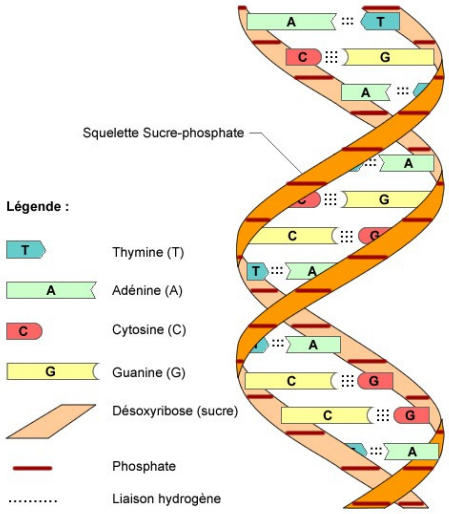


FIG. 1 – Structure d'une molécule d'ADN

trouve à des endroits précis du génôme et est dans la suite synonyme de locus marqueur ; un locus marqueur est un locus polymorphe dont le génotype renseigne sur le génotype d'un ou de plusieurs locus voisin(s) (De Vienne, 1998). Un marqueur génétique de qualité "idéale" est :

1. polymorphe, c'est à dire qu'il possède plusieurs allèles ;
2. co-dominant, c'est à dire un locus pour lequel tous les allèles présents peuvent être simplement déduits de l'observation du phénotype ; l'hétérozygote peut être distingué de l'homozygote au locus ;
3. non-épistasique, c'est à dire qu'il n'y a pas d'interaction inter-locus ; le génotype en un locus est indépendant du génotype aux autres locus ;
4. neutre, une substitution des allèles au locus marqueur n'a pas d'autres effets phénotypiques que ceux qui permettent de déterminer son gé-

notype ; un marqueur neutre révèle directement les modifications génétiques qu'elles se traduisent ou non par une modification phénotypique ;

5. insensible au milieu, le génotype peut être déduit du phénotype indépendamment du milieu.

Les plus courants des marqueurs génétiques sont les marqueurs biochimiques, les marqueurs morphologiques et les marqueurs moléculaires. Mais le plus souvent, ce sont les marqueurs moléculaires qui ont, pour la plupart, toutes les qualités citées ci-dessus, au moins lorsque les techniques appropriées sont mises en oeuvre (De Vienne, 1998). Les marqueurs moléculaires permettent une caractérisation du génome de manière fiable, spécifique et rapide. Ainsi, nous nous intéresserons essentiellement, dans la suite, aux marqueurs moléculaires. Les marqueurs microsatellites ou SSR (Simple Sequence Repeats) sont des séquences constituées de répétition en tandem (toujours dans le même sens) d'un à quatre nucléotides répétés de 10 à 20 fois en moyenne. Par exemple, $(A)_n$, $(TC)_n$, $(TAT)_n$ et $(GATA)_n$ avec n le nombre de répétitions, sont des marqueurs microsatellites couramment observés. Très nombreux et bien répartis sur le génome, les microsatellites se caractérisent par un important polymorphisme dû à la variation du nombre de répétitions selon les allèles (Boichard *et al.*, 1998). Il s'agit ainsi d'un polymorphisme du nombre d'unités de répétitions et l'importance de ce polymorphisme constitue l'intérêt des marqueurs microsatellites. Les microsatellites sont des marqueurs dits multialléliques, c'est à dire qu'ils permettent de révéler une série de plusieurs allèles par locus. Les locus ainsi mis en évidence sont le plus souvent codominants et les deux allèles homologues sont observables chez un individu hétérozygote. Pour que le marqueur microsatellite puisse être repéré sans ambiguïté , il doit être entouré de part et d'autre par des séquences flanquantes uniques, appelées amorces, permettant d'identifier le locus. En effet, bien qu'un microsatellite donné ne soit pas spécifique d'un locus, les séquences flanquantes par contre le sont et une paire d'amorces spécifiques de ces régions flanquantes n'amplifiera que ce microsatellite. Ainsi, puisque les séquences des régions flanquantes sont généralement identiques pour les individus d'une même espèce, un locus microsatellite particulier peut souvent être identifié par ses séquences flanquantes (Selkoe et Toonen, 2006).

La mise en évidence du polymorphisme du marqueur est réalisée par l'amplification par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) de la séquence entourant le microsatellite puis par électrophorèse sur gel d'acrylamide dont la haute résolution permet de distinguer des allèles dont la taille diffère de deux bases seulement (Boichard *et al.*, 1998). La PCR, réaction de polymérisation en chaîne, est un procédé de biologie moléculaire permettant d'amplifier *in vitro* une zone spécifique de l'ADN (la séquence cible) comprise entre deux

amorces connues. Cette technique permet, grâce à l'utilisation de l'enzyme polymérase qui résiste à de très hautes températures (thermo-résistante) et des amorces spécifiques, de multiplier par un facteur 2 le fragment d'ADN cible à chaque cycle et de le rendre ainsi facilement détectable après un certain nombre de cycles. Chaque cycle est constitué des trois étapes suivantes effectuées chacune à une température bien précise :

1. dénaturation ; la dénaturation de l'ADN à 94° consiste à dissocier les deux brins d'ADN (rupture des liaisons hydrogènes entre les deux brins) ;
2. hybridation ; la température est abaissée rapidement durant $45s$ à une température définie selon le type d'amorce et ainsi les amorces hybrident sur leur brin complémentaire ;
3. élongation ; une hausse rapide de la température à 72° durant 1 mn permet à l'enzyme polymérase (la Taq polymérase) d'ajouter des nucléotides aux amorces hybridées en respectant la complémentarité des bases.

Problématique de l'amélioration génétique

Les caractères soumis à l'étude génétique peuvent présenter une variabilité soit discrète soit continue (Verrier *et al.*, 1998). Le nombre de modalités différentes observées dans le premier cas est fini et souvent faible ; il peut s'agir par exemple de l'aspect lisse ou ridé du grain chez le pois, la forme arrondie ou allongée d'un fruit, la couleur des pétales des fleurs. Cependant les caractères d'intérêt présentent, le plus souvent au niveau d'une population, une distribution continue et ceci s'explique par le fait que ces caractères sont soumis à la fois aux effets de plusieurs gènes, aux effets du milieu et éventuellement à leurs interactions (Boichard *et al.*, 1998) ; c'est par exemple le cas pour la croissance d'un arbre, la production de fruits, la précocité de production, ou la teneur moyenne en matière grasse des graines. Les variations phénotypiques observées pour un caractère quantitatif donné sont imputables à la fois à des différences de génotypes entre individus et à des différences de conditions du milieu dans lequel se trouvent les individus. Le concept d'héritabilité permet de quantifier l'importance de ces deux sources de variation (Verrier *et al.*, 1998).

L'hérédité est le phénomène de transmission d'un caractère des ascendants aux descendants et, dans le domaine de l'amélioration génétique des populations, l'héritabilité des caractères d'intérêt est un paramètre fondamental. En effet, le progrès génétique ou réponse à la sélection qui est défini

par l'écart entre la valeur des descendants issus de parents sélectionnés et la valeur de descendants issus de parents choisis aléatoirement permet d'évaluer la performance des programmes de sélection et s'exprime en fonction de ce paramètre (Verrier *et al.*, 1998). La détermination de l'héritabilité qui correspond à la part relative de la variance phénotypique due aux effets génétiques nécessite de disposer d'information sur la relation génétique entre les individus de la population et donc le pedigree, c'est à dire l'arbre généalogique des individus.

Modèle de génétique quantitative Un modèle simple en génétique quantitative consiste à considérer que la valeur phénotypique d'un individu est expliquée par les allèles dont il a hérité et par l'influence de l'environnement qu'il a subi durant son développement (Frankel et Soule, 1981). La valeur phénotypique Y d'un individu peut être décomposée en une part moyenne déterministe de la valeur de la population μ, une part due au génotype de l'individu G et une part due aux facteurs environnementaux spécifiques à l'individu considéré E :

$$Y = \mu + G + E \tag{1}$$

Ainsi, la variance phénotypique totale peut être décomposée en une composante due à la variation entre les génotypes et une composante due à la variation environnementale :

$$\sigma_Y^2 = \sigma_G^2 + \sigma_E^2.$$

La variance génotypique peut se décomposer en une part de variance génétique additive et une part de variance de dominance :

$$\sigma_G^2 = \sigma_a^2 + \sigma_d^2. \tag{2}$$

Définition 1 (Epistasie) *Lorsque le caractère considéré est contrôlé par plusieurs gènes de différents locus, un terme supplémentaire sera introduit dans l'expression de la variance génétique ; ce terme correspond à la variance due à l'épistasie qui est l'effet de l'interaction des allèles de différents locus (inter-loci).*

La variance génétique additive σ_a^2 chez un individu est la variance de la valeur génétique additive qui correspond à la somme des effets moyens des gènes maternel et paternel qu'il possède et représente la fraction de la valeur génotypique dont on peut facilement prédire la transmission par un parent à son descendant ; elle s'exprime en fonction du degré de parenté entre les individus. La variance de dominance correspond à l'effet de l'interaction des gènes intra-locus (Verrier *et al.*, 1998).

L'un des objectifs principaux de la génétique quantitative est l'étude de la transmission héréditaire des caractères à variation continue et la notion d'héritabilité des caractères permet de mesurer la ressemblance entre apparentés. L'héritabilité au sens large, H^2, est le rapport de la variance génétique à la variance phénotypique :

$$H^2 = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_Y^2} \tag{3}$$

L'héritabilité au sens étroit ou strict, h^2, d'un caractère est définie par le rapport de la variance génétique additive à la variance phénotypique du caractère :

$$h^2 = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_Y^2} \tag{4}$$

"L'hérédité au sens strict est un paramètre spécifique du caractère étudié et de la population observée. L'hérédité au sens étroit dépend en outre du milieu dans lequel se trouve la population."

L'héritabilité au sens étroit s'interprète comme le coefficient de régression de la valeur phénotypique du descendant sur celle de son parent moyen. L'importance relative du génotype considéré comme cause de la valeur phénotypique observée est mesurée par l'héritabilité au sens strict qui est un important paramètre dans la description de la transmission héréditaire des caractères quantitatifs. Le progrès génétique est défini par l'écart entre la valeur des descendants issus de parents sélectionnés et la valeur de descendants qui seraient issus de parents choisis aléatoirement. Il permet de mesurer l'efficacité de la sélection et est proportionnel à l'héritabilité au sens étroit du caractère d'intérêt.

Remarque 1 *Le modèle défini par l'équation 1 n'est cependant correct que lorsque les effets du génotype et de l'environnement sont additifs et que l'interaction génotype×environnement est supposée nulle. Cette hypothèse d'absence d'interaction génotype×environnement est souvent valide en sélection animale ou végétale lorsque les sélectionneurs ont un certain niveau de contrôle de leur plan d'expérience de telle sorte que l'association génotype-environnement soit minimisée (Hartl et Clark, 1997). Le modèle complet lorsque l'hypothèse d'absence d'interaction génotype-environnement $G * E$ n'est pas valide est donné par*

$$Y = \mu + G + E + G * E \tag{5}$$

Dispositif de sélection participative en milieu naturel

L'un des objectifs principaux de la génétique quantitative est l'étude de la transmission héréditaire des caractères à variation continue (Verrier *et al.*, 1998). Classiquement, un dispositif expérimental de sélection en milieu contrôlé permet de connaître le pedigree, donc l'apparentement entre les individus et d'en déduire l'héritabilité des caractères. Mais actuellement de plus en plus de programmes de recherche reposent sur des dispositifs de sélection participative en milieu naturel dans lesquels sont impliquées les populations locales qui sont les utilisateurs potentiels des résultats de recherche. Cette collaboration entre producteurs et chercheurs permet de mieux prendre en compte les interactions génotype $*$ environnement, de mieux cerner les critères de choix des producteurs dans leur diversité et de contribuer au maintien *in situ* de ressources génétiques importantes pour les communautés locales (Hocdé *et al.*, 2001). Elle permet le développement d'une large gamme de variétés performantes adaptées aux conditions climatiques locales et aux besoins et préférences des agriculteurs. Cependant en milieu naturel, l'information sur le pedigree n'est souvent pas disponible ou est incomplète. L'apparentement génétique n'est pas connu dans ce contexte. Aussi, les croisements entre les individus ne sont souvent pas contrôlés et donc le calcul de l'héritabilité des caractères et la mesure du gain génétique constituent un enjeu majeur pour les sélectionneurs. Les marqueurs moléculaires sont de plus en plus utilisés pour estimer l'apparentement génétique sans connaissance du pedigree et ensuite estimer l'héritabilité des caractères d'intérêt pour déterminer le progrès génétique des programmes de sélection. La possibilité d'inférer la relation génétique parmi les individus d'une population a permis l'expansion de divers domaines de recherche comme ceux qui concernent l'évolution et la conservation du patrimoine génétique (Blouin, 2003). Nous pouvons citer, par exemple, l'estimation de l'héritabilité en milieu naturel, l'estimation des flux de gènes dans une population et la minimisation du taux de consanguinité dans une population en captivité (Blouin, 2003).

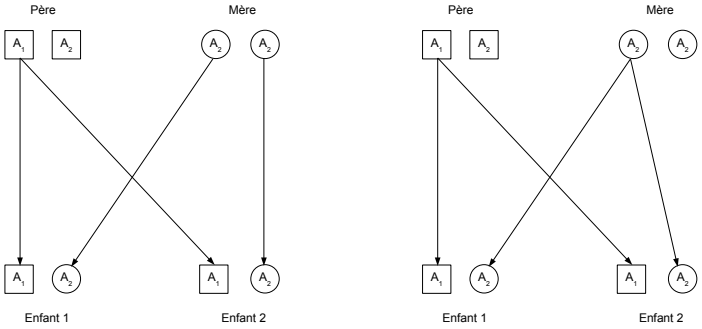
Modes d'identité des allèles et apparentement génétique

Le coefficient de parenté joue un rôle très important dans beaucoup de domaines de la biologie des populations et de la génétique (Lynch et Ritland, 1999; Milligan, 2003). En agriculture, des mesures faites sur des individus ap-

parentés peuvent servir à estimer les composantes additive et de dominance de la variance génétique et prédire ensuite le gain génétique des programmes de sélection et d'amélioration des plantes (Weir *et al.*, 2006). L'apparentement reflète l'histoire commune des membres d'une même famille ou d'une même population et affecte ainsi tous les caractères ayant une composante génétique (Weir *et al.*, 2006). L'existence de lien de parenté entre deux individus correspond au fait que les deux individus ont un ou plusieurs ascendants communs (Jacquard, 1970). Cependant l'apparentement est seulement défini par rapport à une certaine population de référence bien spécifiée (Lynch et Walsh, 1998). En effet, tous les individus d'une même espèce ou d'une population sont apparentés selon un certain degré en ce sens qu'ils ont des copies de gènes qui étaient présents chez un ancêtre plus ou moins lointain. Ce problème est résolu en considérant que la population de référence est constituée d'individus non-apparentés (Lynch et Walsh, 1998; Hardy, 2003).

Les modes d'identité des allèles

L'apparentement génétique est caractérisé par les probabilités d'identité par descendance des allèles de deux individus (Anderson et Weir, 2007). Deux allèles sont dits identiques par descendance (IBD) lorsqu'ils sont, tous les deux, la copie d'un même allèle provenant d'une des générations précédentes (Anderson et Weir, 2007). Deux allèles sont dits identiques par état (IBS) en un locus, s'ils sont du même type allélique au locus : c'est à dire les allèles ont le même type de base pour un marqueur SNP ou le même nombre d'unités de répétition pour un marqueur micro-satellite (Weir *et al.*, 2006). Deux allèles IBD sont IBS alors que le contraire n'est pas toujours vrai. En effet, 2 allèles peuvent avoir la même séquence nucléotidique alors qu'ils sont des copies de différents allèles dans la population de référence. Ces deux allèles sont IBS et non IBD. Par contre des allèles identiques par descendance sont nécessairement identiques par état en l'absence de mutation (Lynch et Walsh, 1998). La connaissance du mode d'identité par état de deux allèles peut cependant permettre d'inférer, dans certains cas, au sujet de leur mode d'identité par descendance : si nous considérons, par exemple, deux parents de génotypes respectifs A_1A_2 et A_2A_2 et qui ont deux enfants de même génotype A_1A_2 les allèles A_1 des deux enfants sont nécessairement IBD car ils sont deux copies du même allèle parental ; les allèles A_2 des enfants sont IBS mais nous ne savons, par contre, pas si ces allèles sont bien IBD (voir Figure 2). Il est aussi relativement facile de calculer la probabilité que des individus aient un certain type de génotypes lorsque leur relation parentale est connue mais par contre il n'est pas aisé de pouvoir déterminer la probabilité d'avoir une certaine relation parentale sachant leurs génotypes (Weir *et al.*, 2006)



(a) (b)

FIG. 2 – Transmission des allèles de deux parents à leurs enfants. Les allèles A_1 des enfants sont identiques par descendance. (a) Les allèles A_2 des enfants sont identiques par état. (b) Les allèles A_2 des enfants sont identiques par descendance.

Des individus apparentés ont une tendance plus importante d'avoir des génotypes similaires que des individus non apparentés car ils ont une probabilité plus élevée d'avoir des allèles IBD. En un locus donné, deux individus diploïdes possèdent 4 allèles au total et il existe 15 possibilités d'identité par descendance des allèles de ces individus (identité par descendance inter-individus et intra-individus) décrites par Jacquard (1970) et dont la définition est due à Gillois (1964). Lorsque l'origine parentale des allèles de ces individus n'est pas considérée, les différentes possibilités d'identité par descendance des 4 allèles du couple d'individus au même locus sont réduites à 9 configurations ou modes d'identité notés $IBD_1, \ldots, IBD_9$ (Figure 3) (Anderson et Weir, 2007). De plus, si les deux individus ne sont pas consanguins, c'est à dire que leurs parents ne sont pas apparentés, il y a seulement 3 modes d'IBD possibles : IBD_7, IBD_8 et IBD_9.

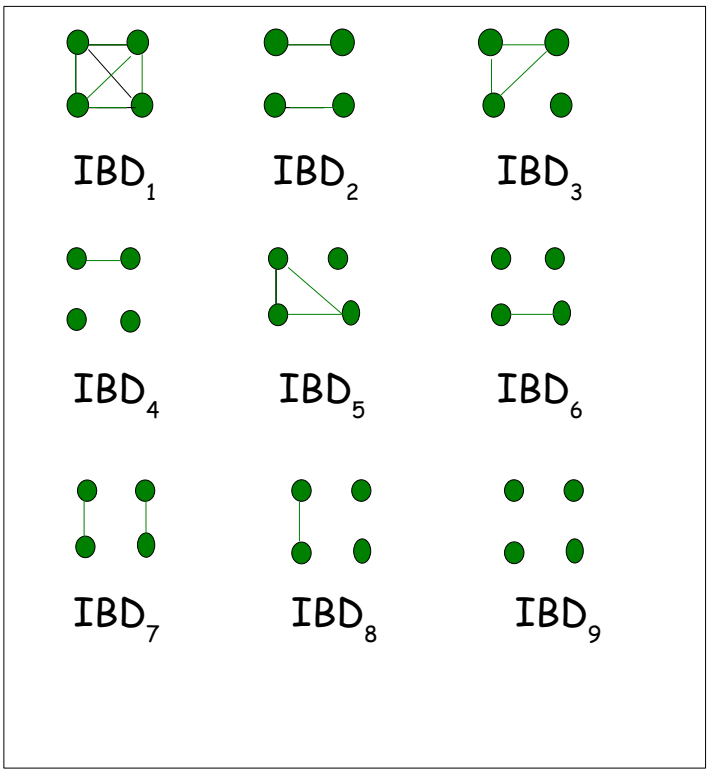


FIG. 3 – Les modes d'identité par descendance des allèles de deux individus : pour chacun des cas, les 2 points du haut représentent les allèles de l'un des individus et ceux du bas les allèles de l'autre individu ; 2 allèles IBD sont reliés par un trait.

Le coefficient d'apparentement

Le coefficient d'apparentement de deux individus est défini par la probabilité qu'un allèle pris au hasard chez l'un des individus soit identique par descendance à un allèle pris au hasard au même locus chez l'autre individu (Jacquard, 1970). En notant Δ_i la probabilité que les 2 individus aient un mode d'identité par descendance IBD_i, le coefficient d'apparentement est donné par (Lynch et Walsh, 1998) :

$$\theta = \Delta_1 + \frac{1}{2}(\Delta_3 + \Delta_5 + \Delta_7) + \frac{1}{4}\Delta_8 \tag{6}$$

Cette formule est obtenue en prenant la somme pondérée des probabilités d'identité par descendance des allèles conditionnellement au mode d'IBD du couple. Par exemple sachant que les individus X et Y sont IBD_1 tout allèle de X tiré aléatoirement est IBD à tout allèle pris aléatoirement chez Y et donc la probabilité conditionnelle vaut 1. Si les individus ont l'un des modes d'IBD IBD_3, IBD_5 ou IBD_7 tout allèle tiré aléatoirement de X a une chance sur deux d'être IBD à tout allèle tiré de manière aléatoire chez Y. Aussi, sachant que les individus sont IBD_8, il y a une chance sur deux de tirer l'allèle IBD chez l'individu X et aussi une chance sur deux de tirer cet allèle chez l'individu Y, ce qui fait que la probabilité conditionnelle correspondante vaut 1/4. Enfin, si les individus sont IBD_2, IBD_4, IBD_6 ou encore IBD_9, ils n'ont pas d'allèle IBD en commun. Donc la probabilité d'IBD conditionnellement à l'un de ces 4 modes est nulle.

Lorsque deux individus sont par exemple plein-frères et non consanguins ils ont une chance sur deux d'hériter du même allèle paternel et aussi, de manière indépendante, une chance sur deux d'hériter du même allèle maternel et $\Delta_7 = 0.25, \Delta_8 = 0.5, \Delta_9 = 0.25$. Les autres modes d'IBD ne peuvent pas être observés dans ce cas comme les individus sont non-consanguins et leur coefficient d'apparentement est $\theta = 0.25$.

Méthodes d'estimation de l'apparentement en l'absence du pedigree à l'aide des données moléculaires

Différentes méthodes d'estimation de l'apparentement par utilisation de marqueurs moléculaires sont développées dans la littérature scientifique (Blouin, 2003). Celles-ci sont réparties, selon leur fondement théorique, en deux familles : les méthodes d'estimation par maximum de vraisemblance (Thompson (1975); Milligan (2003); Anderson et Weir (2007)) et les méthodes des

moments (Queller et Goodnight (1989); Li *et al.* (1993); Ritland (1996b); Lynch et Ritland (1999); Wang (2002)). Une revue détaillée de ces méthodes peut être trouvée dans Blouin (2003); Weir *et al.* (2006) et dans Hepler (2005). Parmi ces méthodes, nous nous intéresserons plus particulièrement, dans la suite, à l'étude de l'une des plus récentes d'entre elles dans chacune des deux familles décrites ci-dessus : la méthode des moments de Wang (2002) et celle du maximum de vraisemblance de Milligan (2003). Nous décrivons dans la suite la méthode d'estimation de l'apparentement de Wang et faisons une brève présentation de la méthode par maximum de vraisemblance de Milligan sachant qu'elle sera étudiée plus en détail au chapitre suivant (section 1.2) car elle constitue la base de la méthode qui sera développée dans ce travail.

Méthode des moments de Wang

Considérons que les observations portent sur le génotype à un locus d'une paire d'individus diploïdes non consanguins. Nous avons vu que dans une population composée d'individus diploïdes non consanguins, un couple d'individus donné peut n'avoir aucun allèle IBD (mode IBD_9), avoir un unique allèle IBD (mode IBD_8) ou deux allèles IBD (mode IBD_7) en un locus. Le coefficient d'apparentement[1] est donné par l'expression :

$$r = 2\theta = \Delta_7 + \frac{\Delta_8}{2} \tag{7}$$

La méthode d'estimation de l'apparentement de Wang (2002) est basée sur le calcul d'un indice de similarité, I, entre les deux individus. Celui-ci correspond à la proportion moyenne d'allèles présent chez un individus choisi comme référant qui sont IBS aux allèles de l'autre individu. Le choix du référant n'influence pas la valeur de l'indice. Wang définit quatre catégories selon le degrés de similarité entre les 2 individus :

- la catégorie 1 correspond au cas où l'individu 2 a ses deux allèles IBS avec l'individu 1. Cela correspond aux couples de génotype de la forme $A_iA_i - A_iA_i$ et $A_iA_j - A_iA_j$ et $I = 1$;
- la catégorie 2 correspond au cas où 3 des 4 allèles du couple sont IBS. Les couples de génotype sont de la forme $A_iA_i - A_iA_j$ et $I = 3/4$;
- la catégorie 3 correspond aux cas où les individus ont en commun un seul allèle IBS. Les couple de génotype sont de la forme $A_iA_j - A_iA_k$ et $I = 1/2$;

[1] Il y a une certaine confusion terminologique dans la littérature scientifique : en anglais θ est souvent appelé "coefficient of coancestry" et r est plutôt appelé "coefficient of relatedness"

– enfin la catégorie 4 inclue les cas où les deux individus n'ont aucun allèle IBS en commun. Les couples de généotype sont de la forme $A_iA_j - A_kA_l$ et $I = 0$.

Wang donne alors l'expression des probabilités d'occurrence de chacune des catégories, notées $P_s, s = 1, \ldots, 4$, en fonction de Δ_7 et Δ_8 et des fréquences alléliques de la population. Dans cette approche, Wang se place initialement dans le cas d'un seul locus. Dans le cas mono-locus, Wang distingue encore 2 cas, le cas de locus bi-allélique et le cas de locus multi-alléliques.

Dans le cas d'un locus à 2 allèles, la catégorie 3 n'est pas observable. Il faut résoudre un système de 3 équations (dont 2 indépendantes) à 2 inconnues pour obtenir l'estimation de Δ_7 et Δ_8 : il suffit donc de résoudre seulement 2 des 3 équations. L'estimation de l'apparentement dans ce cas est donnée par :

$$\hat{r} = \frac{4\hat{P}_1 + 3\hat{P}_2 - 2(1 + a_2)}{2(1 - a_2)}, \tag{8}$$

où $a_2 = \sum_j p_j^2$ et p_j la fréquence de l'allèle A_j dans la population. Comme un couple d'individus à un locus donné ne peut appartenir qu'à une unique catégorie, soit $\hat{P}_1 = 1$ et $\hat{P}_2 = 0$ soit $\hat{P}_1 = 0$ et $\hat{P}_2 = 1$.

Pour un locus multi-allélique, nous nous retrouvons confronté à un système de 4 équations à 2 inconnues dont 3 équations indépendantes. Il y a donc plus d'équations indépendantes que de paramètres et les solutions du système d'équations varient selon le couple d'équations considéré. Il n'y a donc pas d'unicité des solutions du système d'équations. Une solution est d'utiliser la méthode des moindres carrés pondérés pour estimer les paramètres. Le principe de la méthode des moindres carrés pondérés consiste à procéder à une transformation linéaire des observations de telle sorte que les conditions du théorème de Gauss-Markov soient respectées. Pour cela, chaque observation sera pondérée par sa variance résiduelle. Cependant les poids optimaux nécessaires à la mise en oeuvre de cette méthode dépendent de la matrice de variance-covariance des résidus qui est fonction des paramètres inconnus Δ_7 et Δ_8. La solution, pour estimer les poids optimaux, proposée par Wang est de supposer que Δ_7 et Δ_8 sont nuls ; en absence d'information, Wang suppose donc les individus indépendants. Dans un deuxième temps, il propose d'utiliser la méthode des moindres carrés pondérés pour obtenir les estimations de Δ_7 et de Δ_8 et en déduire l'estimation de r.

Par la suite, Wang discute du cas de plusieurs loci. Comme, la variabilité de chacun des locus peut être forte, il explique qu'une simple moyenne non pondérée des $\hat{P}$ et des a (cf equation 8) sur l'ensemble des locus peut ne pas être efficace et pertinente. Il teste alors différentes pondérations. Parmi elle, il en choisit une qui apparaît être la plus adaptée au plus grand nombre de

situations qu'il rencontre.

Les valeurs prises par l'estimateur de l'apparentement de Wang (2002) sont quelquefois en dehors de l'intervalle de définition du coefficient de parenté, c'est à dire $[0; 1]$. Cette remarque est aussi valable pour les valeurs données par d'autres estimateurs obtenus par la méthode des moments comme ceux de Ritland (1996b) et de Lynch et Ritland (1999). Ceci reflète l'importance de la variabilité résiduelle des estimateurs basés sur la méthode des moments (Thomas, 2005). Par exemple, lorsque les individus considérés ne sont pas apparentés, près de la moitié des valeurs estimées données par la méthode de Wang (2002) sont négatives tandis que les estimations obtenues par la méthode du maximum de vraisemblance sont toujours comprises dans l'intervalle de définition du paramètre inconnu. Lorsque les valeurs estimées sont en dehors de l'intervalle de définition du paramètre elles ne peuvent pas être interprétées comme des probabilités d'IBD. Il est possible d'imposer une contrainte pour que l'estimation reste dans l'intervalle de définition du paramètre mais ceci induit par contre un biais (Milligan, 2003; Thomas, 2005). L'importance de ce biais dépend du mode réel de parenté des individus.

L'estimateur de l'apparentement de Wang (2002) est sans biais lorsque les fréquences alléliques sont supposées connues. Le biais reste faible lorsque les fréquences alléliques sont estimées en utilisant un autre échantillon et ceci a été vérifié par différentes simulations (différentes fréquences alléliques, différents nombres de loci et degrés de parenté).

L'expression analytique de la variance de l'estimateur de l'apparentement de Wang n'est pas connue. Ainsi, c'est seulement par simulation que la variance de l'estimateur peut être estimée. Wang a comparé, par simulation, le comportement de l'estimateur qu'il propose à d'autres estimateurs fondés sur les méthodes des moments Lynch et Ritland (1999); Queller et Goodnight (1989). Lorsque les fréquences alléliques sont supposées connues la variance moyenne des erreurs d'échantillonnage en un locus est indépendante du nombre de locus considéré pour tous les estimateurs à l'exception de celui de Lynch et Ritland (1999). Il faut noter que les estimateurs de Queller et Goodnight (1989), Ritland (1996b) et Lynch et Ritland (1999) sont indéfinis pour certaines fréquences alléliques (les dénominateurs étant nuls). Lorsque les fréquences alléliques sont estimées, les variances des estimateurs de l'apparentement de Wang (2002) et de Queller et Goodnight (1989) sont plus faibles que celles de Lynch et Ritland (1999) et ne varient presque pas en fonction de la taille de l'échantillon (nombre de locus) et du type d'apparentement considéré.

Méthodes du maximum de vraisemblance

Les méthodes d'estimation de l'apparentement par maximum de vraisemblance ont été développées pour diverses situations. Thompson (1975) propose une méthode qui permet d'inférer, dans une population non consanguine, une relation existante entre deux individus telle que non-apparenté, parents/enfants, 1/2 frères etc. Thompson (1975) décrit la vraisemblance des IBS conditionnellement à une relation $\Re$, pour un locus, comme suit :

$$\begin{aligned}\mathcal{L}(\Re; IBS_j) &= \mathbb{P}(IBS_j|\Re) \\ &= \sum_{i=7}^{9} \mathbb{P}(IBS_j|IBD_i)\mathbb{P}(IBD_i|\Re), \quad j \in \{1,\ldots,9\} \\ &= \sum_{i=7}^{9} \kappa_i \mathbb{P}(IBS_j|IBD_i)\end{aligned}$$

où κ_7, κ_8 et κ_9 désignent les probabilités d'avoir $2, 1$ et 0 allèles IBD sachant une relation $\Re$. Le tableau 1 donne les probabilités d'avoir 2, 1 ou 0 allèles IBD sachant des relations standards et les probabilités conditionnelles d'identités

Classe de parenté $\Re$	κ_7	κ_8	κ_9
Vrais jumeaux	1	0	0
Parent-enfant	0	1	0
Plein-frères	0.25	0.50	0.25
Demi-frères	0	0.50	0.50
Grand-parent/petit-fils	0	0.50	0.50
Non-apparentés	0	0	1

TAB. 1 – Probabilités de 2,1, et 0 allèles IBD sachant quelques relations standards

par état sachant les identités par descendance sont des fonctions polynomiales des fréquences alléliques et sont données dans le tableau 2. Lorsque les génotypes sont observés sur L locus autosomaux (non liés au sexe) et indépendants, l'expression de la vraisemblance est tout simplement donnée par le produit des vraisemblances aux différents locus et la log-vraisemblance est donc égale à

$$\ell(\Re) = \sum_{l=1}^{L} \log \left\{ \sum_{i=7}^{9} \kappa_i \mathbb{P}\left(IBS_j^l|IBD_i\right) \right\}, \quad j \in \{1,\ldots,9\}$$

IBS	Etat allélique	IBD_7	IBD_8	IBD_9
IBS_1	A_iA_i, A_iA_i	f_i^2	f_i^3	f_i^4
IBS_2	A_iA_i, A_jA_j	0	0	$f_i^2 f_j^2$
IBS_3	A_iA_i, A_iA_j	0	$f_i^2 f_j$	$2f_i^3 f_j$
IBS_4	A_iA_i, A_jA_k	0	0	$2f_i^2 f_j f_k$
IBS_5	A_iA_j, A_iA_i	0	$f_i^2 f_j$	$2f_i^3 f_j$
IBS_6	A_jA_k, A_iA_i	0	0	$2f_i^2 f_j f_k$
IBS_7	A_iA_j, A_iA_j	$2f_i f_j$	$f_i f_j (f_i + f_j)$	$4f_i^2 f_j^2$
IBS_8	A_iA_j, A_iA_k	0	$f_i f_j f_k$	$4f_i^2 f_j f_k$
IBS_9	A_iA_j, A_kA_l	0	0	$4f_i f_j f_k f_l$

TAB. 2 – Probabilités conditionnelles des IBS sachant IBD, dans le cas non-consanguin à un locus ; f_j est la fréquence de l'allèle A_j et des allèles avec des indices différents sont distincts

On peut noter que $\mathbb{P}\left(IBS_j^l | IBD_i^l\right))$ dépend du locus, en revanche les $\kappa_i, i = 7, 8, 9$ n'en dépendent pas.

De plus, d'après le tableau 1, il n'est pas toujours possible de distinguer certaines classes de parenté entre elles sur la base uniquement de l'information fournie par les données génotypiques. Ainsi en l'absence de données sur l'âge des individus il n'est pas possible de distinguer certaines relations : c'est le cas, par exemple, entre la relation grand-parent/petit-fils et la relation de demi-frères. Cette question est largement débattue dans l'article de Thompson (1975).

Dans l'approche de Thompson (1975), l'apparentement est essentiellement qualitatif, en ce sens qu'il s'agit d'affecter les couples d'individus dans des classes de parenté. En revanche, l'approche développée par Milligan (2003) permet d'estimer l'apparentement sur une échelle continue et généralise celui de Thompson (1975) au cas d'individus consanguins (Weir *et al.*, 2006). Nous étudierons plus particulièrement le modèle pour l'estimation de l'apparentement de Milligan (2003) au chapitre suivant.

Objectifs de la thèse

L'objectif principal de cette thèse est de développer un modèle statistique incorporant des covariables pour l'estimation conjointe de l'apparentement génétique et de l'héritabilité des caractères phénotypiques. En effet, la prise en compte de covariables telle que l'information spatiale permettrait éventuellement d'améliorer l'estimation de l'apparentement génétique. Le modèle

statistique développé s'insère dans le cadre des méthodes de la vraisemblance composite. La prise en compte de l'information spatiale nous permettra de modéliser l'identité par descendance avec un modèle linéaire généralisé et une fonction de lien probit ordinal. L'intérêt de la prise en compte du spatial en génétique est que l'on considère que des individus proches du point de vue spatial sont aussi génétiquement proches.

Organisation du document

Ce manuscrit de thèse est composé de 4 chapitres. L'objectif du chapitre 1 est de développer un modèle statistique pour l'estimation de l'apparentement en considérant une covariable. La covariable qui sera considérée est la distance spatiale entre les individus. Nous proposons, au chapitre 2, un modèle hiérarchique bayésien pour estimer à la fois l'apparentement et l'héritabilité en milieu naturel. Les algorithmes d'inférence bayésienne pour l'estimation des paramètres génétiques, lorsque le pedigree n'est pas connu, sont ensuite exposés au chapitre 3. Le chapitre 4 porte sur une application à des données génétiques et spatiales sur le karité. Enfin, nous récapitulons, dans la dernière partie, les propriétés statistiques de l'estimation de l'apparentement avec covariables, les résultats obtenus, les contraintes rencontrées, les problèmes non résolus et nous donnons les perspectives et pistes de recherche envisagées.

Chapitre 1

Modélisation de l'apparentement : prise en compte de l'information spatiale

1.1 Introduction

L'objectif de ce chapitre est de développer un modèle statistique pour l'estimation de l'apparentement en prenant en compte l'information spatiale. La première partie décrit le modèle pour l'estimation de l'apparentement par maximum de vraisemblance lorsque les génotypes de deux individus sont observés et les fréquences alléliques sont connues. Nous étudierons ensuite le cas où plus de deux individus sont observés et nous verrons que l'approche de Milligan s'insère dans un cadre plus large qui est celui de la vraisemblance composite. La vraisemblance composite ainsi que les propriétés de l'estimateur du maximum de vraisemblance composite seront ensuite présenté. Nous décrirons enfin le modèle spatial hiérarchique pour l'apparentement. Nous avons choisi, dans ce modèle, de considérer la distance spatiale entre les individus comme une covariable mais d'autres covariables comme le site expérimental ou la région pourraient aussi être envisagées.

1.2 Modèle de Milligan pour l'apparentement : approche par maximum de vraisemblance

Considérons que les observations portent sur le génotype d'un couple d'individus donné et que la distribution des fréquences alléliques est connue. Soit $IBS \in \{IBS_1, IBS_2, \ldots, IBS_9\}$ le mode d'IBS observé en un locus et

$\Delta = (\Delta_1, \ldots, \Delta_9)$ le vecteur des probabilités d'IBD du couple d'individus. La vraisemblance est égale à :

$$\mathcal{L}(\Delta; IBS) \quad = \quad \sum_{i=1}^{9} \mathbb{P}(IBS_j | IBD_i)\Delta_i, , \quad j \in \{1, \ldots, 9\}. \qquad (1.1)$$

Les probabilités conditionnelles $\mathbb{P}(IBS_j|IBD_i)$ sont des fonctions polynômiales des fréquences alléliques et sont données au tableau 1.1. Pour L locus indépendants, la vraisemblance est simplement donnée par le produit des vraisemblances 1.1 :

$$\mathcal{L}(\Delta; IBS) = \prod_{l=1}^{L} \sum_{i=1}^{9} \mathbb{P}(IBS_j^l | IBD_i)\Delta_i, \quad j \in \{1, \ldots, 9\}$$

où IBS^l désigne le mode d'IBS observé au locus l. Notons bien que la probabilité d'IBD, Δ, est indépendante du locus considéré. En effet, le degré d'apparentement entre deux individus, qui est déterminé par la donnée des probabilités d'IBD Δ, est indépendant du locus considéré bien que chaque locus soit caractérisé par les fréquences alléliques à ce locus.

		Mode d'IBD IBD_j								
Mode d'IBS	Etat allélique	IBD_1	IBD_2	IBD_3	IBD_4	IBD_5	IBD_6	IBD_7	IBD_8	IBD_9
IBS_1	A_iA_i, A_iA_i	f_i	f_i^2	f_i^2	f_i^3	f_i^2	f_i^3	f_i^2	f_i^3	f_i^4
IBS_2	A_iA_i, A_jA_j	0	f_if_j	0	$f_if_j^2$	0	$f_i^2f_j$	0	0	$f_i^2f_j^2$
IBS_3	A_iA_i, A_iA_j	0	0	f_if_j	$2f_i^2f_j$	0	0	0	$f_i^2f_j$	$2f_i^3f_j$
IBS_4	A_iA_i, A_jA_k	0	0	0	$2f_if_jf_k$	0	0	0	0	$2f_i^2f_jf_k$
IBS_5	A_iA_j, A_iA_i	0	0	0	0	f_if_j	$2f_i^2f_j$	0	$f_i^2f_j$	$2f_i^3f_j$
IBS_6	A_jA_k, A_iA_i	0	0	0	0	0	$2f_if_jf_k$	0	0	$2f_i^2f_jf_k$
IBS_7	A_iA_j, A_iA_j	0	0	0	0	0	0	$2f_if_j$	$f_if_j(f_i+f_j)$	$4f_i^2f_j^2$
IBS_8	A_iA_j, A_iA_k	0	0	0	0	0	0	0	$f_if_jf_k$	$4f_i^2f_jf_k$
IBS_9	A_iA_j, A_kA_l	0	0	0	0	0	0	0	0	$4f_if_jf_kf_l$

TAB. 1.1 – Probabilités d'observer le mode d'IBS sachant le mode d'IBD ; f_k est la fréquence de l'allèle A_k et des allèles avec des indices différents sont distincts.

1.2.1 Estimation des paramètres

L'estimateur du maximum de vraisemblance $\hat{\Delta}$ de Δ est obtenu en maximisant la fonction de vraisemblance dans l'espace des paramètres de dimension 8 en raison de la contrainte sur les paramètres $\sum_{j=1}^{9} \Delta_j = 1$. Si nous supposons que les individus sont non consanguins il n'est pas possible que les

individus aient reçus en un locus deux copies du même allèle parental et ainsi un couple d'individus donné ne peut avoir à locus qu'une unique possibilité d'avoir $2, 1$ ou aucun allèle(s) IBD et ces cas correspondent respectivement aux modes d'IBD IBD_7, IBD_8 et IBD_9 (voir figure 3). L'estimateur du maximum de vraisemblance sera obtenu par optimisation de la fonction de log-vraisemblance sur l'espace des paramètres $(\Delta_7, \Delta_8, \Delta_9)$ qui est de dimension 2 en raison de la contrainte $\sum_{i=7}^{9} \Delta_i = 1$. Comme le plus souvent il n'est pas possible d'obtenir une solution analytique, la procédure d'optimisation proposée par Milligan (2003) est basée sur une conversion de la méthode du simplex qui est une technique d'optimisation numérique avec contraintes (Press *et al.*, 1992).

1.2.2 Propriétés statistiques

L'estimateur de l'apparentement de Milligan (2003) a, comme tout estimateur du maximum de vraisemblance, de bonnes propriétés statistiques à savoir la consistance, l'efficacité et la normalité asymptotiques (en terme de nombre de locus) dans les conditions de régularité standard (Tassi, 1985, chapitre 8). Ceci explique pourquoi la méthode du maximum de vraisemblance est largement utilisée en inférence statistique paramétrique. Cependant à taille finie, l'estimation de l'apparentement par maximum de vraisemblance de Milligan est biaisée. D'une manière générale les méthodes d'estimation par maximum de vraisemblance présentent un écart quadratique moyen plus faible que celui des estimateurs obtenus par la méthode des moments mais lorsque les données disponibles ne sont pas importantes, ce qui est le cas si peu de marqueurs à différents loci sont disponibles, les estimateurs du maximum de vraisemblance peuvent être fortement biaisés (Thomas, 2005).

1.2.3 Limites du modèle de Milligan

L'estimateur de l'apparentement par maximum de vraisemblance de Milligan peut présenter un biais lorsque les données moléculaires ne sont pas abondantes. Mais son biais se rapproche de celui des estimateurs des moments lorsque nous disposons d'un nombre important de locus multi-alléliques (20 ou plus d'après Thomas (2005)). D'une manière générale, les méthodes d'estimation par maximum de vraisemblance donnent des estimateurs ayant une erreur quadratique moyenne plus faible que celle des estimateurs obtenus par la méthode des moments mais lorsque les données disponibles, c'est à dire le nombre de locus marqueurs, ne sont pas abondantes, les méthodes basées sur la vraisemblance fournissent des estimateurs assez biaisés (Thomas, 2005). Ainsi, il faudrait disposer de beaucoup de locus marqueurs poly-

morphes pour s'assurer de la possibilité d'avoir un estimateur consistant de l'apparentement. Parmi les principaux inconvénients ou limites du modèle de Milligan pour l'apparentement, nous pouvons relever qu'il ne considère que les génotypes d'un seul couple d'individus, que les fréquences alléliques dans la population sont supposées connues et qu'il ne prend pas en compte la disponibilité éventuelle d'une information exogène.

1.3 Modèle lorsque plus de deux génotypes sont observés

Considérons maintenant que n génotypes sont observés et que les fréquences alléliques dans la population sont connues. Nous avons $\frac{n(n-1)}{2}$ couples de génotypes. Dans la suite du chapitre, l'unité statistique, très fréquemment utilisé, sera le couple et $c = 1, \ldots, C$ désignera l'indice du couple parmis les $n(n-1)/2 = C$ couples disponibles. Ainsi si $c = 1$ le couple considéré est le couple $(1, 2)$ si $c = C$ le couple considéré est le couple $(n-1, n)$.

Considérons tout d'abord le cas où les observations portent sur le génotype à un locus. Soient IBS_c le mode d'IBS en un locus du couple c, IBD_c le mode d'IBD du couple, Δ_c le vecteur des probabilités d'IBD du couple c. Nous avons déjà vu que

$$\mathcal{L}\left(\Delta_c; IBS_c\right) = \sum_{i=1}^{9} \mathbb{P}\left(IBS_{j,c} | IBD_{i,c}\right) \Delta_{i,c}, \text{ où } j \in \{1, \ldots, 9\}.$$

En notant, $\mathbf{\Delta}$ le vecteur des probabilité d'IBD entre tous les couples, une généralisation directe consisterait à considérer l'ensemble des couples simultanément. Mais cela conduirait à évaluer la probabilité suivante

$$\mathbb{P}\left(IBS_1, IBS_2, \ldots, IBS_C | IBD\right) \tag{1.2}$$

où IBD est le vecteur des modes d'identité par descendance de l'ensemble des couples. Mais la difficulté réside dans le fait que cette probabilité n'a généralement pas une expression connue. D'autres solutions doivent être envisagées. Ainsi, en notant IBS_c^l le mode d'IBS au locus l du couple c ; le modèle de Milligan pour $C = n(n-1)/2$ couples est donné par

$$\mathcal{L}(\mathbf{\Delta}; IBS) = \prod_{c=1}^{C} \prod_{l=1}^{L} \sum_{i=1}^{9} \mathbb{P}\left(IBS_{j,c}^l | IBD_{i,c}\right) \Delta_{i,c} \text{ où } j \in \{1, \ldots, 9\}.$$

Le modèle de Milligan pour n individus revient à ne considérer que les lois jointes des génotypes des C couples, ce qui revient à supposer que les couples

sont indépendants. Le problème posé par ce modèle vient du fait que les couples de génotypes ne sont pas indépendants et donc la vraisemblance de $\mathbf{\Delta}$ ne correspond pas simplement au produit des vraisemblances de ses composantes $\Delta_c, c = 1, \ldots, C$. Mais cette solution qui consiste à employer le modèle de Milligan pour C couples et à considérer le produit des vraisemblances des vecteurs des probabilités d'IBD des allèles de chacun des couples d'individus s'insère, comme nous le verrons dans la suite, dans le cadre théorique du modèle de la vraisemblance composite par paires.

1.3.1 La vraisemblance composite

Les méthodes par vraisemblance sont largement utilisées en inférence statistique paramétrique en raison des bonnes propriétés asymptotiques de l'estimateur du maximum de vraisemblance. Cependant, dans certains cas, il est difficile d'écrire ou de calculer la vraisemblance. En effet, dans certaines applications, la fonction de vraisemblance ne peut être calculée à cause de la présence d'un important volume de données corrélées ou d'un modèle statistique avec une structure fortement hiérarchique. Une manière de contourner ces difficultés est de remplacer la vraisemblance par une fonction paramétrique plus facile à déterminer et c'est l'objet de la vraisemblance composite qui permet de réduire la complexité numérique des procédures d'optimisation même en présence de données fortement corrélées ou d'un modèle à structure hiérarchique (Varin et Vidoni, 2005). La méthode de la vraisemblance composite qui appartient à une classe plus large de modèles, qui est celle de la pseudo-vraisemblance, consiste à calculer l'expression d'une combinaison de vraisemblances relatives à une petite partie des données (Lindsay, 1988). Le terme de pseudo-vraisemblance a été initialement introduit par Besag (1974) et Lindsay (1988) a préféré plutôt employer le terme vraisemblance composite en justifiant son choix par le fait que ce nom décrit mieux la méthode de construction considérée. L'idée de la vraisemblance composite est de ne s'intéresser qu'à une partie de la vraisemblance complète. En effet, nous pouvons décomposer, pour un modèle paramétrique, la vraisemblance complète en un produit de vraisemblances et ne considérer pour l'inférence statistique qu'une partie de ces vraisemblances qui est relativement plus simple à calculer. La définition générale de la vraisemblance composite est donnée par Varin et Vidoni (2005).

Définition 2 *Soit* $\{f(Y;\phi), Y \in \mathcal{Y}, \phi \in \Phi\}$ *un modèle statistique paramétrique avec* $\mathcal{Y} \subseteq \mathbb{R}^n, \Phi \subseteq \mathbb{R}^d, n \geq 1$ *et* $d \geq 1$. *Considérons un ensemble d'événements* $\{A_i : A_i \in \mathcal{F}, i \in \mathcal{I}\}$ *où* $\mathcal{F}$ *est une* σ*-algèbre de* $\mathcal{Y}$ *et* $\mathcal{I} \subseteq \mathbb{N}$.

Une vraisemblance composite est définie par :

$$\mathcal{L}_{cl}(\phi; Y) = \prod_{i \in \mathcal{I}} f(Y \in A_i; \phi)^{w_i},$$

avec $f(Y \in A_i; \theta) = f(\{Y_j \in \mathcal{Y} : Y_j \in A_i\}; \phi)$*, où* $Y = (Y_1, Y_2, ..., Y_n)$ *et* $\{w_i, i \in \mathcal{I}\}$ *est un ensemble de pondérations appropriées. La log-vraisemblance composite associée est* $\ell_{cl}(\phi; Y) = \log L_{cl}(\phi; Y)$.

Une vraisemblance composite est un produit pondéré de vraisemblances relatives à un ensemble d'événements mesurables. La densité $f(Y; \phi)$ considérée dans cette définition peut, en effet, être vu comme une densité conditionnelle ou une densité marginale et chaque composante de la vraisemblance composite est proportionnelle à une densité conditionnelle ou marginale. En particulier, le modèle de la vraisemblance standard peut être vue comme un cas particulier du modèle de la vraisemblance composite : en effet, pour un ensemble d'événements indépendants, l'expression de la vraisemblance standard est exactement égale à celle de la vraisemblance composite avec des poids égaux à 1

Nous noterons, par la suite la fonction, de densité de probabilité d'une variable aléatoire Y par $f_Y(Y; \phi)$ où ϕ un vecteur de paramètres. Supposons que Y s'écrive comme $Y = (Y_1, Y_2)$ ainsi que $\phi = (\phi_1, \phi_2)$. La vraisemblance complète est égale à :

$$\mathcal{L}(\phi; Y) = f_{Y_1}(Y_1; \phi) f_{Y_2|Y_1}(Y_2; \phi | Y_1), \tag{1.3}$$

et la log-vraisemblance complète $\ell(\phi; y) = \log\{f_Y(Y; \phi)\}$ est donnée par :

$$\begin{aligned} \ell(\phi; Y) &= \log\{f_{Y_2|Y_1}(Y_2; \phi | Y_1)\} + \log\{f_{Y_1}(Y_1; \phi)\} && (1.4) \\ &= \ell_C(\phi; Y_1) + \ell_M(\phi; Y_2) && (1.5) \end{aligned}$$

où $\ell_C(\phi; Y_1)$ est dénommée log-vraisemblance conditionnelle et $\ell_M(\phi; Y_2)$ log-vraisemblance marginale.

Les méthodes d'estimation par maximum de vraisemblance composite peuvent être réparties en 2 classes différentes : les méthodes de vraisemblance composite par omission et celles de la vraisemblance composite par sélection.

La vraisemblance composite par omission Elle consiste à négliger les termes qui rendent délicat le calcul de la vraisemblance complète. La vraisemblance composite par omission revient à négliger la vraisemblance marginale dans l'expression de la vraisemblance complète (équation 1.3). Ainsi, il s'agit içi d'omettre certaines composantes de la vraisemblance complète, en l'occurrence les vraisemblances marginales, pour ne retenir que les vraisemblances

conditionnelles. Nous pouvons citer parmi les modèles de vraisemblance composite obtenus par omission :

- le modèle de la pseudo-vraisemblance de Besag (1974) appliqué à l'analyse de données spatiales (produit des distributions conditionnelles d'un vecteur aléatoire Y_i sachant tous les autres points voisins)

$$\mathcal{L}_{cl}(\phi; y) = \prod_{i=1}^{n} f_{Y_i|Y_{(-i)}}(Y_i; \phi|Y_{(-i)})^{\omega_i},$$

  où $Y_{(-i)}$ est le vecteur des observations sans sa $i^{\text{ème}}$ composante et $\omega_i \geq 0$;
- la vraisemblance partielle de Cox (1975) ; considérons un vecteur aléatoire Y transformé en une séquence

$$(X_1, S_1, \ldots, X_m, S_m),$$

  la vraisemblance peut s'écrire :

$$\mathcal{L}_{cl}(\phi; Y) = \prod_{i=1}^{m} f_{X_i|X^{(i-1)},S^{(i-1)}}(X_i; \phi|X^{(i-1)}, S^{(i-1)}) \prod_{i=1}^{m} f_{S_i|X^{(i)},S^{(i-1)}}(S_j; \phi|X^{(i)}, S^{(i-1)})$$

  où $X^{(i)} = (X_1, \ldots, X_i), S^{(i)} = (S_1, \ldots, S_i)$ et m un réel ; le second membre du produit est appelé la vraisemblance partielle basée sur S dans la séquence $\{X_i, S_i\}$;
- la vraisemblance d'ordre m de (Azzalini, 1983) donnée par

$$\mathcal{L}_{cl}(\phi; Y) = f_{Y_1}(Y_1; \phi) \prod_{i=2}^{n} f_{Y_i|Y_{i-1}^{i-1}}(Y_i; \phi|Y_{i-m}^{i-1}),$$

  où $Y_{i-m}^{i-1} = (Y_{i-m}, \ldots, Y_{i-1})$ et $m \in \{1, \ldots, n-1\}$; la log-vraisemblance est dans ce cas approchée par une somme de log-vraisemblances conditionnelles aux m dernières observations.

Ces différents exemples ont en commun le fait de considérer les lois conditionnelles afin d'éliminer le facteur à l'origine de la complexité des expressions de la vraisemblance. La vraisemblance partielle de Cox (1975) est très utile lorsque son expression est beaucoup plus simple que celle de la vraisemblance complète, ce qui est le cas par exemple quand elle n'est fonction que du paramètre d'intérêt et non du paramètre de nuisance.

La vraisemblance composite par sélection La vraisemblance composite par sélection consiste à construire les lois marginales d'un sous-ensemble

d'observations. Il peut s'agir par exemple d'écrire le produit des lois marginales (la vraisemblance simple, singlewise likelihood), le produit des lois jointes des couples (vraisemblance par paires, pairwise likelihood) ou le produit des lois des triplets d'observations (vraisemblance par triplet, tripletwise likelihood) qui sont basées respectivement sur les événements marginaux, des couples et des triplets d'observations. Nous aurons ainsi pour n observations $y_1, \ldots, y_n$:

– la vraisemblance par paires

$$\mathcal{L}_{cl}(\phi; Y) = \prod_{i>j=1}^{n} f_{Y_i,Y_j}(Y_i, Y_j; \phi)^{\omega_{ij}}$$

– la vraisemblance par triplet

$$\mathcal{L}_{cl}(\phi; Y) = \prod_{i>j>k=1}^{n} f_{Y_i,Y_j,Y_k}(Y_i, Y_j, Y_k; \phi)^{\omega_{ijk}}$$

où (ω_{ij}) et (ω_{ijk}) sont des systèmes de pondération, positifs ou nuls. Aussi, il est possible de considérer par exemple une combinaison de la vraisemblance par paires et de vraisemblance simple ; ce qui correspondrait à la méthode de la pseudo-vraisemblance de Cox et Reid (2004).

La log-vraisemblance composite,$\ell_{cl}(\phi; Y)$, est donc une somme de log-vraisemblances d'événements conditionnels ou marginaux qui peuvent être calculées (Lindsay, 1988).

Estimation des paramètres du modèle En reprenant les notations de la définition 2, l'estimateur du maximum de vraisemblance composite est défini par :

$$\hat{\phi}_{cl} = \underset{\phi \in \Phi}{\operatorname{argmax}}\, \ell_{cl}(\phi; Y)$$

et est solution de l'équation :

$$\nabla \ell_{cl}(\phi; Y) = \sum_{i \in \mathcal{I}} \omega_i \nabla \log\{f(y \in A_i; \phi)\} = 0,$$

appelée, fonction score composite

De plus, Varin et Vidoni (2005) démontrent le théorème suivant :

Théorème 1 *L'estimateur du maximum de la vraisemblance composite $\hat{\phi}_{cl}$ du paramètre ϕ est consistant, a une distribution asymptotique gaussienne de moyenne ϕ et de matrice de variance-covariance $H(\phi)^{-1}J(\phi)[H(\phi)^{-1}]'$:*

$$\hat{\phi}_{cl} \xrightarrow{\mathcal{L}} \mathcal{N}\{\phi, H(\phi)^{-1}J(\phi)[H(\phi)^{-1}]'\},$$

avec $H(\phi) = \mathbb{E}_{f(y;\phi_0)}\{\nabla^2 \ell_{cl}(\phi; y)\}$, $J(\phi) = \mathbb{V}\{\nabla \ell_{cl}(\phi; y)\}$ et où ϕ_0, le vrai paramètre, appartient à l'intérieur de Φ.

1.3.2 La vraisemblance composite par paires pour l'estimation de l'apparentement

Nous donnons maintenant la définition du modèle de l'apparentement génétique pour n individus (C couples) ; ce modèle généralise celui de Milligan. Nous définissons ensuite l'estimateur de l'apparentement génétique par maximum de vraisemblance composite par paires.

Définition 3 (Vraisemblance composite par paires pour l'apparentement) *Soient $g = (g_1, g_2, \ldots, g_n)$ le vecteur de n génotypes observés en L loci indépendants. Soient IBS_c^l le mode d'IBS au locus l du couple c. Soit IBD_c le mode d'IBD du couple c. Soit $\mathbf{\Delta} = (\Delta_c)_{c=1,\ldots,C}$ le vecteur des paramètres dont chacune des composantes Δ_c est le vecteur des probabilités d'IBD des allèles du couple c. La vraisemblance composite par paires L_{cp} du paramètre $\mathbf{\Delta}$ est définie par*

$$\mathcal{L}_{cp}(\mathbf{\Delta}; IBS) = \prod_{c=1}^{C} \prod_{l=1}^{L} \sum_{i=1}^{9} \mathbb{P}\left(IBS_{j,c}^{l} | IBD_{i,c}\right) \Delta_{i,c}, \quad j \in \{1, \ldots, 9\}. \tag{1.6}$$

et la log-vraisemblance composite par paires associée est donnée par $\ell_{cp}(\mathbf{\Delta}; IBS) = \log\left(L_{cp}(\mathbf{\Delta}; IBS)\right)$.

L'estimateur du maximum de vraisemblance composite par paires de l'apparentement $\mathbf{\Delta}$ noté $\hat{\mathbf{\Delta}}^{cp}$ est solution de $\nabla\left(\ell_{cp}(\mathbf{\Delta}; IBS)\right)$ et s'écrit

$$\hat{\mathbf{\Delta}}^{cp} = \left(\hat{\Delta}_{1,c}^{cp}, \ldots, \hat{\Delta}_{9,c}^{cp}\right)_{c=1,\ldots C}.$$

L'expression du coefficient d'apparentement donnée par l'Equation 6 dans l'introduction et la propriété d'invariance fonctionnelle (Saporta, 1990) garantissent que

$$\hat{\theta}_c^{cp} = \hat{\Delta}_{1,c}^{cp} + \frac{1}{2}(\hat{\Delta}_{3,c}^{cp} + \hat{\Delta}_{5,c}^{cp} + \hat{\Delta}_{7,c}^{cp}) + \frac{1}{4}\hat{\Delta}_{8,c}^{cp}$$

est l'estimateur du maximum de vraisemblance composite par paires du coefficient d'apparentement θ_c du couple c.

1.4 Prise en compte de l'information spatiale

L'une des hypothèses fortes du travail réside dans le fait que deux individus ont d'autant plus de chance d'avoir des allèles IBD qu'ils sont spatialement proches.

Nous proposons, dans la suite, un modèle hiérarchique bayésien pour l'apparentement en prenant en compte l'information spatiale. L'intérêt de la modélisation hiérarchique bayésienne est que cette approche permet de scinder un problème complexe en une certaine série de problèmes relativement plus simples à traiter (Wikle, 2003). Le principe de la modélisation hiérarchique est basé sur le simple fait que la loi jointe d'un certain nombre de variables aléatoires peut toujours être décomposée en un produit de lois conditionnelles (Wikle, 2003). Par exemple si on considère 3 variables aléatoires $X, Y\ Z$, la distribution jointe de ces variables est

$$\pi_{X,Y,Z}(X,Y,Z) = \pi_{X|Y,Z}(X|Y,Z)\pi_{Y|Z}(Y|Z)\pi_Z(Z).$$

Cette formule constitue le nœud de la modélisation hiérarchique. La modélisation d'un processus complexe ayant une loi jointe qui est difficile à spécifier peut ainsi être faite avec un modèle hiérarchique comportant au moins trois niveaux de base (Wikle, 2003) :

1. niveau des données Y : ce niveau permet d'expliciter la loi des observations conditionnellement à un process latent et à un ensemble de paramètres ϕ_1. Cela permet donc d'expliciter la vraisemblance ;
2. niveau du processus η : ce niveau permet de stipuler la loi du processus latent conditionnellement à un second ensemble de paramètres ϕ_2
3. niveau des paramètres ϕ : ce niveau permet de décrire en terme de loi de probabilité, les connaissances *a priori* que l'on a des paramètres, ϕ_1 et ϕ_2, définis dans les deux premiers niveaux .

Dans le cadre Bayésien, nous nous intéressons à la distribution jointe *a posteriori* du processus latent et des paramètres sachant les données. D'après le théorème de Bayes :

$$\pi_{\eta,\phi_1,\phi_2|Y}(\eta,\phi_1,\phi_2|Y) \propto \pi_{Y|\eta,\phi_1}(Y|\eta,\phi_1)\pi_{\eta|\phi_2}(\eta|\phi_2)\pi_{\phi_1,\phi_2}(\phi_1,\phi_2)$$

1.4.1 Version hiérarchique bayésienne du modèle de Milligan

Le modèle de Milligan peut être décrit de manière hiérarchique bayésienne.

Définition 4 *Soit* $IBS = \left(IBS^1, \ldots, IBS^L\right)$ *le vecteur aléatoire du mode d'IBS pour L Locus indépendants. Soit* $IBD = \left(IBD^1, \ldots, IBD^L\right)$*, le vecteur aléatoire latent du mode d'IBD pour les L loci. Le modèle hiérarchique bayésien de l'apparentement est donné par les équations suivantes :*

– *niveau des données*

$$\pi_{IBS|IBD}(IBS|IBD) = \prod_{l=1}^{L} \pi_{IBS^l|IBD^l}(IBS^l|IBD^l) \qquad (1.7)$$

où $\pi_{IBS^l|IBD^l}(IBS^l|IBD^l)$ *désigne une loi multinomiale* $\mathcal{M}\left(1; p_1^l, \ldots, p_9^l\right)$, p_i^l *sont les probabilités d'IBS sachant le mode d'IBD au locus* l *donnés dans le tableau 1.1. Ce premier niveau décrit l'indépendance conditionnelle des modes d'IBS sachant les modes d'IBD.*

– *niveau du processus*

$$\pi_{IBD|\Delta}(IBD|\Delta) = \prod_{l=1}^{L} \pi_{IBD^l|\Delta}(IBD^l|\Delta) \qquad (1.8)$$

où $\pi_{IBD^l|\Delta}(IBD^l|\Delta)$ *est une loi multinomial* $\mathcal{M}(1, \Delta_1, \ldots, \Delta_9)$. *Ce deuxième niveau reflète l'indépendance entre locus.*

– *niveau des paramètres*

$$\pi_{\Delta}(\Delta) = \mathcal{D}(u_1, \ldots, u_9) \qquad (1.9)$$

où $\mathcal{D}$ *est une loi de dirichlet et les* $u = u_1, \ldots, u_9$ *sont donnés.*

Dans l'approche bayésienne, un vecteur latente, mode d'IBD, $IBD = \left(IBD^1, \ldots, IBD^L\right)$, est introduit et dépend du locus.

La généralisation que nous proposons va consister à modéliser différemment, le vecteur latent du mode d'IBD.

Hypothèses Nous supposons que les individus de la population ne sont pas consanguins, c'est à dire que leurs parents ne sont pas apparentés. Ainsi, les modes d'IBD possibles des allèles de 2 individus sont réduits uniquement aux 3 cas suivants :

– les individus n'ont aucun allèle IBD, ils sont IBD_9 ; c'est le cas s'ils n'ont par exemple aucun parent en commun
– les individus ont 1 allèle IBD, ils sont IBD_8 ; ceci n'est possible que s'ils ont au moins un parent en commun (même père ou même mère)
– les individus ont 2 allèles IBD, ils sont IBD_7 ; ceci n'est possible que lorsqu'ils ont deux parents en commun

Ce qui est important avec cette hypothèse, c'est qu'un couple de génotypes donné ne présente donc qu'une seule possibilité d'avoir aucun allèle, un allèle ou deux allèles identiques par descendance (cf Figure 3). Cette hypothèse nous permet de définir une structure d'ordre qui est relative à la similarité

des allèles d'un couple d'individus. Avec l'hypothèse que la similarité allélique de deux individus est ordonnée et si nous supposons que le mode d'IBD suit une loi multinomiale, nous proposons de modéliser le mode d'IBD avec un GLM probit ordinal, décrit en terme de variable latente gaussienne (voir (McCullagh et Nelder, 1989, Chapitre 5)).

Modèle spatial hiérarchique bayésien Nous proposons un premier modèle spatial hiérarchique. Nous ne présentons pas ici la loi *a priori* des paramètres, uniquement les deux premiers niveaux de la modélisation hiérarchique :

- niveau des données

$$\pi_{IBS|IBD}(IBS|IBD) = \prod_{c=1}^{C}\prod_{l=1}^{L}\pi_{IBS|IBD}(IBS_c^l|IBD_c^l)$$

  où $\pi_{IBS_c^l|IBD_c^l}(IBS_c^l|IBD_c^l)$ est une loi multinomiale $\mathcal{M}(1, p_1^l, p_2^l, \ldots, p_9^l)$ avec les $p_i^l, i = 1, \ldots, 9$ des fonctions polynômiales des fréquences alléliques au locus $l = 1, \ldots, L$ donné au Tableau 1.1. Ce premier niveau décrit l'indépendance conditionnelle des modes d'IBS entre individus et entre locus sachant les modes d'IBD.
- niveau du processus

$$\begin{aligned}\mathbb{P}\left(IBD_{i,c}^l|\alpha_{k-1}, \alpha_k, \eta\right) &= \mathbb{P}\left(Z_c^l \in]\alpha_{k-1}, \alpha_k]|\eta\right), i = 7, 8, 9\\ \pi_{Z_c^l|\eta}(Z_c^l|\eta) &= \mathcal{N}\left[h_\eta(d_c), 1\right]\end{aligned}$$

  où les α_k sont des seuils tels que $\alpha_{k-1} < \alpha_k$ et soient égaux à $-\infty, 0, \alpha$ ou $+\infty\}$. Comme la variable IBD est ordinale à trois modalités, seul un seuil, nommé aussi α, est inconnu.

Une première approche consiste à modéliser $h_\eta(d_c)$ comme une fonction linéaire de la distance,

$$h_\eta(d_c) = \mu + \nu d_c$$

avec $\eta = (\mu, \nu)$ un vecteur de paramètres inconnus. Le problème posé par ce modèle est que comme la distance spatiale est la seule variable explicative dans l'expression de la moyenne de la variable latente et donc la seule variable permettant de distinguer les couples entre eux, nous risquons de la conserver dans le modèle même si en réalité elle n'est pas significativement discriminante. Nous proposons une autre approche de modélisation qui consiste à introduire une couche supplémentaire dans le modèle hiérarchique bayésien. Cette couche correspond à un effet du couple considéré et cet effet dépend de la distance entre les individus constituant le couple. Le modèle spatial hiérarchique bayésien pour l'apparentement est donné par la définition suivante.

Définition 5 (Modèle spatial hiérarchique pour l'apparentement) *Soient* $(g_1, \ldots, g_n)$*, le génotype de n individus issus d'une population non con-sanguine et observés sur L locus indépendants. Soit* $c = 1, \ldots, C$ *les C couples associés aux n individus. Soient* $IBD_c = \left(IBD_c^1, \ldots, IBD_c^L\right)$ *le vecteur aléatoire des modes d'IBD du couple c au L où*IBD_c^l *est une variable aléatoire ordinale à trois modalités. On note* IBD *le vecteur des modes d'IBD pour tous les couples à tous les loci. Soient* $IBS_c = \left(IBS_c^1, \ldots, IBS_c^L\right)$ *le vecteur des modes d'IBD du couple c aux différents locus L et* IBS *le vecteur des modes d'IBS pour tous les couples à tous les loci. Soit* $\mathbf{d} = (d_1, \ldots, d_C)$ *le vecteur des distances géographiques observées entre les couples. Le modèle spatial hiérarchique bayésien de l'apparentement est donnés par les équations (1.10), (1.11), (1.12) et (1.13)*

$$\pi_{IBS|IBD}(IBS|IBD) = \prod_{c=1}^{C}\prod_{l=1}^{L} \pi_{IBS^l|IBD^l}(IBS_c^l|IBD_c^l) \tag{1.10}$$

où $\pi_{IBS^l|IBD^l}(IBS_c^l|IBD_c^l)$ *est une loi multinomial* $\mathcal{M}(1, p_1^l, p_2^l, \ldots, p_9^l)$ *avec les* $p_i^l, i = 1, \ldots, 9$ *sont des fonctions polynômiales des fréquences alléliques au locus* $l = 1, \ldots, L$ *qui sont donnés au Tableau 1.1. Ce premier niveau décrit l'indépendance conditionnelle des modes d'IBS entre individus et entre locus sachant les modes d'IBD des couple d'individus à tous les locus. De plus, Il existe un vecteur Z aléatoire latent gaussien, de longeur* $L \times C$*, tel que*

$$\mathbb{P}\left(IBD_{i,c}^l|\alpha_{k-1}, \alpha_k, \eta_c\right) \;=\; \mathbb{P}\left(Z_c^l \in]\alpha_{k-1}, \alpha_k]|\eta_c\right), i = 7, 8, 9 \tag{1.11}$$

avec

$$\pi_{Z_c^l|\eta_c}(Z_c^l|\eta_c) \;=\; \mathcal{N}\left(\eta_c, 1\right) \tag{1.12}$$

et où les α_k *sont des seuils tels que* $\alpha_{k-1} < \alpha_k$ *et soient égaux à* $-\infty, 0, \alpha$ *ou* $+\infty\}$*. Comme la variable* IBD *est ordinale à trois modalités, seul un seuil, nommé aussi* α*, est inconnu.*

$$\pi(\eta_c|\mu, \nu, \sigma_\eta^2) = \mathcal{N}(\mu + \nu d_c, \sigma_\eta^2) \tag{1.13}$$

où $\eta = (\mu, \nu, \sigma_\eta^2)$ *est un vecteur de paramètres inconnus.*

En particulier $\mathbb{P}(IBD_{9,c}^l|\eta_c) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int_{-\infty}^{0} e^{-\frac{1}{2}(z-\eta_c)^2}dz$, $\mathbb{P}(IBD_{8,c}^l|\eta_c) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int_{0}^{\alpha} e^{-\frac{1}{2}(z-\eta_c)^2}dz$ et $\mathbb{P}(IBD_{7,c}^l|\eta_c) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int_{\alpha}^{+\infty} e^{-\frac{1}{2}(z-\eta_c)^2}dz$.

1.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté le modèle de Milligan qui utilise les méthodes du maximum de vraisemblance. Nous avons montré comment prendre en compte simultanément n génotypes. Nous avons mis en évidence que l'approche de milligan pour n individus pouvait se traiter en utilisant la théorie de la vraisemblance composite. Nous avons alors généralisé le modèle de Milligan en définissant la vraisemblance composite par paires pour l'apparentement et donné les propriétés statistiques de l'estimateur de l'apparentement génétique par maximum de vraisemblance composite par paires. Nous avons ensuite supposé que les individus sont non-consanguins et que le mode d'IBD suit une loi multinomiale ordinale. Ces hypothèses nous ont permis de modéliser l'identité par descendance avec un GLM probit en terme de variable latente gaussienne. Nous avons supposé que deux individus ont plus de chance d'avoir des allèles identiques par descendance s'ils sont spatialement proches et défini ensuite un premier modèle spatial hiérarchique bayésien pour l'apparentement. Le problème posé par ce modèle est que comme les couples d'individus ne se distinguent que par la distance spatiale entre les individus, la distance spatiale risque d'être conservée même si elle n'est pas significative. Nous avons défini un second modèle spatial hiérarchique bayésien pour l'apparentement qui prend en compte l'effet des couples d'individus. Contrairement au premier modèle, la moyenne de la variable latente dans ce second modèle ne dépend pas de la distance spatiale mais c'est la moyenne de l'effet du couple qui est fonction de la distance spatiale. Le modèle que nous avons développé permet de prendre en compte de manière générale des covariables pour estimer l'apparentement génétique entre plusieurs couples d'individus. D'autres covariables pourraient aussi être prises en compte. Nous citons, par exemple, la zone d'étude et le producteur. En effet, on pourrait aussi considérer qu'au sein d'un même site de production ou chez un producteur donné, les génotypes des individus concernés sont plus ou moins génétiquement similaires comparativement à des individus ne provenant pas du même site ou du même producteur. Ce modèle offre aussi la possibilité d'estimer les fréquences alléliques et de prendre en compte la dépendance entre les couples d'individus. Nous proposons au chapitre suivant un modèle bayésien pour estimer à la fois l'apparentement génétique et l'héritabilité des caractères lorsque le pedigree n'est pas connu.

Chapitre 2

Modélisation des paramètres génétiques en milieu naturel

2.1 Introduction

L'enjeu que constitue l'estimation de la variance génétique et de l'héritabilité des caractères dans le domaine de l'amélioration génétique des plantes ou des animaux a déjà été souligné dans l'introduction générale de ce travail. L'héritabilité d'un caractère est un indicateur de la possibilité, pour une population donnée, de répondre à la sélection et reflète le potentiel d'évolution de cette population (Thomas *et al.*, 2000). La connaissance de la covariance entre les caractères quantitatifs d'individus apparentés permet d'estimer l'héritabilité d'un caractère (Falconer, 1974; Ritland, 1996b). De manière classique, des dispositifs expérimentaux bien précis sont mis en place et les relations de parenté sont donc connues (Lynch et Walsh, 1998; Thomas *et al.*, 2000). Lorsque les relations généalogiques entre les individus sont connues, il est possible de calculer les coefficients d'apparentement puis d'estimer la variation génétique à partir de mesures faites sur les individus (Moore et Kukuk, 2002). Mais en milieu naturel, l'apparentement entre les individus est inconnu.

L'objectif dans cette partie est de proposer un modèle qui permet d'estimer simultanément l'apparentement et l'héritabilité sans connaissance du pedigree. Tout d'abord nous rappelons le lien entre variance phénotypique et génétique puis nous présentons rapidement les modèles existants pour l'estimation de l'héritabilité en milieu naturel. La dernière partie est consacré au développement d'un modèle hiérarchique bayésien qui permet d'estimer simultanément l'apparentement et l'héritabilité.

2.2 Covariance phénotypique et covariance génétique

Les modèles de génétique quantitative classiquement utilisés (Lynch et Walsh, 1998), sont exprimés en terme de modèles linéaires mixtes :

$$Y = X\beta + a + \varepsilon \tag{2.1}$$

où $Y = (Y_1, \ldots, Y_n)$ est le vecteur phénotypique de n individus, X une matrice $n \times q$ de co-variables, β les effets fixes associé, $a = (a_1, \ldots, a_n)$ le vecteur des effets génétiques additifs individuels supposé gaussien d'espérance nulle et de matrice de variance covariance $\mathbb{V}_a$. Enfin, $\varepsilon = (\varepsilon_1, \ldots, \varepsilon_n)$ est un vecteur de résidus supposé gaussien d'espérance nulle et de matrice de variance covariance $\mathbb{V}_\varepsilon = \sigma^2_\varepsilon Id$ où Id désigne la matrice identité. En supposant que les vecteurs a et ε ne sont pas corrélés, l'espérance et la matrice de variance-covariance du vecteur des observations Y sont

$$\mathbb{E}(\mathbf{Y}) = X\beta$$

et

$$\mathbb{V}^2_Y = \mathbb{V}_a + \sigma^2_\varepsilon.$$

Le premier terme de cette dernière expression correspond à la contribution de la variance des effets génétiques additifs et le second terme correspond à celle des résidus. Les effets fixes influence donc l'espérance des Y tandis que les effets aléatoires influencent la variance et la covariance des Y.

Dans le cas de populations diploïdes, l'effet génétique individuel a se décompose en deux parties. La première a_m correspond à la part génétique héritée de la mère m, et la seconde a_p correspond à la part génétique héritée du père p. Si les effets de dominance et d'épistasie sont nuls, le modèle s'écrit

$$Y = X\beta + a_m + a_p + \varepsilon$$

Si les effets sont distribués selon une gaussienne d'espérance nulle et de même variance (même population d'effets), la covariance phénotypique entre les individus 1 et 2, est égale à

$$\begin{aligned}
\mathbb{C}ov_{Y_1,Y_2} &= \mathbb{C}ov_{a_{m_1}+a_{p_1}+\varepsilon_1, a_{m_2}+a_{p_2}+\varepsilon_2} \\
&= \mathbb{C}ov_{a_{m_1}+a_{p_1}, a_{m_2}+a_{p_2}} \\
&= \mathbb{C}ov_{a_{m_1},a_{m_2}} + \mathbb{C}ov_{a_{m_1},a_{p_2}} + \mathbb{C}ov_{a_{p_1},a_{m_2}} + \mathbb{C}ov_{a_{p_1},a_{m_2}}
\end{aligned}$$

Le calcul de $\mathbb{C}ov_{Y_1,Y_2}$ dépend du patrimoine génétique commun que partage les deux individus et donc de leur degrés d'apparentement (Lynch et Walsh, 1998). Les deux individus partagent des gènes identiques par descendance avec la probabilité θ. Comme les effets sont issus de la même distribution gaussienne, On en déduit que

$$\mathbb{C}ov_{Y_1,Y_2} = 4\theta\mathbb{E}(a_m a_p).$$

Or les parents ne transmettent que la moitié de leur patrimoine génétique, $4\theta\mathbb{E}(a_m a_p)$ correspond au double de la variance génétique additive que multiplie la probabilité que les gènes tirés aléatoirement chez les deux individus soit IBD. Donc

$$\mathbb{C}ov_{Y_1,Y_2} = 2\theta_{12}\sigma_a^2 = \sigma_a^2 r_{12}.$$

où σ_a^2 désigne la variance additive, θ_{12} le coefficient d'apparentement ("coancestry") et $r_{12} = 2\theta_{12}$ le coefficient de parenté (relatedness coefficient, cf introduction). Ainsi, dans un modèle de génétique additif $\mathbb{V}_a = R\sigma_a^2$ et les effets individuels sont

$$a = (a_1, \ldots, a_n) \sim \mathcal{N}(0, \sigma_a^2 R)$$

où R est la matrice des coefficients de parenté entre tous les couples d'individus.

2.3 Revue des modèles classiques pour l'estimation de l'héritabilité en milieu naturel

Nous avons déjà relevé que les modèles pour l'estimation de l'apparentement génétique à l'aide des données moléculaires pouvaient être regroupées en deux catégories : ceux qui sont basés sur les moments et ceux basés sur la vraisemblance. De même, les méthodologies développées permettant de combiner à la fois l'information apportée par les données moléculaires et l'information phénotypique pour estimer l'héritabilité, lorsque le pedigree n'est pas connu, peuvent être classées en deux catégories (Ritland, 1996b; Mousseau *et al.*, 1998; Thomas et Hill, 2000; Thomas, 2005). La première approche, développée par Ritland (1996b), est basée sur une procédure de régression linéaire simple (Moore et Kukuk, 2002).La seconde famille, développée par (Mousseau *et al.*, 1998; Thomas et Hill, 2000), est basées sur des approches par maximum de vraisemblance.

2.3.1 Modèle de régression linéaire pour l'estimation de l'héritabilité

Soient $Y = (Y_1, \ldots, Y_n)$ le phénotype de n individus. L'approche proposée par Ritland (1996b) repose sur la similarité phénotypique Z_c entre les C couples d'individu et est définie par

$$Z_c = \frac{(Y_i - \bar{Y})(Y_j - \bar{Y})}{\bar{\sigma}_Y^2}$$

avec $\bar{Y}$ et $\bar{\sigma}_Y^2$ sont la moyenne et la variance empirique des Y. Le modèle de régression proposé par Ritland (1996b), pour l'héritabilité du caractère, est

$$Z_c = 2\theta_c h^2 + \varepsilon_c \tag{2.2}$$

où h^2 est l'héritabilité au sens strict, θ_c le coefficient d'apparentement entre les individus du couple c et ε_c un terme résiduel. Dans ce modèle, le coefficient d'apparentement est supposé connu. Il est en fait substitué par la valeur de son estimation. Il s'agit d'un modèle de régression linéaire où h^2 est le paramètre à estimer et θ est la variable indépendante. L'estimateur de l'héritabilité au sens strict est donné par

$$\widehat{h}^2 = \frac{\mathrm{Cov}(Z_c, \theta_c)}{2\mathbb{V}_\theta},$$

$\mathbb{V}_\theta$ étant la variance vraie du coefficient d'apparentement moyen entre toutes les paires d'individus. La variance vraie de l'apparentement est due à la présence de différents modes d'apparentement dans la population (par exemple la présence à la fois de couples de pleins-frères, de demi-frères et de non-apparentés) (Ritland, 2000). L'expression de $\mathbb{V}_\theta$ dépend de la méthode d'estimation utilisée. En utilisant l'estimateur qu'il propose dans Ritland (1996a), Ritland (1996b) montre que l'estimateur de V_θ est égal à

$$\widehat{V}_\theta = \frac{1}{C}\sum_{c=1}^{C}\left(\frac{\left\{\sum_{l=1}^{L}\omega_l\hat{\theta}_{l,c}\right\}^2 - \sum_{l=1}^{L}\omega_l^2\hat{\theta}_{l,c}}{1 - \sum_{l=1}^{L}\omega_l^2}\right) - \left(\frac{1}{C}\sum_{c=1}^{C}\hat{\theta}_c\right)^2.$$

où $\hat{\theta}_c$ est l'estimateur de l'apparentement entre les individus du couple c au locus L. Ce modèle a été appliqué récemment pour l'estimation de l'héritabilité dans une population de Karité au Mali (Bouvet *et al.*, 2008).

2.3.2 Modèle de la vraisemblance pour l'estimation de l'héritabilité

Le modèle de la vraisemblance pour l'estimation de l'héritabilité développé par (Mousseau *et al.*, 1998) est basé sur l'hypothèse que la distribution de l'apparentement entre les individus est connue. (Mousseau *et al.*, 1998)se place dans le cadre où les individus sont soit non-apparentés soit plein-frères. De plus, la variabilité génétique est aussi supposée purement additive et il n'y a pas d'effet d'environnement ni d'effet maternel. Sous ces hypothèses, la corrélation attendue entre les caractères quantitatifs de deux individus est égale à $2\theta h^2$; la corrélation attendue entre les caractères quantitatifs est nulle si les individus sont non-apparentés et vaut $0.5h^2$ s'ils les individus sont plein-frères comme $\theta = 1/4$ dans ce dernier cas (Mousseau *et al.*, 1998).

Soit Y le phenotype de n individus. On suppose que le génotype g des individus à au moins un locus pour les n individus est disponible. La distribution des caractères quantitatifs de deux individus peut être définie selon trois approches différentes. La première approche consiste à considérer que le couple (Y_1, Y_2) a une distribution bivariée dont l'apparentement et l'héritabilité affectent uniquement le terme de covariance. La seconde approche revient à dire que le produit Y_1Y_2 suit une distribution univariée dont seule la moyenne est fonction de l'apparentement et de l'héritabilité. Une dernière approche est de considérer que la somme $Y_1 + Y_2$ a une distribution univariée dont seule la variance et non la moyenne est fonction de l'apparentement et de l'héritabilité. L'inconvénient de la seconde approche est que si nous considérons que la distribution des $Y_i, i = 1, 2$ est une gaussienne, la distribution des Y_1Y_2 est asymétrique et donc il faudrait plutôt choisir une distribution non gaussienne. Les deux autres approches (la première et la troisième) présentent essentiellement les mêmes avantages. En effet, elles exploitent toutes les deux essentiellement la même information à partir des données et finalement la dernière est retenue par (Mousseau *et al.*, 1998). Mousseau *et al.* (1998) donne les probabilités conditionnelles d'observer un couple de génotype (g_1, g_2), à un locus, sachant que les individus ont soit indépendants (na) soit pleins frères (pf). Ces probabilités sont données dans le Tableau 2.1. Notons $P\left(G_1^l, G_2^l|na\right)$ et $P\left(G_1^l, G_2^l|pf\right)$ les probabilités d'observer à un locus, l, d'un couple sachant que les individus sont respectivement non-apparentés et plein-frères. La probabilité d'observer des genotypes en plusieurs locus indépendants conditionnellement au mode de parenté d'un couple est tout simplement le produit des probabilités conditionnelles du couple de génotypes observé à chaque locus. Notons μ et σ^2 la moyenne et la variance de la variable aléatoire Y et considérons maintenant $Y_1' = (Y_1 - \mu)/\sigma$ la valeur phénotypique centrée et réduite de Y pour l'individu 1. L'espérance

	Probabilité des marqueurs sachant que les individus sont	
Génotype du couple	non apparentés	plein-frères
$A_iA_i - A_iA_i$	p_i^2	$(1+p_i)^2/4$
$A_iA_j - A_iA_j$	$4p_ip_j$	$(1+p_i+p_j+2p_ip_j)/2$
$A_iA_i - A_iA_j$	$4p_i$	$1+p_i$
$A_iA_j - A_iA_k$	$4p_i$	$(1+2p_i)/2$
$A_iA_j - A_kA_l$	1	1/4

TAB. 2.1 – Probabilité d'observer un couple de génotypes, à un locus chez des individus diploïdes, conditionnellement à leur mode d'apparentement : non-apparentés ou plein-frères. Les indices j, k et l représentent des allèles mutuellement différents de l'allèle i.

de $Y_1' + Y_2'$ est nulle et sa variance est égale à 2 si les individus 1 et 2 ne sont pas apparentés et est égale à $2 + h^2$ si le couple est plein-frère. Mousseau *et al.* (1998) proposent un modèle de mélange pour l'héritabilité :

$$\begin{aligned}\mathcal{L}(h^2) &= \prod_{i<j}\left[(1-\lambda)\prod_{l=1}^{L} P\left(G_1^l, G_2^l|na\right)\phi(Y_i'+Y_j',0,2)\right.\\ &\quad\left.+\lambda\prod_{l=1}^{L} P\left(G_1^l, G_2^l|pf\right)\phi(Y_i'+Y_j',0,2+h^2)\right]\end{aligned}$$

avec $\phi(Y, 0, \sigma^2)$ est la fonction de densité gaussienne centrée et de variance σ^2, λ la proportion de mélange qui est supposée connue.

Thomas *et al.* (2000) ont généralisé le modèle de mélange proposé par Mousseau *et al.* (1998) pour prendre en compte simultanément d'autres structures de parenté prédéterminées, par exemple une population composée de non-apparentés, de demi-frères et de plein-frères.

2.4 Modèle pour l'estimation de l'apparentement et de l'héritabilité en milieu naturel

Les modèles classiques permettent d'estimer l'héritabilité en milieu naturel lorsque le coefficient d'apparentement (Ritland, 1996b) ou le mode d'apparentement (Mousseau *et al.*, 1998) est supposé connu. Mais le plus souvent, en milieu naturel, l'apparentement n'est pas connu et il est estimé à l'aide des données moléculaires. Le modèle de régression linéaire de Ritland (1996b) peut être utilisé en estimant préalablement l'apparentement entre

les individus avant d'estimer l'héritabilité. L'inconvénient est que l'effet de la variabilité de l'apparentement sur l'estimation de l'héritabilité n'est pas prise en compte. Le modèle de Mousseau *et al.* (1998) considère par contre qu'un couple d'individus donné ne peut avoir qu'un certain nombre de types de parenté ; par exemple que deux individus sont soit pleins-frères soit non-apparentés. En milieu naturel, il est souvent difficile d'envisager que les individus ne peuvent avoir que certains types de parenté. Le plus souvent, l'apparentement varie dans ces conditions sur une échelle continue. Deux solutions sont possibles : la première solution est d'estimer d'abord l'apparentement puis l'héritabilité ; une seconde solution consiste à estimer simultanément l'apparentement et l'héritabilité en utilisant les données moléculaires et les données phénotypiques. L'inconvénient de la première solution est qu'il est possible que la matrice d'apparentement estimée préalablement ne soit pas une matrice définie- positive. La seconde solution d'une part nous assure par contre que la matrice d'apparentement obtenue est bien définie-positive et d'autre part elle permet de tenir compte de la variabilité de l'estimation de l'apparentement dans l'estimation de l'héritabilité. Nous proposons un modèle pour estimer à la fois l'apparentement et l'héritabilité en milieu naturel en utilisant les données moléculaires. L'approche choisie est celle d'un modèle bayésien hiérarchique. La raison du choix d'un modèle bayésien hiérarchique est que, conditionnellement au vecteur des probabilités d'IBD, donc de la connaissance de la matrice d'apparentement, la loi du phénotype et du mode d'identité par état est connue.

2.4.1 Modèle bayésien hiérarchique

Soient y le vecteur des n phénotypes, $a = (a_1, \ldots, a_n)$ les effets génétiques additifs associés aux n individus. Le modèle de génétique quantitative additif (cf Equation 1 de l'introduction) peut être formulé de manière hiérarchique :

$$\begin{aligned} Y_i|\mu, a_i, \sigma_\varepsilon &\sim \mathcal{N}(\mu + a_i, \sigma_\varepsilon^2) \\ a = (a_1, \ldots, a_n)\,|\sigma_a^2, R &\sim \mathcal{N}(0, \sigma_a^2 R), \end{aligned}$$

où σ_ε^2 est la variance résiduelle, Id désigne la matrice identité, σ_a^2 la variance additive et R la matrice de parenté ($R = 2\Theta$) entre tous les individus qui dépend des probabilités d'IBD. Le modèle défini par les equations suivantes permet d'estimer simultanément l'héritabilité d'un caractère phénotypique et l'apparentement entre les individus

Le modèle hiérarchique bayésien est défini par les équations suivantes :

1. modèle des données (phénotype et IBS)

$$\pi_{Y|\mu,a,\sigma^2_\varepsilon}(Y|\mu,a,\sigma^2_\varepsilon) = \prod_{i=1}^{n}\mathcal{N}(\mu+a_i,\sigma^2_\varepsilon Id) \quad (2.3)$$

$$\pi_{IBS|\mathbf{\Delta}}(IBS|\mathbf{\Delta}) = \prod_{c=1}^{C}\prod_{l=1}^{L}\left\{\sum_{i=1}^{9}\mathbb{P}(IBS^l_{j,c}|IBD^l_{i,c})\Delta_{i,c}\right\} \quad (2.4)$$

pour $j = 1,\ldots,9$ et Id la matrice identité. Ce premier niveau exprime le fait d'une part que conditionnellement aux effets génétiques additifs, les phénotypes sont indépendants et d'autre part que les phénotypes et les IBS sont indépendants.

2. modèle du processus

$$\pi_{a|\sigma^2_a,R}(a|\sigma^2_a,R) = \mathcal{N}_n(0,\sigma^2_a R) \quad (2.5)$$

3. modèle des paramètres

$$\pi_{\mathbf{\Delta}}(\mathbf{\Delta}) = \prod_{c=1}^{C}\pi_{\Delta_c}(\Delta_c) = \prod_{c=1}^{C}\mathcal{D}(u_1,\ldots,u_9) \quad (2.6)$$

$$\pi_{\mu}(\mu) = \mathcal{N}(0,\sigma^2_\mu) \quad (2.7)$$

$$\pi_{\sigma_a}(\sigma^2_a) = \mathcal{IG}(m_a,s_a) \quad (2.8)$$

$$\pi_{\sigma^2_\varepsilon}(\sigma^2_\varepsilon) = \mathcal{IG}(m_\varepsilon,s_\varepsilon) \quad (2.9)$$

Nous supposons donc *a priori* que les $\mathbf{\Delta}$ sont indépendants entre individus et tous tirés selon la même loi de Dirichlet où les paramètres u sont fixés. De plus, nous supposons que les paramètres $\mathbf{\Delta}, \mu, \sigma^2_a$ et σ^2_ε sont indépendants. Enfin, $\mathcal{IG}$ désigne une loi inverse Gamma où les paramètres $m_.$ et $s_.$ sont fixés.

2.4.2 Lois a posteriori des paramètres

La densité de la loi jointe *a posteriori* des paramètres du modèle est

$$\begin{aligned}\pi_{a,\mathbf{\Delta},\mu,\sigma^2_a,\sigma^2_\varepsilon|y,IBS}(a,\mathbf{\Delta},\mu,\sigma^2_a,\sigma^2_\varepsilon|y,IBS) \propto\ & \pi_{y|\mu,a,\sigma^2_\varepsilon}(y|\mu,a,\sigma^2_\varepsilon)\pi_{IBS|\Delta}(IBS|\Delta)\\ & \pi_{a|\sigma^2_a,R}(a|\sigma^2_a,R)\pi_{\mathbf{\Delta}}(\mathbf{\Delta})\pi_{\mu}(\mu)\pi_{\sigma^2_a}(\sigma^2_a)\pi_{\sigma^2_\varepsilon}(\sigma^2_\varepsilon).\end{aligned}$$

La densité de la loi conditionnelle complète *a posteriori* de chacun des paramètres est déduite de la densité de la loi jointe *a posteriori* en considérant cette dernière comme une fonction du paramètre qui nous intéresse, les données et les autres paramètres étant fixés (Sorensen et Gianola, 2007).

– La densité de la loi conditionnelle complète *a posteriori* du vecteur des effets génétiques est

$$\begin{aligned}
\pi_{a|y,IBS,R,\mu,\sigma_a^2,\sigma_\varepsilon^2}(a|y,IBS,R,\mu,\sigma_a^2,\sigma_\varepsilon^2) &\propto \pi_{y|\mu,a,\sigma_\varepsilon^2}(y|\mu,a,\sigma_\varepsilon^2)\pi_{a|\sigma_a^2,R}(a|\sigma_a^2,R) \\
&\propto \left(\sigma_\varepsilon^2\right)^{-n/2}\exp\left(-\frac{(y-\mu-a)'(y-\mu-a)}{2\sigma_\varepsilon^2}\right)\times \\
&\quad \left(\det(\sigma_a^2 R)\right)^{-1/2}\exp\left(-\frac{1}{2\sigma_a^2}a'R^{-1}a\right) \\
&\propto \left(\sigma_\varepsilon^2\right)^{-n/2}\left(\det(\sigma_a^2 R)\right)^{-1/2}\times \\
&\quad \exp\left(-\frac{(y-\mu-a)'(y-\mu-a)}{2\sigma_\varepsilon^2}-\frac{1}{2\sigma_a^2}a'R^{-1}a\right).
\end{aligned}$$

En développant cette dernière expression, on peut montrer que

$$a|y,IBS,\boldsymbol{\Delta},\mu,\sigma_a^2,\sigma_\varepsilon^2 \sim \mathcal{N}(\mu_{a|y},\Sigma_{a|y})$$

avec

$$\mu_{a|y} = \sigma_\varepsilon^{-2}\Sigma_{a|y}(y-\mu)$$

et

$$\Sigma_{a|y} = \sigma_\varepsilon^2\left(I+\frac{\sigma_\varepsilon^2}{\sigma_a^2}R^{-1}\right)^{-1}$$

– La densité de la loi conditionnelle complète *a posteriori* du vecteur $\boldsymbol{\Delta}$ des probabilités d'IBD est

$$\begin{aligned}
\pi_{\boldsymbol{\Delta}|y,IBS,a,\sigma_a^2}(\boldsymbol{\Delta}|y,IBS,a,\sigma_a^2) &\propto \pi_{IBS|\boldsymbol{\Delta}}(IBS|\boldsymbol{\Delta})\pi_{a|\sigma_a^2,R}(a|\sigma_a^2,R)\pi_{\boldsymbol{\Delta}}(\boldsymbol{\Delta}) \\
&\propto \pi_{IBS|\boldsymbol{\Delta}}(IBS|\boldsymbol{\Delta})\pi_{a|\sigma_a^2,R}(a|\sigma_a^2,R) \\
&\propto \prod_{c=1}^{C}\prod_{l=1}^{L}\sum_{i=7}^{9}\mathbb{P}(IBS_{j,c}^l|IBD_{i,c}^l)\Delta_{i,c}\times \\
&\quad \left(\det(\sigma_a^2 R)\right)^{-1/2}\exp\left(-\frac{1}{2\sigma_a^2}a'R^{-1}a\right)
\end{aligned}$$

pour $j = 1,\ldots,9$.

– En faisant le même raisonnement que pour a, la densité de la loi conditionnelle complète *a posteriori* de la moyenne μ est

$$\pi_{\mu|y,a,\sigma_\varepsilon^2}(\mu|y,a,\sigma_\varepsilon^2) = \mathcal{N}\left\{\left(Id+\frac{\sigma_\varepsilon^2}{\sigma_\mu^2}\right)^{-1}(y-a),\sigma_\varepsilon^2\left(Id+\frac{\sigma_\varepsilon^2}{\sigma_\mu^2}\right)^{-1}\right\}$$

– La densité de la loi conditionnelle complète *a posteriori* de la variance génétique additive est

$$\begin{aligned}
\pi_{\sigma_a^2|a,R,m_a,s_a}(\sigma_a^2|a,R,m_a,s_a) &\propto \pi_{a|\sigma_a^2,R,m_a,s_a}(a|\sigma_a^2,R,m_a,s_a)\pi_{\sigma_a^2}(\sigma_a^2) \\
&\propto \left(\det(\sigma_a^2 R)\right)^{-1/2}\exp\left(-\frac{1}{2\sigma_a^2}a'R^{-1}a\right)\times \\
&\quad \frac{s_a^{m_a}}{\Gamma(m_a)}(\sigma_a^2)^{-(m_a+1)}\exp(-s_a/\sigma_a^2) \\
&\propto \left(\sigma_a^2\right)^{-n/2}(\sigma_a^2)^{-(m_a+1)}\exp\left(-\frac{a'R^{-1}a+2s_a}{2\sigma_a^2}\right) \\
&\propto (\sigma_a^2)^{-(\frac{n+2m_a}{2}+1)}\exp\left(-\frac{a'R^{-1}a+2s_a}{2\sigma_a^2}\right)
\end{aligned}$$

où Γ est la fonction gamma, Nous reconnaissons, dans cette dernière expression, une loi inverse-gamma de paramètres

$$m_{a|y} = \frac{n}{2} + m_a$$

et

$$s_{a|y} = \frac{a'R^{-1}a}{2} + s_a.$$

– En procédant de la même manière, on obtient la densité de la loi conditionnelle *a posteriori* complète de σ_e^2 qui est une inverse-gamma de paramètres

$$m_{\varepsilon|y} = \frac{n}{2} + m_\varepsilon$$

et

$$s_{\varepsilon|y} = \frac{(P-\mu-a)'(P-\mu-a)}{2} + s_\varepsilon.$$

2.5 Conclusion

Nous avons, dans ce chapitre, d'abord présenté les modèles classiques pour l'estimation de l'héritabilité en milieu naturel à l'aide des données moléculaires. Le premier modèle présenté, celui de Ritland (1996a), repose sur une procédure de régression linéaire. Ce modèle consiste à écrire la similarité génotypique des couples d'individus en fonction de leur apparentement. Ce modèle est, à première vue, bien adapté à l'estimation de l'héritabilité en milieu naturel vu que dans ce contexte l'apparentement varie sur une échelle continue. Cependant, comme en milieu naturel, l'apparentement génétique n'est

justement pas connu, il est estimé, la variabilité de l'estimation de l'apparentement doit être prise en compte et le modèle de Ritland ne prend pas bien en compte cette variabilité. Mousseau *et al.* (1998) ont développé un modèle de la vraisemblance pour estimer l'héritabilité et les corrélations génétiques. Ce modèle suppose que la structure d'apparentement est connue : les individus sont soit plein-frères soit non apparentés. Il a été appliqué à une population de saumons en captivité composée uniquement de familles de plein-frères. Ce modèle a été généralisé par Thomas *et al.* (2000) pour prendre en compte d'autres structures d'apparentement prédéterminées (non-apparentés, demi-frères, plein-frères par exemple). L'application pratique de ces modèles à des études réalisées en milieu naturel est confrontée au fait qu'en milieu naturel l'apparentement varie, comme nous l'avons déjà indiqué, sur une échelle continue. Nous avons proposé une approche pour modéliser à la fois l'apparentement et l'héritabilité. Il s'agit d'un modèle bayésien hiérarchique pour l'apparentement et l'héritabilité. L'intérêt de ce modèle est d'une part, qu'il nous libère de devoir faire des hypothèses sur la structuration de l'apparentement en un certain nombre de classes prédéterminées, et d'autre part, qu'il permet de prendre en compte l'effet de la variabilité de l'estimation du vecteur des probabilités d'IBD sur l'estimation de la variance génétique additive. Ce modèle nous assure enfin que la matrice d'apparentement des couples d'individus est bien définie-positive.

Chapitre 3

Estimation des paramètres génétiques en milieu naturel

L'objectif dans ce chapitre est de proposer des méthodes d'estimation des paramètres génétiques en milieu naturel. Comme nous avons choisi de nous placer dans un cadre bayésien, nous rappelons tout d'abord les outils nécessaires pour l'inférence statistique bayésienne, notamment les méthodes de Monte Carlo et les méthodes de Monte Carlo par Chaînes de Markov (MCMC). Nous proposons ensuite trois algorithmes pour l'estimation de l'apparentement en milieu naturel. Les 2 premiers algorithmes sont des algorithmes de Metropolis-Hastings et la différence entre ces algorithmes est principalement liée au choix de la loi de proposition. Nous présentons ensuite un algorithme pour estimer à la fois l'apparentement et l'héritabilité lorsque le pedigree n'est pas connu.

3.1 L'inférence statistique bayésienne et les méthodes de Monte Carlo par Chaînes de Markov

Les méthodes statistiques fréquentistes considèrent les paramètres comme des quantités fixes alors que les méthodes statistiques bayésiennes considérent les paramètres comme des variables aléatoires. La différence principale entre l'approche bayésienne et l'approche classique dite fréquentiste est que la première propose une loi de probabilité sur les paramètres (Robert, 1992). Les paramètres ne sont donc plus considérés comme des quantités fixes mais comme des variables aléatoires dont nous avons une connaissance plus ou moins exacte. Cette connaissance est traduite par le choix d'une distribu-

tion *a priori* sur les paramètres. On appelle **modèle statistique bayésien** la donnée d'un modèle statistique paramétré ayant pour fonction de densité $f_{Y|\phi}(Y|\phi)$ et d'une loi *a priori* sur les paramètres notée $\pi_\phi(\phi)$ qui admet pour fonction de densité $f_\phi(\phi)$ (Robert, 1992). La loi *a posteriori* de ϕ est obtenue par utilisation de la version continue de la formule de Bayes (1763) :

$$f_{\phi|Y}(\phi|Y) = \frac{f_{Y|\phi}(Y|\phi)f_\phi(\phi)}{\int f_{Y|\phi}(Y|\phi)f_\phi(\phi)d\phi}. \tag{3.1}$$

La principale différence entre l'approche bayésienne et l'approche dite classique ou fréquentiste basée sur la vraisemblance est que la vraisemblance est, avec l'approche bayésienne, modifiée en une loi *a posteriori* donnée par la formule 3.1 et représente l'actualisation de l'information *a priori*, donnée par la loi *a priori* $\pi_\phi(\phi)$, au vu de l'information contenue dans les observations, $f_{Y|\phi}(Y|\phi)$ (Robert, 1992; Marin et Robert, 2007).

Le choix de la loi *a priori* reste un problème délicat en statistique bayésienne. Lorsque des connaissances *a priori* sur les données ou le modèle sont disponibles, elles pourront ou devront être utilisées pour le choix de la loi *a priori* (Marin et Robert, 2007). Cependant, il faut bien souligner que l'introduction d'une loi π_ϕ sur les paramètres ϕ divisent depuis de nombreuses années les statisticiens (Robert, 1992; Efron, 2005). L'inférence statistique bayésienne est basée sur les distributions *a posteriori* des paramètres du modèle. Ainsi l'inférence bayésienne est réalisée conditionnellement aux observations et l'analyse bayésienne donne un sens probabiliste bien précis à ce conditionnement en attribuant une loi de probabilité aux paramètres (Parent et Bernier, 2007). Le problème est de calculer les caractéristiques *a posteriori* des paramètres ϕ, de certaines fonctions des paramètres $h(\phi)$ ou des espérances, sous la loi *a posteriori*, de ces fonctions de la forme :

$$\int h(\phi)f_{\phi|Y}(\phi|Y)d\phi.$$

Il peut s'agir, par exemple, de la moyenne *a posteriori* qui est donnée par l'espérance de ϕ sous la loi a posteriori

$$\mathbb{E}_{\phi|Y}(\phi|Y) = \int \phi f_{\phi|Y}(\phi|Y)d\phi$$

Le plus souvent, le paramètre ϕ est un vecteur multidimensionnel de dimension K, de la forme $\phi = (\phi_1, \phi_2, \ldots, \phi_K)$ et le calcul du dénominateur dans l'expression de la loi *a posteriori* (Equation 3.1) fait intervenir une intégrale multiple. Ce calcul pose souvent problème. Il faut généralement

prendre en compte l'impossibilité de calculer cette expression quand on réalise la phase d'inférence bayésienne (Parent et Bernier, 2007). Nous distinguons deux classes de méthodes d'inférence bayésienne : les méthodes de calcul analytique et les méthodes numériques. Les méthodes de calcul analytique englobent celles basées sur les distributions *a priori* dites **conjuguées**. Une famille de lois *a priori*, notée Π_ϕ est dite conjuguée si, pour toute loi *a priori* $\pi_\phi \in \Pi_\phi$, la loi *a posteriori* $\pi_{\phi|Y}(\phi|Y)$ appartient également à Π_ϕ (Robert, 1992). Le passage des lois *a priori* aux lois *a posteriori* se réduit alors simplement à un changement de paramètres (Robert, 1992). L'emploi des méthodes analytiques ne peut être envisagé que dans des cas particuliers. Or en pratique, pour réaliser l'inférence bayésienne des modèles à plusieurs paramètres, donc plus complexes, la loi *a priori* est généralement de structure quelconque et donc la commodité que représente le calcul des lois conjuguées naturelles ne peut pas être exploitée (Parent et Bernier, 2007). Des méthodes numériques doivent donc être envisagées pour la réalisation effective de l'inférence bayésienne des modèles multiparamètriques plus complexes (Parent et Bernier, 2007). Parmi les méthodes numériques, nous pouvons citer les méthodes de Monte Carlo et les méthodes de Monte Carlo par Chaînes de Markov (MCMC pour *Markov Chain Monte Carlo*). Ces méthodes sont des méthodes algorithmiques qui sont maintenant largement utilisées pour évaluer les densités *a posteriori* $\pi_{\phi|Y}(\phi|Y)$ des paramètres (Chib et Greenberg, 1995; Parent et Bernier, 2007).

3.1.1 Les méthodes de Monte Carlo

Les méthodes de Monte Carlo ont été développées à l'origine dans le domaine de la physique pour approcher des expressions de la forme

$$\mathbb{E}_Y\left(h(Y)\right) = \int h(Y) f_Y(Y) d\mu(Y) < \infty, \tag{3.2}$$

où f_Y est la densité de la variable aléatoire Y par rapport à la mesure μ et h une fonction mesurable quelconque. La méthode de Monte carlo consiste à réaliser des simulations numériques de variables aléatoires pour obtenir une approximation d'intégrales qui converge avec le nombre de simulations. Ceci est justifié par la loi forte des grands nombres (Marin et Robert, 2007). Nous avons d'après la loi forte des grands nombres,

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} h(Y_i) \xrightarrow{p.s} \mathbb{E}_Y\left(h(Y)\right)$$

En outre, si $\mathbb{E}_Y(h(Y)^2) < \infty$, par l'emploi du théorème central-limite, nous avons un résultat de convergence asymptotique

$$\frac{\sqrt{n}\left(\frac{1}{n}\sum_1^n h(Y_i) - \mathbb{E}_Y(h(Y))\right)}{\sqrt{\mathbb{V}_Y(h(Y))}} \xrightarrow{p.s} \mathcal{N}(0,1)$$

et nous pouvons construire un intervalle de confiance asymptotique pour $\mathbb{E}_Y(h(Y))$. Néanmoins, il n'est pas toujours possible de simuler suivant la loi de Y, π_Y. De plus, il peut s'avérer, comme c'est le cas pour la simulation d'événements rares, que la simulation suivant π_Y n'est pas toujours optimale (Marin et Robert, 2007). Lorsque la simulation selon la loi π_Y n'est pas possible et en notant que l'expression (3.2) peut aussi s'écrire d'une autre manière comme

$$\int \frac{h(Y)f_Y(Y)}{g(Y)} g(Y) d\mu(Y),$$

où g est la densité d'une autre loi de probabilité dont le support contient celui de la loi associée à la densité f_Y. Ainsi, un échantillon simulé selon la densité g permet aussi d'approcher cette expression lorsque la fonction $h(Y)f_Y(Y)/g(Y)$ est employée (Marin et Robert, 2007). Cette autre méthode de Monte-Carlo est appelée méthode d'échantillonnage préférentiel ou pondéré [1] : elle consiste à simuler une suite $Y_1, \ldots, Y_n$ suivant la loi de densité g et d'approcher $\mathbb{E}_Y\left(h(Y)\right)$ par

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} h(Y_i)\frac{f(Y_i)}{g(Y_i)}. \tag{3.3}$$

La loi g est appelée la loi d'importance et le rapport $f_Y(Y_i)/g(Y_i)$ est le poids d'importance associé à la variable aléatoire Y_i. D'après la loi forte des grands nombres

$$\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} h(Y_i)\frac{f(Y_i)}{g(Y_i)} \xrightarrow{p.s} \int \left(h(Y)\frac{f_Y(Y)}{g(Y)}\right) g(Y) d\mu(Y) = \mathbb{E}_Y\left(h(Y)\right).$$

3.1.2 Les méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov

Les méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCMC) permettent d'obtenir un échantillon $Y_1, \ldots, Y_n$ de loi π_Y sans simuler directement suivant π_Y. Le principe général des méthodes MCMC repose sur l'utilisation d'une chaîne de Markov $(\mathbf{Y^t})_{t\in\mathbb{N}}$ ergodique de loi stationnaire π_Y ;

[1] Cette méthode est appelée *importance sampling* en anglais

ainsi, si Y^t a comme distribution marginale π_Y, Y^{t+1} est aussi marginalement distribué selon π_Y (Marin et Robert, 2007). On appelle *algorithme MCMC* toute méthode produisant une chaîne de Markov ergodique de loi stationnaire la distribution d'intérêt (Robert, 1996). Le théorème ergodique garantit la convergence presque sûre de

$$\frac{1}{T}\sum_{t=1}^{T} h(Y^t)$$

vers $\mathbb{E}_Y[h(Y)] = \int h(Y)d\pi_Y(Y)$ lorsque T tend vers l'infini pour toute fonction h réelle dont l'espérance en valeur absolue est finie et ceci quelque soit la distribution initiale (Marin et Robert, 2007).

En inférence bayésienne, la méthode MCMC la plus couramment utilisée pour simuler selon la loi *a posteriori* $\pi_{\phi|Y}(\phi|Y)$ est celle dite de Metropolis-Hastings (Parent et Bernier, 2007). celle approche, décrite par l'Algorithme 1, repose sur l'utilisation d'une loi dite loi instrumentale ou loi de proposition de densité conditionnelle $q_{\phi|\phi^{t-1}}(\phi|\phi^{t-1})$ et sur le calcul du ratio de Métropolis-Hasting suivant :

$$\begin{aligned}\rho &= \frac{f_{\phi|Y}(\phi|Y)}{f_{\phi^{t-1}|Y}(\phi^{t-1}|Y)}\frac{q_{\phi^{t-1}|\phi}(\phi^{t-1}|\phi)}{q_{\phi|\phi^{t-1}}(\phi|\phi^{t-1})} \\ &= \frac{f_{Y|\phi}(Y|\phi)f_{\phi}(\phi)}{f_{Y|\phi^{t-1}}(Y|\phi^{t-1})f_{\phi^{t-1}}(\phi^{t-1})}\frac{q_{\phi^{t-1}|\phi}(\phi^{t-1}|\phi)}{q_{\phi|\phi^{t-1}}(\phi|\phi^{t-1})}\end{aligned}$$

L'intérêt majeur de l'algorithme de Metropolis-Hastings est qu'il n'est pas nécessaire de calculer les constantes de normalisation. Il suffit donc pour mettre en œuvre cet algorithme de connaître la loi cible à la constante de normalisation près. Cet algorithme a été d'abord développé par Metropolis *et al.* (1953) et généralisé plus tard par Hastings (1970). Cependant, bien que, la convergence de l'algorithme de Metropolis-Hastings soit théoriquement garantie pour un large choix de lois de proposition (Roberts et Smith, 1994), le choix de la loi de proposition influence fortement la vitesse de convergence de l'algorithme (Parent et Bernier, 2007). Un mauvais choix de la loi de proposition peut entraîner soit un fort taux de rejet des valeurs proposées et donc la chaîne de Markov bouge difficilement soit une mauvaise exploration du support de la loi cible $\pi_{\phi|Y}$ car la chaîne reste dans un voisinage de la valeur initiale ϕ_0 (Marin et Robert, 2007). Un autre algorithme MCMC est celui de l'échantillonnage de Gibbs qui a été initialement développé par Geman et Geman (1984). Considérons un vecteur $\phi = (\phi_1, \ldots, \phi_K)$ de dimension K de loi $\pi_{\phi|Y}(\phi|Y)$. Supposons qu'il est possible de simuler selon toutes les lois conditionnelles $\pi_{\phi_k|\phi_{(-k)},Y}(\phi_k|\phi_{(-k)}, Y)$, $k = 1, \ldots, K$ et où $\phi_{(-k)}$ désigne

Algorithme 1 Algorithme de Metropolis-Hastings

Initialisation : choisir ϕ^0
for t from 1 to T **do**
  générer $\phi \sim q_{\phi|\phi^{t_1}}(\phi|\phi_{t-1})$ et $u \sim U_{[0,1]}$
  calculer $\rho = \frac{f_{\phi|Y}(\phi|Y)}{f_{\phi^{t-1}|Y}(\phi^{t-1}|Y)} \frac{q_{\phi^{t-1}|\phi}(\phi^{t-1}|\phi)}{q_{\phi|\phi^{t-1}}(\phi|\phi^{t-1})}$
  décider
  if $u \leq \rho$ **then**
    $\phi^t = \phi$
  else
    $\phi^t = \phi^{t-1}$
  end if
end for

le vecteur ϕ privé de la composante k. L'algorithme d'échantillonnage de Gibbs est donné par l'Algorithme 2. Chaque étape de l'algorithme de Gibbs est en fait scindée en K sous-étapes successives correspondant chacune à la simulation suivant la distribution conditionnelle de l'une des composantes du vecteur ϕ sachant toutes les autres composantes. La distribution jointe est stationnaire à chacune des K sous-étapes de l'itération $t = 1, \ldots, T$ et si la chaîne est irréductible, elle converge vers $\pi_{\phi|Y}$ pour toute valeur initiale (Marin et Robert, 2007). L'algorithme d'échantillonnage de Gibbs est un cas

Algorithme 2 Algorithme d'échantillonnage de Gibbs

for t from 1 to T **do**
  générer $\phi_1^t \sim \pi_{\phi_1^t|\phi_2^{t-1},\ldots,\phi_K^{t-1},Y}(\phi_1^t|\phi_2^{t-1}, \ldots, \phi_K^{t-1}, Y)$
  générer $\phi_2^t \sim \pi_{\phi_2^t|\phi_1^t,\phi_3^{t-1}\ldots,\phi_K^{t-1},Y}(\phi_1^t, \phi_3^{t-1} \ldots, \phi_K^{t-1}, Y)$
  $\vdots$
  générer $\phi_K^t \sim \pi_{\phi_K^t|\phi_1^t,\phi_3^t\ldots,\phi_{K-1}^t,Y}(\phi_1^t, \phi_3^t \ldots, \phi_{K-1}^t, Y)$
end for

particulier de l'algorithme de Metropolis-Hastings

Alors que la mise en oeuvre de l'algorithme de Metropolis-Hastings exige de connaître la loi a posteriori à une constante multiplicative près, celle de l'algorithme d'échantillonnage de Gibbs exige la connaissance des distributions conditionnelles complètes. Ainsi, l'algorithme de Metropolis-Hastings comparé à celui de l'échantillonnage de Gibbs est générique en ce sens qu'il présente de plus larges possibilités d'utilisation.

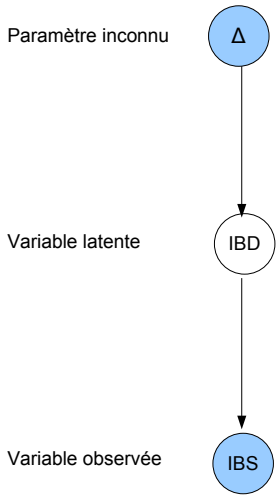


FIG. 3.1 – Graphe acyclique orienté du modèle bayésien hiérarchique

3.2 Algorithmes d'estimation des paramètres

3.2.1 Version bayésienne du modèle de Milligan

La version bayésienne du modèle de Milligan a été présentée dans la définition 4 et la figure 3.1 présente le graphe orienté acyclique du modèle. Dans la version bayésienne du modèle, les paramètres d'intérêt sont, les probabilités d'IBD, Δ et le vecteur latent des modes d'IBD, IBD. D'un point de vue bayésien, l'objectif est de pouvoir simuler selon la loi *a posteriori*

$$\pi_{\Delta,IBD|IBS}(\Delta, IBD|IBS)$$

Cela est possible en utilisant un algorithme de Gibbs. En effet, la loi *a posteriori* du vecteur des probabilités d'identité par états est

$$\pi_{\Delta|IBD,IBS}(\Delta|IBD, IBS) \quad \propto \quad \pi_{IBS|IBD}(IBS|IBD)\pi_{IBD|\Delta}(IBD|\Delta)\pi_{\Delta}(\Delta)$$

Comme, la loi du mode d'IBS conditionnellement au mode d'IBD est indépendante de Δ,

$$\pi_{\Delta|IBD,IBS}(\Delta|IBD, IBS) \quad \propto \quad \pi_{IBD|\Delta}(IBD|\Delta)\pi_{\Delta}(\Delta)$$

La loi du mode d'identité par états, IBD est

$$\pi_{IBD|\Delta}(IBD|\Delta) = \prod_{l=1}^{L} \pi_{IBD^l|\Delta}(IBD^l|\Delta)$$

où $\pi_{IBD^l|\Delta}(IBD^l|\Delta)$ est une loi multinomiale de paramètres $\Delta_1, \ldots, \Delta_9$. De plus, nous avons supposé que la loi *a priori* de Δ était une loi de Dirichlet. Comme la loi de Dirichlet est la conjuguée naturelle de la loi multinomiale (Robert, 1992), la loi *a posteriori* $\pi_{\Delta|IBD}(\Delta|IBD)$ est donc une loi de Dirichlet

$$\mathcal{D}(\#IBD_1 + \alpha, \#IBD_2 + \alpha, \ldots, \#IBD_9 + \alpha).$$

où $\#IBD_i = \sum_{l=1}^{L} \mathbb{1}_{IBD^l = IBD_i^l}$ désigne le nombre total de locus sur l'ensemble des différents loci de type $IBD_i, i = 1, \ldots, 9$.

La loi *a posteriori* de IBD sachant IBS et Δ est une loi discrète qui est entièrement définie par les probabilités *a posteriori*. Pour un locus l,

$$\begin{aligned} p_i^l &= \mathbb{P}\left(IBD_i^l|\Delta, IBS_j^l\right) \\ &= \frac{\mathbb{P}(IBS_j^l|IBD_i^l)\Delta_i}{\sum_{i=1}^{9}\mathbb{P}(IBS_j^l|IBD_i^l)\Delta_i}, j \in \{1, \ldots, 9\} \end{aligned}$$

pour $i = 1, \ldots, 9$ et donc

$$\pi_{IBD^l|\Delta,IBS^l}(IBD^l|\Delta, IBS^l) = \mathcal{M}(1, p_1^l, p_2^l, \ldots, p_9^l).$$

Ainsi, la loi *a posteriori* $\pi_{\Delta,IBD|IBS}(\Delta, IBD|IBS)$ peut être simulée avec l'algorithme d'échantillonnage de Gibbs (Algorithme 3)

Algorithme 3 Algorithme de Gibbs pour l'apparentement

générer $\Delta^0 \sim \mathcal{D}(1, 1, 1)$
à l'étape t, générer
$IBD^{l,t+1} \sim \mathcal{M}(1, \Delta_1^{l,t}, \Delta_2^{l,t}, \ldots, \Delta_9^{l,t}), l = 1, \ldots, L$
$\Delta^{t+1} \sim \mathcal{D}(\#IBD_1^{t+1} + \alpha, \#IBD_2^{t+1} + \alpha, \ldots, \#IBD_9^{t+1} + \alpha)$

3.3 Estimation de l'apparentement en milieu naturel : prise en compte de l'information spatiale

Le modèle de l'apparentement prenant compte de l'information spatiale a été décrit dans la définition 5. Les paramètres de ce modèle, sont les modes

d'IBD, **IBD**, pour tous les locus L et tous les couples C, $\mathbf{Z}$ le vecteur gaussien latent associé, le seuil α (variable ordinale à trois modalités, il n'y a qu'un seuil), l'effet couple η ainsi que les paramètre de régression lié à la distance, ν, μ et σ^2_η. D'un point de vue bayésien, l'objectif est de pouvoir simuler selon la loi *a posteriori*

$$\pi_{\mathbf{IBD},\mathbf{Z},\alpha,\eta,\mu,\nu,\sigma^2_\eta|\mathbf{IBS}}(\mathbf{IBD},\mathbf{Z},\alpha,\eta,\mu,\nu,\sigma^2_\eta|\mathbf{IBS})$$

Nous donnons maintenant les lois conditionnelles complètes *a posteriori* des paramètres à estimer. Comme toutes les conditionnelles ne sont pas accessibles, nous utiliserons les algorithmes de Gibbs et de Métropolis-Hasting (Metropolis-HAsting within Gibbs). Nous nous plaçons désormais dans le cas d'une population non-consanguine.

Loi *a posteriori* du mode d'IBD La loi conditionnelle *a posteriori* du mode d'IBD du couple c au locus l est une loi discrète définie par les probabilités

$$\begin{aligned} p^l_{i,c} &= \mathbb{P}\left(IBD^l_{i,c}|\Delta, IBS^l_{j,c}\right) \\ &= \frac{\mathbb{P}(IBS^l_{j,c}|IBD^l_{i,c})\mathbb{P}(Z^l_c \in]\alpha_{k-1},\alpha_k]|\eta_c)}{\sum_{i=7}^{9}\mathbb{P}(IBS^l_j|IBD^l_i)\mathbb{P}(Z^l_c \in]\alpha_{k-1},\alpha_k]|\eta_c)} \end{aligned}$$

pour $i = 7, 8, 9$ et

$$\mathbb{P}(Z^l_c \in]\alpha_{k-1},\alpha_k]|\eta_c) = \int_{\alpha_{k-1}}^{\alpha_k} \phi(Z,\eta_c,1)$$

où $\phi(Z,\eta,1)$ est la densité d'une loi gaussienne d'espérance η et de variance 1.

Loi *a posteriori* de la variable latente En reprenant les travaux de Chib et Greenberg (1998), la loi *a posteriori* de la variable latente Z, sachant le mode d'IBD, les seuils associés et le paramètre η, est une loi gaussienne $\mathcal{N}(\eta,1)$ tronquée sur l'intervalle $]\alpha_{k-1},\alpha_k]$.

Loi *a posteriori* des seuils En reprenant les travaux de Chib et Greenberg (1998), nous proposons de simuler le seuil α selon la loi uniforme

$$\alpha \sim \mathcal{U}[max(Z, IBD = 8), min(Z, IBD = 7)]$$

Loi *a posteriori* du paramètre η En reprenant les calcul présenté dans le chapitre 2, la loi conditionnelle complète *a posteriori* du paramètre η est

$$\eta|Z,\mu,\nu,\sigma_\eta^2 \sim \mathcal{N}\left(\frac{\mu+\nu d_c+\sigma_\eta^2 Z}{1+\sigma_\eta^2}, \frac{\sigma_\eta^2}{1+\sigma_\eta^2}\right)$$

Loi *a posteriori* du paramètre μ La densité de la loi conditionnelle complète *a posteriori* du paramètre μ est

$$\mu|\eta,d,\nu,\sigma_\eta^2 \sim \mathcal{N}\left(\frac{\sigma_{\mu_0}^2(\eta-\nu d)}{\sigma_{\mu_0}^2+\sigma_\eta^2}, \frac{\sigma_{\mu_0}^2\sigma_\eta^2}{\sigma_{\mu_0}^2+\sigma_\eta^2}\right)$$

Loi *a posteriori* du paramètre ν La loi conditionnelle complète *a posteriori* du paramètre ν est

$$\nu|\eta,d,\mu,\sigma_\eta^2 \sim \mathcal{N}\left(\frac{\sigma_{\nu_0}^2 d(\eta-\mu)}{\sigma_{\nu_0}^2+\sigma_\eta^2}, \frac{\sigma_{\nu_0}^2\sigma_\eta^2}{\sigma_{\nu_0}^2 d^2+\sigma_\eta^2}\right)$$

Loi *a posteriori* du paramètre σ_η^2 Nous choisissons come loi *a priori* du paramètre σ_η^2 une inverse-gamma $\mathcal{IG}(m,s)$, et la loi conditionnelle complète *a posteriori* de la variance est donc une inverse-gamma

$$\mathcal{IG}\left(m+\frac{n}{2}, \frac{(\eta-\mu-\nu d)'(\eta-\mu-\nu d)}{2}+s\right)$$

Les lois conditionnelles *a posteriori* du mode d'IBD d'un couple de génotypes et des paramètres $\eta,\mu,\nu,$ et σ_η^2 sont connues mais la loi conditionnelle *a posteriori* des seuils n'a pas une expression analytique connue. Nous proposons un algorithme comportant une étape de Métropolis-Hastings pour la mise à jour de la loi des seuils et une étape d'échantillonnage de Gibbs pour les autres paramètres dont les lois *a posteriori* sont connues.

3.4 Estimation de l'apparentement et de l'héritabilité en milieu naturel

Nous proposons maintenant un algorithme d'inférence pour estimer à la fois l'apparentement et l'héritabilité des caractères lorsque le pedigree n'est pas connu. Les lois conditionnelles complètes *a posteriori* des paramètres associés au modèle statistique pour l'apparentement et l'héritabilité ont été

déjà données précédemment (voir section 2.4). Les lois conditionnelles complètes *a posteriori* des effets génétiques additifs a, de la moyenne μ, de la variance génétique additive σ_a^2 et de la variance résiduelle σ_e^2 sont des lois connues conditionnellement à la connaissance de l'apparentement entre tous les couples. Or en milieu naturel, $\mathbf{\Delta}$ n'est pas connu. Nous avons montré dans les chapitres précédents comment à partir de l'information moléculaire, il était possible d'estimer l'apparentement. L'idée maintenant est de combiner dans un même algorithme l'estimation de la variance génétique et de l'apparentement. La difficulté réside dans le fait que désormais conditionnellement à l'effet additif et au mode d'identité par état (ou par descendance) n'est plus connue. En effets, la densité conditionnelle est

$$f_{\mathbf{\Delta}|a,\mathbf{IBS},\sigma_a^2}(\mathbf{\Delta}|a,\mathbf{IBS},\sigma_a^2) \propto f_{a|R,\sigma_a^2}(a|R,\sigma_a^2) f_{\mathbf{IBS}|\mathbf{\Delta}}(\mathbf{IBS}|\mathbf{\Delta})$$

où $f_{a|R,\sigma_a^2}$ est la densité d'une loi gaussienne d'espérance nulle et de matrice de variance covariance $\sigma_a^2 R$ et $f_{\mathbf{IBS}|\mathbf{\Delta}}(\mathbf{IBS}|\mathbf{\Delta})$ est le produit de densité de lois multinomiales, donnée dans la definition 4. Comme cette loi n'a pas de forme classique connue, nous proposons d'employer un algorithme de Metropolis-Hastings. Nous proposons une nouvelle valeur d'apparentement pour le couple c, $\Delta_c^\star$, de la manière suivante : soient $m = \min(\Delta_{7,c}, \Delta_{8,c}, \Delta_{9,c})$, $\delta \sim \mathcal{U}_{[0,m]}$ et soient k_1 et k_2 deux numéros d'indices choisis par tirage sans remise dans l'ensemble $\{7,8,9\}$, :

$$\Delta_c^\star = \left(\Delta_{7,c} + \delta^{\mathbb{1}_{\{k_1=7\}}} - \delta^{\mathbb{1}_{\{k_2=7\}}}, \Delta_{8,c} + \delta^{\mathbb{1}_{\{k_1=8\}}} - \delta^{\mathbb{1}_{\{k_2=8\}}}, \Delta_{9,c} + \delta^{\mathbb{1}_{\{k_1=9\}}} - \delta^{\mathbb{1}_{\{k_2=9\}}}\right).$$

Le ratio de Metropolis-Hastings est donné par

$$\begin{aligned}
\rho(\Delta_c, \Delta_c^\star) &\propto \frac{f_{\mathbf{\Delta}^\star|a,\mathbf{IBS},\sigma_a^2}(\mathbf{\Delta}^\star|a,\mathbf{IBS},\sigma_a^2)}{f_{\mathbf{\Delta}|a,\mathbf{IBS},\sigma_a^2}(\mathbf{\Delta}|a,\mathbf{IBS},\sigma_a^2)} \frac{q_{\mathbf{\Delta}|\mathbf{\Delta}^\star}(\mathbf{\Delta}|\mathbf{\Delta}^\star)}{q_{\mathbf{\Delta}|\mathbf{\Delta}}(\mathbf{\Delta}^\star|\mathbf{\Delta})} \\
&\propto \frac{f_{a|R^\star,\sigma_a^2}(a|R^\star,\sigma_a^2)}{f_{a|R,\sigma_a^2}(a|R,\sigma_a^2)} \frac{f_{\mathbf{IBS}|\mathbf{\Delta}^\star}(\mathbf{IBS}|\mathbf{\Delta}^\star)}{f_{\mathbf{IBS}|\mathbf{\Delta}}(\mathbf{IBS}|\mathbf{\Delta})} \frac{\min(\Delta^\star)}{\min(\Delta)}.
\end{aligned}$$

où $\frac{\min(\Delta^*)}{\min(\Delta)}$ provient de la loi de proposition. Ainsi, en estimant simultanément, la variance génétique et l'apparentement, on constate que l'information phénotype contenu dans la valeur génétique intervient dans l'estimation de l'apparentement. De plus, il est possible de mettre des contraintes de sorte que seul des valeur d'apparentement valides, au sens où la matrice R soit définie positive. Maintenant que l'apparentement est connu, on poursuit classiquement par des étapes de Gibbs la mise à jour, des autres paramètres (cf chapitre 2).

3.5 Conclusion

L'inférence statistique bayésienne est basée sur la distribution *a posteriori* des paramètres du modèle statistique considéré qui permet de calculer les caractéristiques *a posteriori* de ces paramètres. Nous avons d'abord décrit les outils nécessaires à l'inférence statistique bayésienne que sont les méthodes de Monte Carlo et plus particulièrement les méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov. Une des caractéristiques essentielles d'un algorithme MCMC est qu'il ne demande pas de connaître la constante de normalisation de la loi cible, ce qui est le cas des lois *a posteriori* pour l'approche bayésienne (Parent et Bernier, 2007). Une méthode MCMC générique est celle de Metropolis-Hastings. La convergence de l'algorithme de Metropolis-Hastings est théoriquement garantie pour un large éventail de lois de proposition. L'emploi de l'algorithme de Metropolis-Hastings permet de traiter différents problèmes parmi les plus complexes (Parent et Bernier, 2007). Cependant, la rapidité d'atteinte de l'état limite stationnaire de la chaîne de Markov ainsi produite doit être considérée avec attention car elle dépend du choix de la loi de proposition. Un second groupe de méthodes MCMC est celui de l'algorithme d'échantillonnage de Gibbs. L'algorithme d'échantillonnage de Gibbs permet de simplifier le problème de l'inférence statistique bayésienne en remplaçant la simulation d'une loi jointe d'un vecteur aléatoire à n composantes par une suite de n tirages aléatoires à une dimension (Parent et Bernier, 2007). La mise en oeuvre, en pratique, de l'algorithme de Gibbs exige cependant de pouvoir écrire les lois conditionnelles complètes *a posteriori* des paramètres. Nous avons proposé un algorithme de Gibbs pour l'estimation de l'apparentement sans prise en compte de l'information spatiale. Lorsqu'on considère le mode d'IBD comme une variable latente et qu'on choisit une loi *a priori* de Dirichlet pour le vecteur des probabilités d'IBD, nous avons montré que la loi conditionnelle complète *a posteriori* du vecteur des probabilités d'IBD est aussi une loi de Dirichlet et que la loi conditionnelle complète *a posteriori* du mode d'IBD est une loi multinomiale. Comme nous pouvons simuler selon ces deux lois conditionnelles complètes *a posteriori*, nous pouvons utiliser un algorithme de Gibbs pour l'estimation de l'apparentement et ceci correspond au troisième algorithme proposé. Enfin deux algorithmes de Métropolis-Hastings within Gibbs pour estimer d'une part l'apparentement en tenant compte de l'information spatiale et d'autre part l'héritabilité a été décrit.

Chapitre 4

Applications

4.1 Application à des données sur le karité

4.1.1 Introduction

Les données utilisées pour cette application ont été obtenues dans le cadre du projet INNOVKAR [1] dont l'objectif principal est l'amélioration de la production du karité *(Vitellaria paradoxa)* par une gestion durable et efficace des systèmes agroforestiers. Il s'agit d'un projet INCO [2] financé par l'Union Européenne et dont la coordination est assurée par le responsable de l'Unité de Recherche "Diversité génétique et amélioration des espèces forestières" du CIRAD.

Le karité est une espèce de la famille des *Sapotacea* qui est très répandue dans les parcs agroforestiers en zone sub-saharienne (Kelly, 2004). La notion de parc est caractérisée par une présence régulière, systématique et ordonnée d'arbres à l'intérieur des champs et est le résultat d'un long processus d'évolution durant lequel s'établit une association entre d'une part, les éléments naturels c'est-à-dire les arbres et arbustes conservés, entretenus et améliorés en raison de leur utilité, et d'autre part, les productions végétales annuelles à l'intérieur d'un espace régulièrement exploité (Bagnoud *et al.*, 1995; Sautter, 1968). Un parc comprend un certain nombre de champs sur lesquels sont cultivées différentes espèces (céréale, coton, sorgho, arachide) et qui sont régulièrement laissés en jachère afin de restaurer la fertilité des

[1] INNOVKAR : Innovative tools and techniques for sustainable use of the shea tree in sudano-sahelian zone

[2] INCO : Specific international scientific cooperation activities

FIG. 4.1 – Aire de répartition de l'arbre à karité en Afrique

sols. La durée de la période de jachère varie d'un agriculteur à l'autre et peut s'étaler sur une période de 3 ou 4 ans à 25 ou même 30 ans (Kelly *et al.*, 2004b). Les parcs agroforestiers sont dominés, le plus souvent, par une à trois espèces d'arbres comme c'est le cas pour les parcs agroforestiers à karité au Mali (Sanou *et al.*, 2005). Le karité occupe, par exemple, $4,7$ millions d'hectare au Mali et ceci s'explique par l'importance de son rôle pour la sécurité alimentaire et la génération de revenus (Cardi *et al.*, 2005). En effet, dans cette zone, les producteurs conservent et maintiennent dans leurs champs les arbres à karité surtout en raison de l'importance économique qu'ils représentent. Le fruit du karité est aussi bien consommé par les populations humaines que par les animaux et le beurre extrait de son noyau est utilisé pour la consommation locale comme huile de cuisson et pommade et consti-

tue une importante source de devises étrangères pour certains pays comme le Mali ou le Burkina Faso (Kelly *et al.*, 2004a). Les produits du karité sont en plus utilisés pour la médecine traditionnelle. L'aire de répartition géographique du karité en Afrique s'étend de l'est du Sénégal à la région des hauts plateaux de l'Ouganda formant ainsi une ceinture ininterrompue d'environ 6000 km de long et 500 km de large (Figure 4.1) (Cardi *et al.*, 2005). La densité des populations de karité varie fortement selon le mode d'occupation des sols, les localités et les conditions écologiques. Le karité a, le plus souvent, un système de reproduction sexuée et est principalement pollinisé par les insectes (Cardi *et al.*, 2005). La période de floraison et de fructification s'étend de décembre à mai avec quelques faibles variations en fonction de la zone géographique considérée (Sanou *et al.*, 2005; Cardi *et al.*, 2005; Okullo *et al.*, 2004).

Le site de l'étude est le village de MPeresso situé dans la zone dite Mali Sud qui couvre toute la région de Sikasso et une partie des régions de Koulikoro et de Ségou ; le village MPeresso ($12°16'N, 5°19'W$) se trouve dans la région naturelle du plateau de Koutiala et couvre une superficie de 117 km^2 (Kelly, 2004). Le climat est de type sud-soudanien et la pluviométrie moyenne de 1991 à 2002 était de près de 900 mm avec un minimum de 586 mm et un maximum de 1249 mm (Bouvet *et al.*, 2008). Trois parcelles ont été initialement retenues sur ce site selon les deux critères suivants : le mode d'occupation du sol (champ cultivé, jachère et forêt naturelle) et la densité d'arbres adultes (arbres ayant une circonférence à $1,30$ m du sol supérieure à 20 cm) (Kelly *et al.*, 2004a). Dans le cadre de l'application de ce travail, nous nous sommes intéressés uniquement aux données collectées sur la parcelle qui était en jachère. C'est une parcelle de $2,10$ ha contenant 222 arbres à karité avec une densité de 68.1 arbres à l'hectare (Kelly *et al.*, 2004b).

Différentes mesures ont été réalisées : le diamètre du tronc à $1m30$, l'information moléculaire et les coordonnées géographiques. Malheureusement, ces informations ne sont pas disponibles pour l'ensemble des 222 arbres présents sur le cite de MPeresso. Le diamètre n'est disponible que pour les individus dont la hauteur est supérieure à $1m30$, cela représente 161 arbres. Le phénotype des autres individus, les 61 juvéniles restants, est égal à 0. L'information moléculaire, pour 12 microsatellittes, n'est disponible que pour 193 individus, les 29 restants présentent à un ou plusieurs locus des données manquantes. Ils ne seront donc pas utilisés pour les analyses génétiques. Enfin, les coordonnées géographiques sont disponibles pour 131 arbres parmi les 222. Les coordonnées géographiques sont, pour des raisons pratiques sur le terrain, exprimées en coordonnées azimut z (ou coordonnées angulaires). Par la suite nous travaillerons avec les coordonnées cartésiennes obtenues directement des

coordonnées azimut en utilisant la transformation suivante

$$\begin{aligned} x_{1,i} &= x_{1,i-1} + d_i \cos(z_i) \\ x_{2,i} &= x_{2,i-1} + d_i \sin(z_i) \end{aligned}$$

où $x_{1,0} = 0$ et $x_{2,0} = 0$ sont les coordonnées d'un arbre référant, $x_{1,i}, x_{2,i}$ les coordonnées de l'arbre i.

Finalement, pour l'analyse génétique/spatiale seul 58 individus sont géoréférencés et ne présentent aucune donnée génétique manquante. Ce dernier jeu de donnée sera utilisé pour l'application du modèle développé dans les chapitres précédents

4.1.2 Analyse statistique des données

Nous avons étudié la diversité génétique du karité avec les logiciels POPGENE (Yeh et Boyle, 1997) et FSTAT (Goudet, 2001). Les paramètres standards mesurant la diversité génétique ont été calculés. Ces paramètres sont le nombre d'allèles observés par locus, l'hétérozygotie observée et l'estimation sans biais de l'hétérozygotie attendue sous l'hypothèse de Hardy-Weinberg (Nei, 1987). La similarité génotypique des individus et l'association entre les locus ont été étudiées en effectuant une analyse en composantes principales. En effet, l'analyse en composantes principales (ACP) est une méthode statistique multidimensionnelle qui permet de synthétiser un ensemble de données. Avec un tableau de données constitué de n individus et p variables, l'ensemble des données forme un nuage de n points dans un espace de dimension p et le principe de l'ACP est d'obtenir une représentation approchée du nuage des individus dans un sous-espace de dimension faible $k \leq n$ (Saporta, 1990) ; ceci s'effectue par projection sur des axes bien choisis en maximisant l'inertie du nuage projeté. L"utilisation de l'ACP nous a permis d'étudier l'association entre les génotypes aux différents locus et l'existence éventuelle de groupes d'individus ayant des génotypes similaires. L'ACP a été réalisée avec le package ade4 du langage de programmation R (Chessel *et al.*, 2004; R Development Core Team, 2008). L'étude de la structuration spatiale est faite, d'une part, selon le phénotype et, d'autre part, selon le génotype. La structure spatiale au niveau phénotypique est caractérisée en donnant la distribution spatiale des arbres en fonction de leur classe de diamètre. La structuration spatiale au niveau génotypique est d'abord évaluée par les F_{IS}. Le paramètre F_{IS}, appelé indice de fixation, mesure la consanguinité intra-population définie par Cockerham (1969) et son expression est :

$$F_{IS} = \frac{H_a - H_o}{H_a},$$

avec H_a le taux d'hétérozygotes attendu sous l'hypothèse d'équilibre de Hardy-Weinberg et H_o le taux d'hétérozygotes observé. Cet indice permet donc d'évaluer le déficit d'hétérozygotes dû à l'écart à la panmixie. Le F_{IS} est calculé selon la méthode de Weir et Cockerham (1984) et la valeur critique associée est obtenue par permutations aléatoires des allèles des individus à l'intérieur des échantillons. Le niveau de signification est évalué selon la méthode de correction séquentielle de Bonferroni pour les tests multiples (Rice, 1989). Un F_{IS} significatif est interprété comme un indicateur de la consanguinité dans une population et/ou d'une sous-structuration de la population. La structure génétique spatiale dans un second temps est évaluée à la fois par le test de Mantel, par le corrélogramme de Moran et par l'étude de la relation entre l'apparentement estimé et la distance spatiale. Nous avons, à cet effet, défini 15 classes de distance avec un pas de 10 m par classe. Le coefficient d'apparentement moyen entre les individus de chacune des classes est alors calculé selon trois méthodes différentes (méthode de Lynch et Ritland (1999), méthode de Wang (2002) et méthode de Milligan (2003)). Nous avons étudié la relation entre le coefficient d'apparentement moyen estimé selon ces deux méthodes des moments et le logarithme de la distance entre les individus. Le test de signification de l'estimateur du coefficient d'apparentement moyen par classe de distance est réalisé par permutations aléatoires (1000 permutations) des positions géographiques des génotypes des individus en utilisant le programme SPAGEDI (Hardy et Vekemans, 2002) ; ceci concerne uniquement les estimations données par les deux méthodes basées sur le calcul des moments (Lynch et Ritland (1999), méthode de Wang (2002)). L'estimation de l'apparentement par maximum de vraisemblance (modèle de Milligan (2003)) a été réalisée avec le programme ML-Relate (Kalinowski *et al.*, 2006). L'utilisation du programme SGS (Degen *et al.*, 2001) nous a permis de calculer, pour chaque classe de distance, l'indice d'agrégation (ρ) qui est basé sur celui de Clark et Evans (1954) afin de déterminer la structure spatiale du karité dans la parcelle en jachère (Ripley, 1981; Degen, 2000). Une valeur de $\rho < 1$ indique que la distribution est agrégée, $\rho = 1$ pour une distribution aléatoire et lorsque $\rho > 1$ la distribution est dite régulière (Hardesty *et al.*, 2005). Le nombre de classes de distance est ajusté pour garantir qu'il y ait un minimum de 30 paires d'individus dans chacune des classes. Ce choix est justifié en raison de la robustesse des tests de permutation (Hardesty *et al.*, 2005). L'indice d'autocorrélation de Moran est calculé pour chaque classe de distance ; cet indice est l'une des statistiques de test d'autocorrélation spatiale la plus utilisée (Hardy et Vekemans, 1999). Il est défini pour chaque classe

de distance d par

$$I(d) = \frac{n \sum_i^n \sum_j^n \omega_{ij}(d)(f_i - \bar{f})(f_j - \bar{f})}{\left(\sum_i^n \sum_j^n \omega_{ij}(d)\right)\left(\sum_i^n (f_i - \bar{f})^2\right)}$$

où n est le nombre d' arbres, f_i et f_j sont respectivement les valeurs observées aux sites i et j, $\bar{f}$ est la moyenne des f_i et $\omega_{ij}(d)$ sont les poids associés qui valent 1 si le site i et le site j sont séparés d'une distance comprise dans d et 0 sinon (Hardy et Vekemans, 1999). Pour décrire la structure génétique, la variable f considérée représente la fréquence d'un allèle A donné et cette fréquence peut être définie à différents niveaux : une sous-population, un individu, ou un allèle. Dans la plupart des applications, l'indice I de Moran est utilisé pour décrire la structure génétique d'une population continue et les fréquences alléliques sont définies au niveau individuel. Pour un individu diploïde, les fréquences alléliques sont 0 , 0.5 et 1 pour, respectivement, les génotypes aa, aA, et AA, où a représente tout autre allèle différent de l'allèle A (Hardy et Vekemans, 1999). L'indice de Moran ainsi calculé correspond à l'estimation moyenne par classe de distance du coefficient d'apparentement de Wright (Cockerham, 1969; Hardy et Vekemans, 1999) qui est la corrélation entre les fréquences alléliques moyennes entre deux individus . Le coefficient d'apparentement de Wright, ρ_{ij}, entre deux individus diploïdes, i et j, est

$$\rho_{ij} = \frac{2\theta_{ij}}{\sqrt{1 + F_i}\sqrt{1 + F_j}}$$

où θ_{ij} est le coefficient d'apparentement et F_i est le coefficient de consanguinité de l'individu i (Hardy et Vekemans, 1999).

L'existence d'une association entre les distances génétiques et les distances géographiques est évaluée par le test de Mantel. Ce test permet de calculer la corrélation entre deux matrices de distance (Rossi, 1996). Dans le cas précis qui nous intéresse, il s'agit des matrices de distance génétique et de distance spatiale et nous voulons savoir si des individus spatialement proches ont tendance à être aussi génétiquement proches. La matrice des distances génétiques qui permet d'estimer la similarité génétique entre les individus a été calculée selon la méthode de Nei (1972). La statistique normalisée de Mantel est donnée par

$$\rho_m = \frac{2}{(n(n-1) - 2)} \sum_{i<j} \frac{(d_{s,ij} - \bar{d}_s)}{\sigma_s} \frac{(d_{g,ij} - \bar{d}_g)}{\sigma_g}$$

où $d_{s,ij}$ et $d_{g,ij}$ sont respectivement les éléments de la ligne i et de la colonne j des matrices de distance géographique D_s et génétique D_g et n est le nombre

d'individus (Arnaud *et al.*, 1999). La corrélation obtenue avec les données est comparée aux correlations obtenues lorsque les lignes et les colonnes d'une des deux matrices sont permutées aléatoirement. Il s'agit de simuler des réalisations de l'hypothèse nulle : absence de corrélation linéaire entre les deux matrices. il est possible tester l'hypothèse nulle avec la statistique de Mantel, calculée pour chaque permutation (Rossi, 1996). 1000 permutations seront effectuées.

4.1.3 Résultats

Répartition spatiale des arbres selon le diamètre

L'étude de la répartition spatiale des arbres selon leur diamètre à $1,30$ m de hauteur a donc été effectuée sur l'échantillon réduit composé de 131 arbres. Les arbres sont regroupés en 6 classes diamétriques. Ces classes de diamètre sont définies au Tableau 4.1). La Figure 4.2 représente la distribution spatiale

Diamètre à $1,30$ m de hauteur	0	]0,10[	[10,20[	[20,30[	[30,65[	$\geq$65
Classe de diamètre	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6

TAB. 4.1 – Classes de diamètre des arbres

des arbres selon leur classe de diamètre. Comme les coordonnées spatiales des arbres juvéniles (il s'agit des 91 arbres des classes C_1 et C_2 ne sont disponibles), ces arbres ne sont donc pas représentés sur cette figure. Nous pouvons noter que les arbres de plus faible diamètre (les arbres de la classe C_3) ont une distribution plutôt concentrée sur un seul coté de la parcelle alors que les individus appartenant aux classes C_4, C_5 et C_6 ont une distribution assez régulière. L'histogramme du diamètre du tronc à $1,30$ m est donné par la Figure 4.3. La distribution des arbres est asymétrique négative. En effet, 146 arbres (soit plus de 75% de l'effectif total) ont un diamètre inférieur à 40 cm et 154 arbres (soit près de 80% des arbres) ont un diamètre inférieur à 60 cm. Ainsi, il s'agit plutôt d'une population d'arbres essentiellement juvéniles. La distribution des arbres par classe de diamètre présente deux modes ; le premier mode ($0-20$ cm) correspond plutôt aux arbres en régénération depuis que la parcelle est mise en jachère et le second mode ($100-120$ cm) représente la distribution des arbres adultes qui se trouvaient déjà sur la parcelle lorsque celle-ci était encore en culture (Kelly, 2004; Kelly *et al.*, 2004b).

Locus	Allèles	Fréquences
B5	157	0.219
	161	0.781
E4	114	0.006
	116	0.063
	119	0.060
	120	0.099
	121	0.741
	123	0.026
	125	0.003
	127	0.003
F5	201	0.626
	205	0.045
	209	0.330
E11	224	0.676
	228	0.301
	230	0.023
E6a	120	0.023
	122	0.249
	124	0.590
	126	0.139
E6b	101	0.033
	103	0.280
	106	0.293
	108	0.105
	114	0.155
	116	0.135
B3	151	0.027
	155	0.973
H4	214	0.186
	216	0.745
	218	0.065
	222	0.003
D10	218	0.030
	220	0.248
	222	0.252
	224	0.321
	226	0.076
	228	0.073
G7	136	0.013
	140	0.029
	142	0.006
	144	0.400
	148	0.510
	150	0.042
D6	116	0.071
	117	0.081
	118	0.155
	119	0.612
	120	0.071
	124	0.009
F1	302	0.003
	304	0.474
	306	0.513
	314	0.010

TAB. 4.2 – Fréquences alléliques aux locus

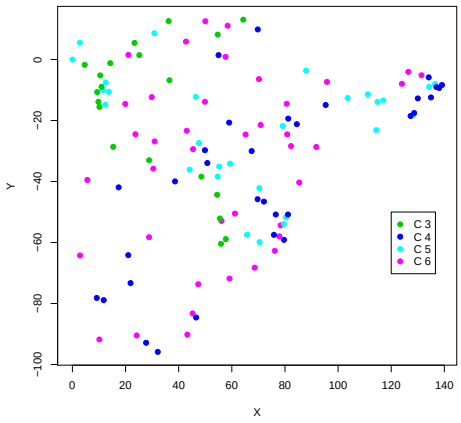


FIG. 4.2 – Distribution spatiale des arbres par classe de diamètre

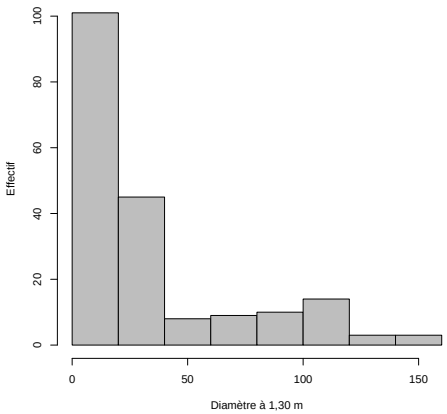


FIG. 4.3 – Histogramme du diamètre des arbres

Mesure de la diversité génétique

L'étude de la diversité génétique a été réalisée sur le sous échantillon constitué des 193 individus génotypés. Le Tableau 4.2 donne les fréquences alléliques observées aux 12 locus. Tous les locus sont polymorphes et le nombre total d'allèles varie de 2 pour le locus B5 à 8 pour le locus E4 (Figure 4.4). La proportion des locus polymorphes pour lesquels la fréquence allélique la plus élevée ne dépasse pas 95% est de 85.7% (Tableau 4.4) ; ainsi près de 86% des locus présentent des variations alléliques importantes. Les paramètres mesurant le polymorphisme des différents locus et les F_{IS} associés à chaque locus sont présentés au Tableau 4.3. L'indice de fixation varie de -0.287 (pour le locus F1) à 0.555 (pour le locus G7) (Tableau 4.3). Le taux, H_o, d'hétérozygotes observé varie de 0.258 (pour le locus G7) à 0.660 (pour le locus F1) et le taux moyen d'hétérozygotie pour l'ensemble des locus est 0.421 (Tableau 4.3 et Tableau 4.4). Nous notons pour certains locus (les locus E4, E6b, D10, G7 et D6) une déviation significative par rapport à l'hypothèse d'équilibre de Hardy-Weinberg au seuil nominal de $\alpha = 5\%$, ce qui correspond à un seuil ajusté de $\alpha/12 = 0.00417$ (Tableau 4.3). Lorsque nous considérons, non plus individuellement mais globalement, l'ensemble des locus, l'indice de fixation F_{IS} est significativement différent de 0.

Analyse en composantes principales

L'ACP a été donc réalisé sur le sous jeu de données réduit à 193 individus. La Figure 4.5 représente l'éboulis des valeurs propres. Le premier axe

TAB. 4.3 – Caractéristiques des différents locus

Locus	N	n_a	H_o	H_a	F_{IS}	P-value
B5	178	2	0.337	0.342	0.018^{ns}	0.4500
E4	176	8	0.318	0.432	0.266^{ns}	0.0042
F5	179	3	0.430	0.498	0.139^{ns}	0.0250
E11	176	3	0.466	0.452	-0.029^{ns}	0.6167
E6a	173	4	0.561	0.571	0.021^{ns}	0.4333
E6b	152	6	0.500	0.782	0.363^{ns}	0.0042
B3	185	2	0.373	0.406	-0.0025^{ns}	1.0000
H4	161	4	0.373	0.406	0.084^{ns}	0.1125
D10	165	6	0.612	0.760	0.197^{ns}	0.0042
G7	155	6	0.258	0.577	0.555^{ns}	0.0042
D6	161	6	0.485	0.585	0.175^{ns}	0.0042
F1	156	4	0.660	0.512	-0.287^{ns}	1.0000
Total					0.156^{s}	0.0042

N : nombre d'individus, n_a : nombre d'allèles au locus, H_o : hétérozygotie observée ;

H_a : hétérozygotie attendue sous l'hypothèse d'Hardy-Weinberg ;

ns indique que le test d'équilibre d'Hardy-Weinberg est non significatif au seuil nominal ajusté de 0.0042

TAB. 4.4 – Hétérozygotie moyenne sur les locus

	H_a	H_{sb}	H_o	P(0.95)	P(0.99)	N_{ma}
Population	0.497	0.499	0.421	0.917	1.000	4.500
Ecart-type	0.192	0.193	0.167			

H_a : hétérozygotie attendue sous l'hypothèse d'Hardy-Weinberg ; H_o : hétérozygotie observée ;

H_{sb} : hétérozygotie calculée sans biais ; N_{ma} : nombre moyen d'allèles par locus ;

P(0.95) et P(0.99) polymorphisme au seuil 95% et 99% respectivement.

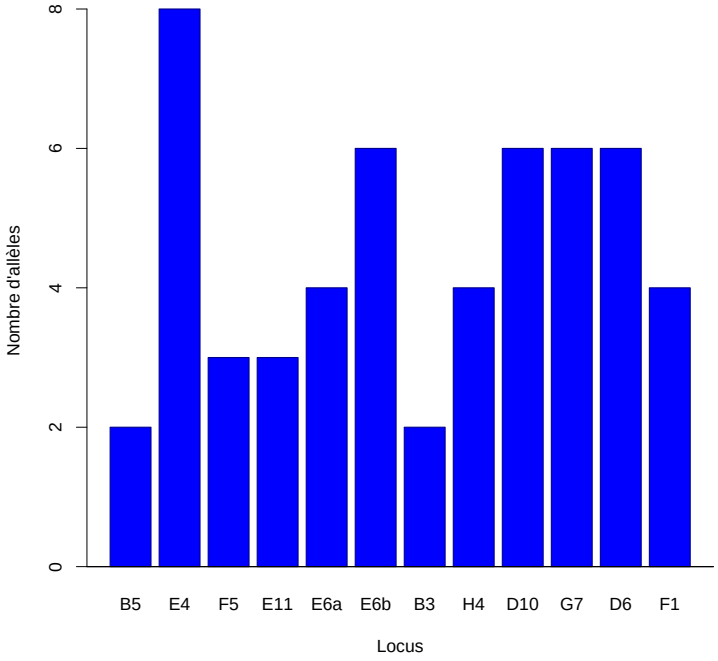


FIG. 4.4 – Nombre d'allèles observés par locus

principal explique près de 12% de l'inertie et les deux premiers axes n'expliquent qu'un peu plus de 20% de l'inertie totale. La première composante principale oppose d'une part, les locus F5 et E6, et d'autre part, les locus D10 et D6 (Figure 4.6). La seconde composante oppose, dans une moindre mesure, les locus H4 et F1 d'une part, aux locus E11 et G7 d'autre part (Figure 4.7). L'observation du cercle des corrélations permet aussi de confirmer cette opposition entre ces 2 groupes de variables (Figure 4.8). La projection des individus sur le plan principal est donnée par la Figure 4.9. Nous pouvons ainsi distinguer le groupe des individus plutôt semblables du point de vue de leurs génotypes aux locus F5 et E6 des individus qui sont plutôt semblables aux locus D10 et D6.

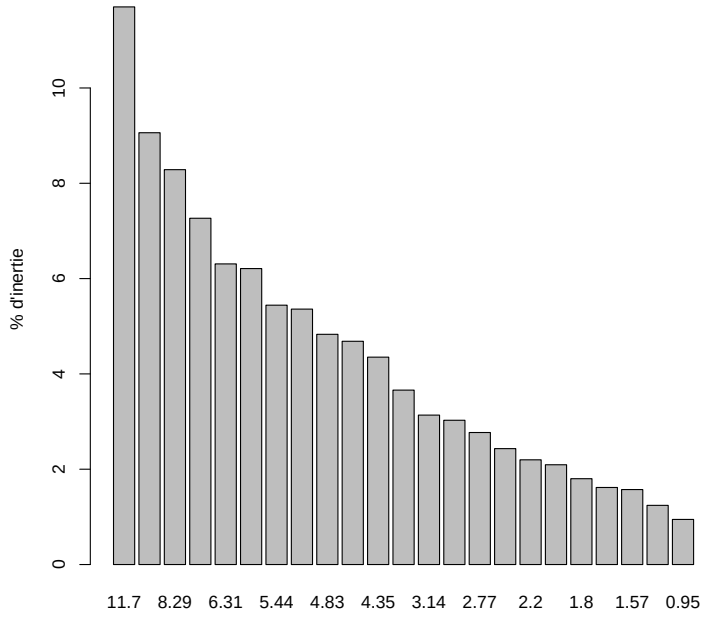


FIG. 4.5 – Eboulis des valeurs propres

Structure génétique spatiale

Test de Mantel Le test de Mantel a été effectué sur le sous-échantillon constitué des 58 individus dont les coordonnées spatiales et les génotypes à tous les locus sont disponibles. Le test de Mantel n'est pas significatif

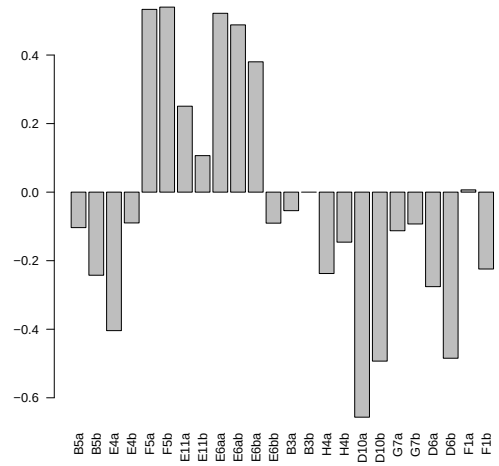


FIG. 4.6 – Contribution à l'axe 1

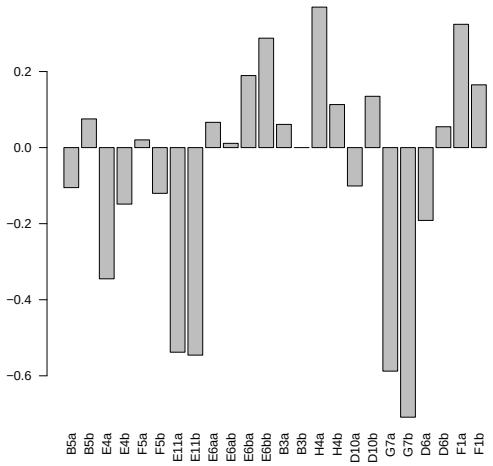


FIG. 4.7 – Contribution à l'axe 2

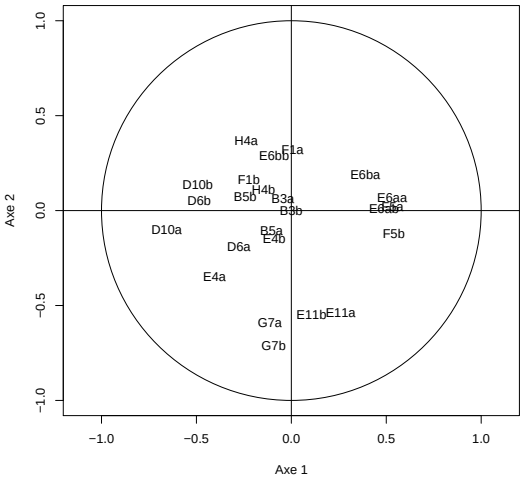


FIG. 4.8 – Cercle des corrélations

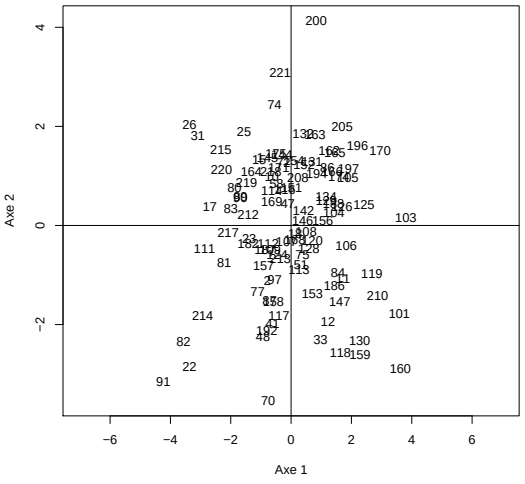


FIG. 4.9 – Représentation des individus sur les axes principaux

(Figure 4.10). En effet, la statistique de Mantel observée est $\rho_m = -0.048$ et la probabilité d'observer une valeur supérieure ou égale à cette dernière valeur sous l'hypothèse nulle, c'est à dire que les distances génétiques ne sont pas linéairement corrélées aux distances géographiques, vaut 0.805 (Figure 4.10 et Tableau 4.5).

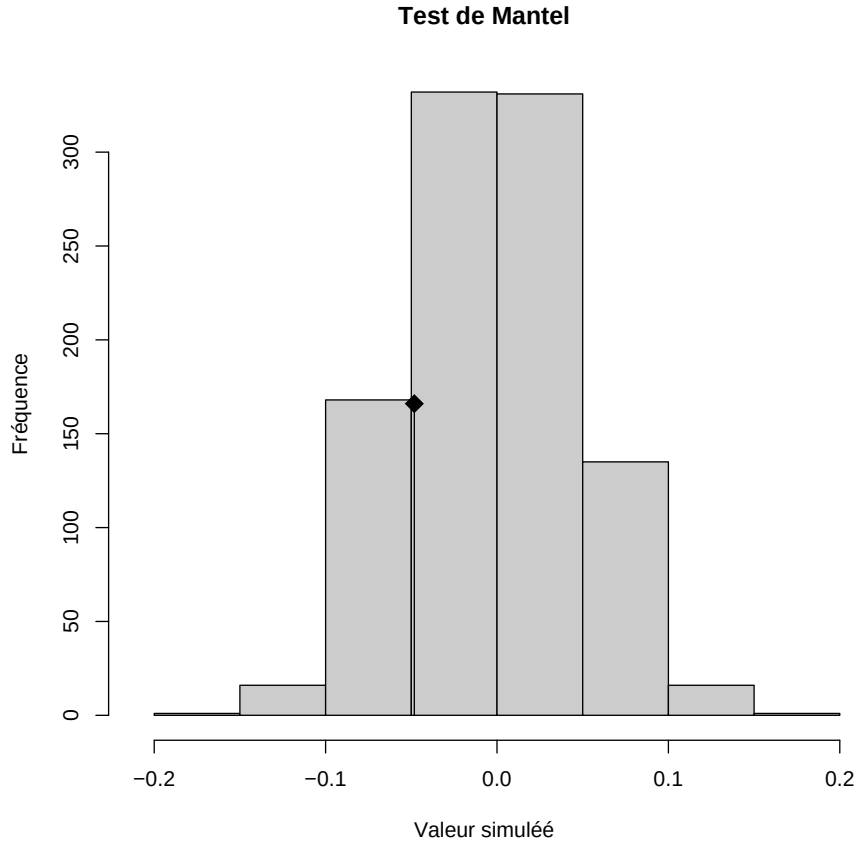


FIG. 4.10 – Distribution de la statistique de Mantel ; le trait vertical (en gras) représente la valeur observée de la statistique de Mantel

Statistique de Mantel observée	-0.048
p-value simulée	0.805

1000 répétitions

TAB. 4.5 – Test de Mantel

Indice de Moran La relation entre la distance génétique et la distance spatiale est donnée par le corrélogramme de Moran (Figure 4.11) : il y a une structure génétique spatiale significative au seuil de 5%. La classe de distance inférieure à 15.3 m a une structure génétique significativement différente de celle d'une distribution spatiale aléatoire des génotypes. Les arbres qui sont distants de moins de 15 m environ ont donc une structure spatiale positive, c'est à dire qu'ils ont tendance à être génétiquement similaires que ne le sont

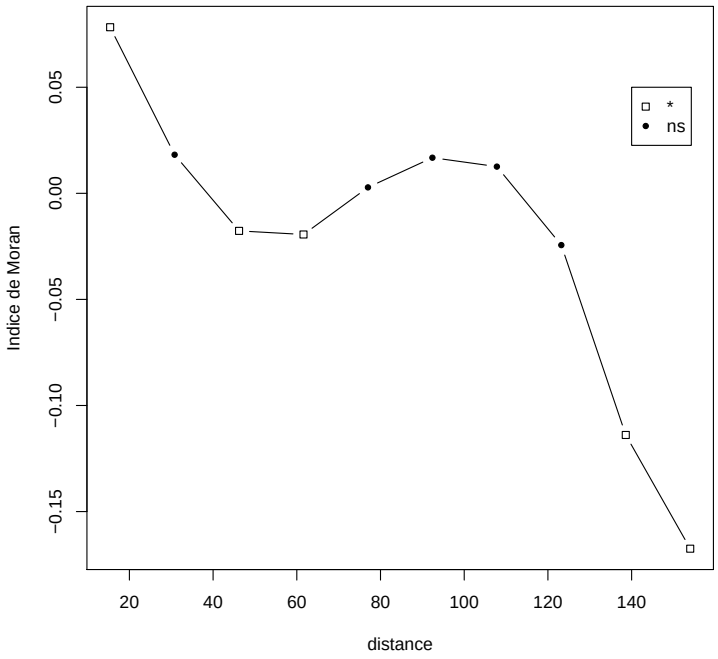


FIG. 4.11 – Corrélogramme représentant l'indice de Moran en fonction de la classe de distance spatiale (* : $p - vallue < 5\%$; ns : non significatif)

des individus tirés au hasard spatialement. La structuration spatiale est aussi significative au delà de 140 m. La population de karité ainsi étudiée présente une structure spatiale agrégée (indice d'agrégation $R = 0.86, p - value < 0.01$). Cette distribution agrégée jusqu'à une distance d'environ 15 m serait expliquée, d'après Kelly (2004), par le mode de distribution des semences de karité. En effet, comme le karité est une espèce barochore, la plupart de ses fruits tombent sous le houppier de l'arbre. Les résultats d'une étude portant sur la distance de dispersion des graines de karité dans un parc agroforestier à MPeresso montrent, en effet, que 95% des graines d'un arbre donné se retrouvent à moins de 25 m de son houppier (Sanou *et al.*, 2005). Kelly *et al.* (2004a) montrent que la distribution spatiale du karité sur le site de MPeresso devient de plus en plus agrégée en passant du champ à la jachère et à la forêt. Les activités agricoles menées au champ (récolte des fruits, labour, élagage des arbres) expliquent que la distribution des arbres est moins agrégée et que la structure spatiale a plutôt tendance à devenir régulière (Kelly *et al.*, 2004a).

Apparentement en fonction de la distance La Figure 4.12 présente l'estimation de l'apparentement génétique moyen en fonction de la distance spatiale entre les individus dans la parcelle en jachère selon deux méthodes d'estimation de l'apparentement par les moments (Wang (2002); Lynch et Ritland (1999)) et selon la méthode par maximum de vraisemblance de Milligan (2003). Nous notons de manière globale que le coefficient d'apparente-

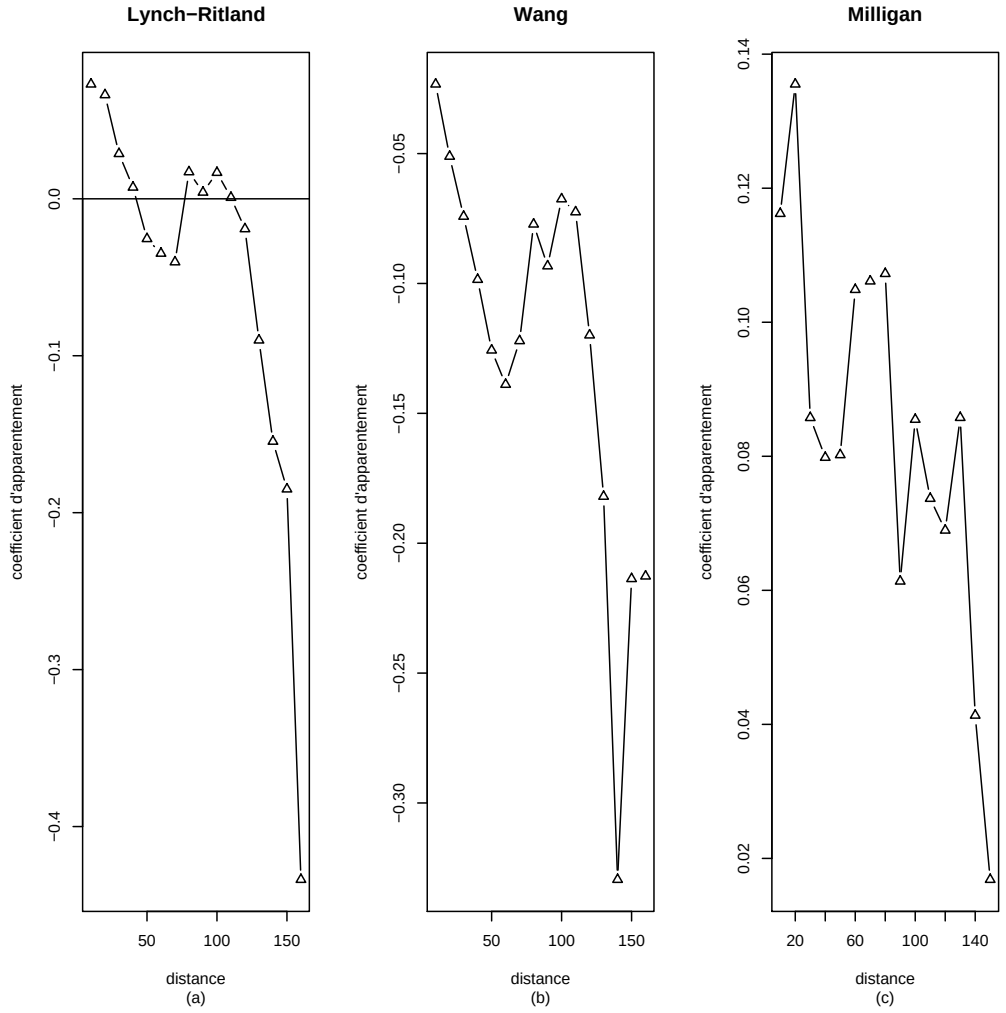


FIG. 4.12 – Estimation du coefficient d'apparentement moyen en fonction de la distance entre les individus selon 3 méthodes différentes (Lynch-Ritland, Wang et Milligan

ment décroît avec la distance spatiale entre les individus. Ceci est confirmé, pour les deux méthodes des moments utilisées, par le fait que la pente de la

régression linéaire de l'apparentement en fonction du logarithme de la distance est, dans les deux cas, significativement négative (pente= -0.030 et la p-value associée vaut p=0.019 pour la méthode de Wang ; pente= -0.038 et la p-value associée est inférieure à 10^{-4} pour la méthode de Lynch et Ritland). Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus avec le corrélogramme de Moran qui montrent qu'il y a une structure génétique significative à faible et grande distances. Nous n'avons, par contre, pas pu effectuer le test de signification du paramètre de la régression linéaire du coefficient d'apparentement estimé selon la méthode de (Milligan, 2003) en fonction de la distance. Nous notons cependant des différences dans l'allure générale des courbes présentées sur la Figure 4.12. Tout d'abord certaines valeurs estimées de l'apparentement par la méthode des moments sont négatives alors que celles données par la méthode de Milligan sont toutes positives ; alors qu'avec la méthode de Lynch et Ritland, l'apparentement décroît de manière graduelle de 0 à 100 m puis de manière abrupte à partir de 120 m, l'estimateur de l'apparentement de Wang décroît avec la distance jusqu'à 140 m mais a une tendance à croître au delà de cette distance. Cependant un défaut majeur de ces deux dernières méthodes est qu'elles fournissent des valeurs estimées négatives. Ainsi respectivement près de 59% et 61% des valeurs estimées du coefficient d'apparentement d'un couple d'individus par les méthodes respectivement de Lynch et Ritland (1999) et Wang (2002) sont négatives ; ce qui n'a pas vraiment de sens du point de vue de l'interprétation biologique (Milligan, 2003). Le coefficient d'apparentement moyen estimé selon la méthode de Milligan (2003) varie de 0.135 pour des individus distants de 10 à 20 m jusqu'à 0.017 pour des individus distants de plus de 150 m. La distribution des valeurs estimées du coefficient d'apparentement de Milligan est présentée aux Figures 4.13 et 4.14 ; la distribution est asymétrique et l'apparentement moyen est faible (0.09). Aussi, il faut souligner que contrairement aux méthodes d'estimation par les moments, l'estimation de l'apparentement par maximum de vraisemblance de Milligan (2003) est toujours comprise dans l'intervalle de définition du paramètre. Cette contrainte induit par contre un biais pour les valeurs du paramètre proches de 0 ; ceci est illustré par les Figures 4.13 et 4.14. Nous notons, en effet, qu'il y a un excès de valeurs estimées de l'apparentement qui sont proches de 0.

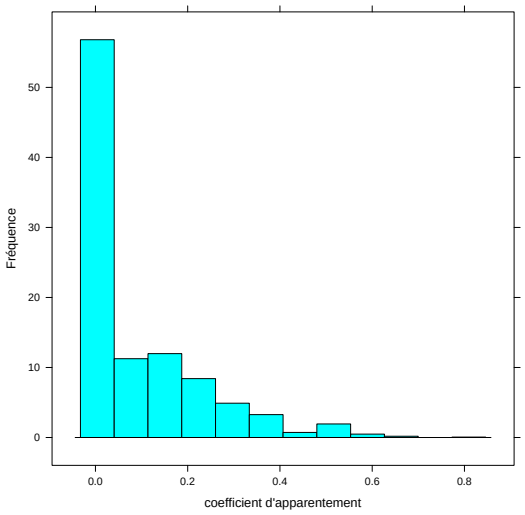


FIG. 4.13 – Distribution des valeurs estimées du coefficient d'apparentement de Milligan

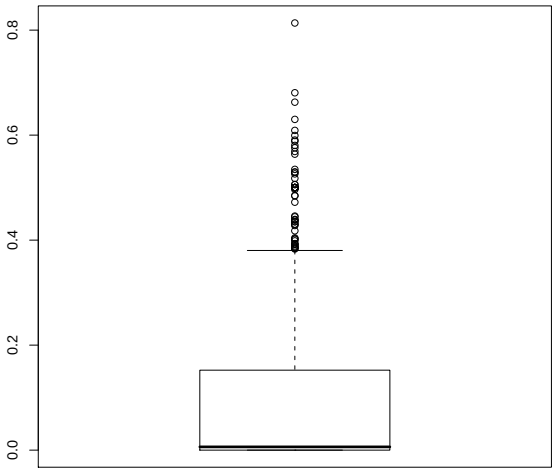


FIG. 4.14 – Boxplot des valeurs estimées du coefficient d'apparentement de Milligan

4.2 Application du modèle spatial développé pour l'estimation de l'apparentement

Nous avons appliqué le modèle spatial pour l'estimation de l'apparentement (voir Définition Modèle Spatial) à des données simulées. Les données ont été simulées de la manière suivante :

- nous avons d'abord simulé les fréquences alléliques selon une loi de Dirichlet dont tous les paramètres sont égaux à 1
- nous avons simulé ensuite les génotypes de 5 mères et 5 pères avec un nombre variable de locus (5, 10, 15, 20, 30, 50 et 100 locus) selon une loi multinomiale dont les probabilités associées sont les fréquences alléliques au locus
- nous simulons après les génotypes de 20 enfants. Le nombre d'enfants pour chaque mère est obtenu par 20 tirages aléatoires avec remise d'un élément parmi 5 et une fois que le nombre d'enfants pour une mère est connue, l'assignation du père est faite en fonction de la distance entre les pères et la mère : le père d'un enfant est simulé selon une loi multinomiale dont les probabilités associés sont égales aux distances entre les pères et la mère considérée. Le génotype d'un enfant à un

locus est ensuite obtenu par le tirage aléatoire d'un allèle parmi les 2 allèles présents au locus considéré chez sa mère et le tirage d'un allèle au hasard parmi les 2 allèles présents au locus considéré chez sont père. Les juvéniles sont enfin positionnés autour de leur mère selon une gaussienne centrée sur la mère et une variance de dispersion égale à $0.1, 1, 10, 100$ respectivement.

Nous nous proposons maintenant d'étudier d'abord l'effet du choix des paramètres du prior, c'est à dire le choix des paramètres de la loi de Dirichlet pour les deux modèles (modèles spatial et non spatial), selon le nombre de locus considéré avec 100 répétitions. Ensuite, nous étudions l'effet de la variance de dispersion autour de la mère pour le modèle spatial pour l'apparentement.

4.2.1 Étude de l'effet du prior

Comme pour tout modèle bayésien, le choix de la loi *a priori* des paramètres est toujours délicat car il peut influer sur la qualité de l'inférence des paramètres. Classiquement, avec un modèle multinomial-Dirichlet, le prior qui est choisi est une loi de Dirichlet $\mathcal{D}(1,1,1)$, qui correspond à un prior uniforme. Cependant, avec peu d'observations, comme par exemple avec uniquement 5 locus, le choix de cette loi n'est pas approprié car les individus non-apparentés sont sous-estimés et l'apparentement est donc sur-estimé. En effet, si toutes les 5 observations ont un mode d'IBD qui est $\mathcal{S}_9$ alors la loi *a posteriori* des probabilités d'IBD est une $\mathcal{D}(1,1,6)$, donc la moyenne *a posteriori* du paramètre d'intérêt qui est le coefficient d'apparentement θ vaut $1/8+1/16$ donc 0.1875 ; ce qui est assez élevé sachant que le coefficient d'apparentement entre deux demi-frères par exemple vaut 0.12. Nous n'avons par conséquent pas choisi ce prior. Nous nous proposons de comparer les résultats obtenus pour deux lois *a priori* du vecteur des modes d'IBD : une loi de Dirichlet $\mathcal{D}(10^{-5}, 10^{-5}, 10^{-5})$ et une loi de Dirichlet $\mathcal{D}(0.1, 0.1, 0.1)$. La corrélation entre la vraie valeur de l'apparentement et la valeur estimée en employant notre modèle avec chacun des deux priors considérés est présentée à la Figure 4.15. Nous notons d'abord que la corrélation entre la vraie valeur et la valeur estimée de l'apparentement croît avec le nombre de locus pour les deux priors. Ensuite, il y a clairement un effet du prior sur la corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé. Lorsque le nombre de locus est faible, (par exemple avec 10 locus, ce qui se rapproche du cas de nos données sur le karité) la corrélation moyenne entre les vraies valeurs et les valeurs estimées est de près de 75% avec le prior $\mathcal{D}(0.1, 0.1, 0.1)$ et ce résultat est assez convenable. Par contre, avec le prior $\mathcal{D}(10^{-5}, 10^{-5}, 10^{-5})$, la corrélation vaut à peine 60%. Lorsqu'on choisit comme loi *a priori* $\mathcal{D}(10^{-5}, 10^{-5}, 10^{-5})$,

le nombre d'individus non-apparentés est en fait sur-estimé. Ce qui justifie alors le choix de la loi *priori* $\mathcal{D}(0.1, 0.1, 0.1)$. Nous n'avons cependant pas une explication précise du fait que le prior $\mathcal{D}(0.1, 0.1, 0.1)$ donne des résultats meilleurs que ceux donnés par le prior $\mathcal{D}(10^{-5}, 10^{-5}, 10^{-5})$.

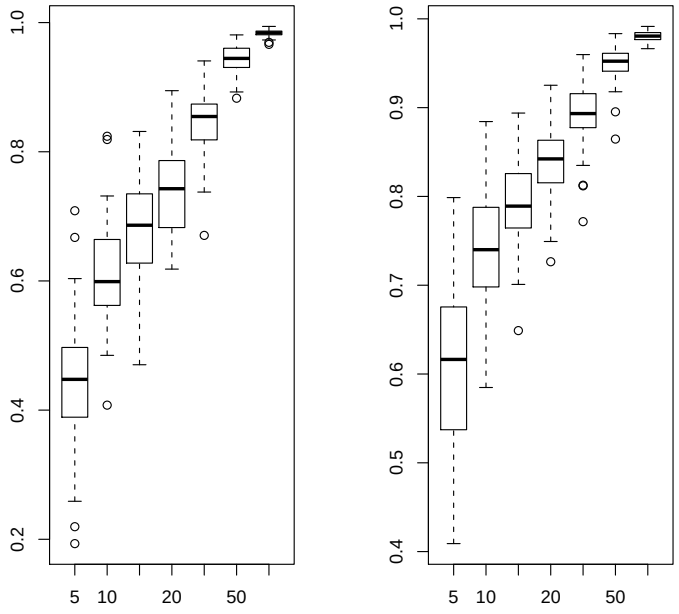


FIG. 4.15 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé en fonction du nombre de locus et du prior (la figure à gauche représente le cas avec une loi de Dirichlet dont les paramètres sont égaux et très faibles (10^{-5}) et la figure de droite une loi de Dirichlet dont tous les paramètres sont égaux à 0.1).

4.2.2 Effet de la variance de dispersion sur les données simulées

Nous nous intéressons maintenant à l'étude de l'effet de la prise en compte du spatial sur l'estimation de l'apparentement génétique. Nous avons pour cela fait quelques simulations pour comparer le comportement du modèle spatial et celui du modèle non spatial pour l'apparentement. Nous avons simulé

à cet effet des données simulées avec un nombre variable de locus (5, 10 et 15 locus) et une variance de dispersion de $0.1, 1, 10$ et 100. La distribution de l'apparentement obtenue avec ces simulations est donnée par les Figures 4.16 à 4.26 pour $5, 10$ et 15 locus et des variances de dispersion de $0.1, 1, 10$ et 100 locus. Nous notons que la prise en compte du spatial améliore bien l'estimation de l'apparentement. En effet, la variabilité est généralement moins importante avec le modèle spatial qu'avec le modèle non-spatial. Le modèle non spatial sur-estime l'apparentement. La variabilité du modèle non-spatial est réduite lorsque le nombre de locus augmente. Nous notons que modèle spatial donne d'une manière générale de meilleurs résultats que le modèle non-spatial et ceci même lorsque la variance de dispersion est grande. Lorsque la variance de dispersion est faible ou moyenne le modèle spatial donne de meilleurs résultats et lorsque la variance de dispersion est forte les deux modèles (modèle spatial et modèle non spatial pour l'apparentement) donnent des résultats assez similaires. Donc la prise en compte de l'information spatiale améliore la qualité de l'estimation de l'apparentement génétique par utilisation des données moléculaires.

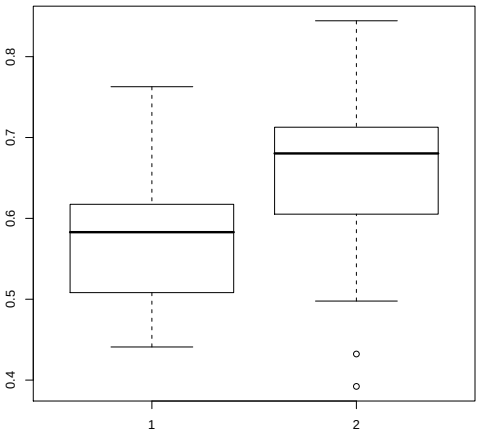


FIG. 4.16 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 5 locus et une variance de dispersion égale à 0.1

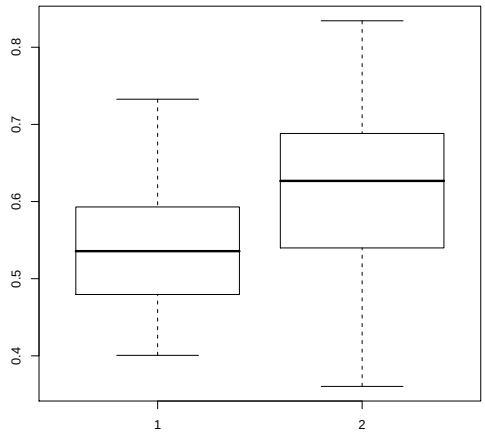


FIG. 4.17 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 5 locus et une variance de dispersion égale à 1

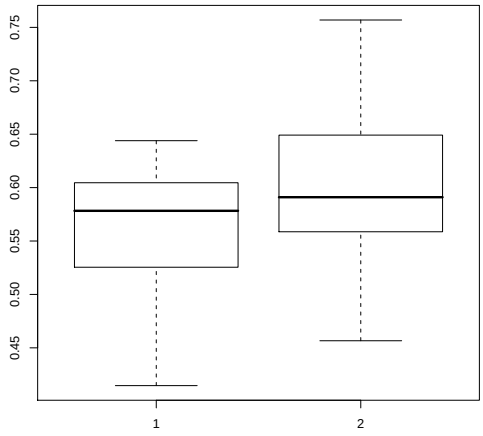


FIG. 4.18 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 5 locus et une variance de dispersion égale à 10

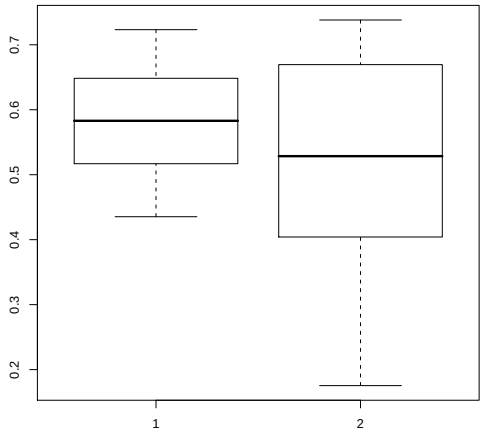


FIG. 4.19 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 5 locus et une variance de dispersion égale à 100

Application du modèle spatial développé aux données sur le Karité
Le seul caractère phénotypique observé dans le jeu de donnés dont nous avons disposé pour l'application de ce travail est le diamètre à $1,30$ mètre de hauteur. Comme ce caractère dépend de l'âge des individus et que les individus observés n'ont pas tous le même âge, l'estimation de l'héritabilité de ce caractère avec ce jeu de données n'a pas de sens. Nous n'avons donc pas pu appliquer le modèle spatial pour estimer à la fois l'apparentement et l'héritabilité aux données karité. Nous avons alors appliqué le modèle spatial pour l'apparentement sur un jeu de données réduit seulement aux 58 individus pour lesquels le génotype était complet et dont on disposait des coordonnées spatiales.

La distribution du paramètre ν associé à la distance spatiale (voir Définition 4)est donnée par la Figure 4.27. La distribution de ce paramètre ne couvre pas la valeur 0 et donc nous en déduisons qu'il y a bien un effet de la distance spatiale sur l'estimation de l'apparentement. Comme les valeurs estimées du paramètre associé à la distance sont négatives, plus la distance entre des individus est grande et moins ils sont apparentés. Néanmoins cela reste à confirmer avec de plus amples études.

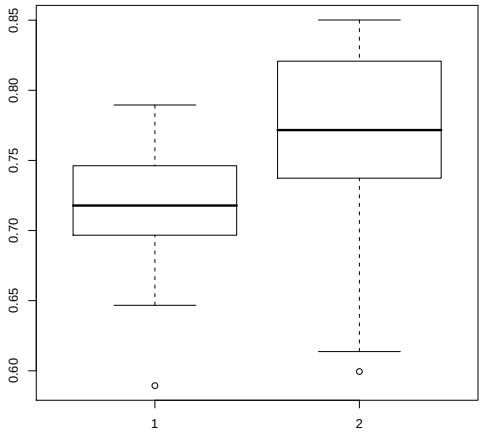


FIG. 4.20 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 10 locus et une variance de dispersion égale à 0.1

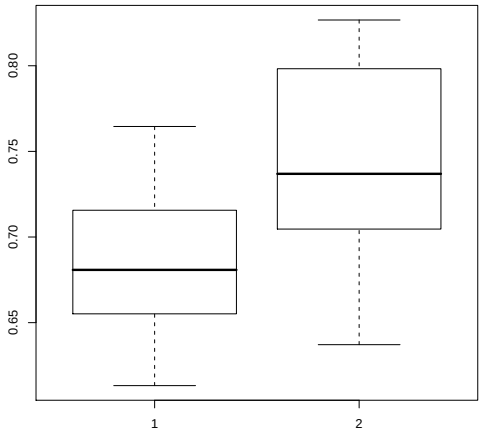


FIG. 4.21 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé 1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 10 locus et une variance de dispersion égale à 1

4.3 Discussions

L'application pratique de notre travail a porté sur l'étude de la diversité génétique et de la structuration spatiale du karité dans une parcelle de jachère au sud du Mali. Le génotype à 12 marqueurs microsatellites à $1,30$ m de hauteur de 222 arbres à karité ont été prélevés dans une parcelle de jachère sur le site de MPeresso. Les coordonnées géographiques de seulement certains de ces arbres (132 arbres parmi) ont aussi été relevés. Le nombre d'allèles par locus varie de 2 à 8 et l'indice de fixation F_{IS} observé varie entre -0.287 pour le locus F1 à 0.555 pour le locus G7. Le F_{IS} global pour l'ensemble des locus est significativement différent de 0 et ainsi la population de karité étudiée sur le site en jachère de MPeresso est en déséquilibre par rapport au modèle de Hardy-Weinberg. La structuration spatiale a été étudiée aussi bien au niveau phénotypique qu'au niveau génotypique. Au niveau phénotypique, nous avons étudié la distribution des arbres par classe de diamètre. Cette distribution observée présente deux modes : le premier correspond aux jeunes arbres en régénération et le second aux arbres déjà présents lorsque la parcelle était encore en culture. Nous avons effectué une analyse en composantes principales pour étudier l'association entre les génotypes aux différents locus ; nous avons ainsi pu distinguer l'association des locus F5 et E6, d'une

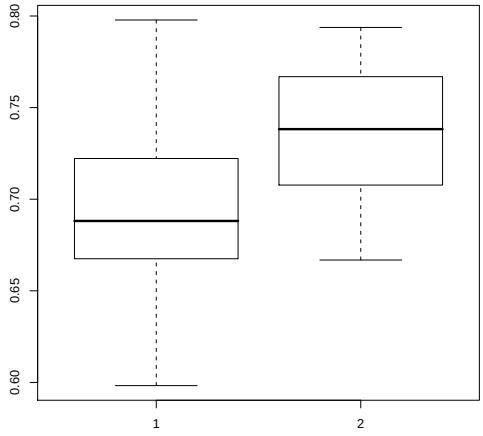


FIG. 4.22 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 10 locus et une variance de dispersion égale à 10

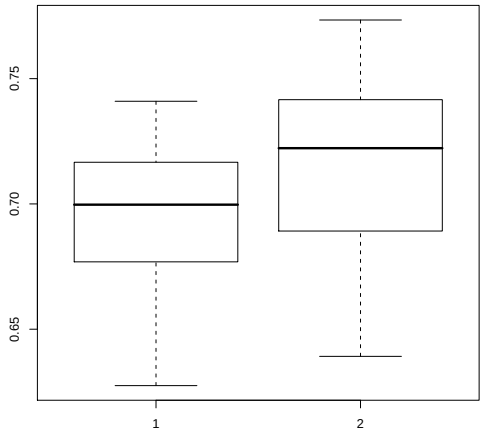


FIG. 4.23 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 10 locus et une variance de dispersion égale à 100

part, et celle des locus D10 et D6 d'autre part ; cependant le pourcentage d'inertie totale expliquée par les deux premiers axes principaux est relativement faible (à peine 20%). Aussi la réalisation du test de Mantel ne nous permet pas de conclure à l'existence d'une association significative entre les distances génotypiques et les distances spatiales. Cependant, il ressort du test de Moran que la structuration spatiale du karité est agrégée à faible et grande distances. La structuration spatiale à grande distance pourrait être dûe aux activités humaines. En effet, la structuration à grande distance en jachère pourrait s'expliquer par les pratiques des populations locales, qui entraînent une dispersion une dispersion des graines et du pollen. Aussi, les modèles théoriques prédisent l'existence d'une structure génétique spatiale lorsque le flux de gènes est restreint localement et une absence de structure spatiale lorsque le flux de gènes par les graines est extensif (Hardesty *et al.*, 2005). L'apparentement moyen entre les individus en fonction des classes de distance a été déterminé selon deux méthodes d'estimation fondées sur le calcul des moments (celle de Wang (2002) et celle de Lynch et Ritland (1999)) et aussi selon la méthode du maximum de vraisemblance de Milligan (2003). L'apparentent moyen décroît significativement avec le logarithme de la distance. Mais, d'une manière globale, l'apparentement moyen de l'échantillon

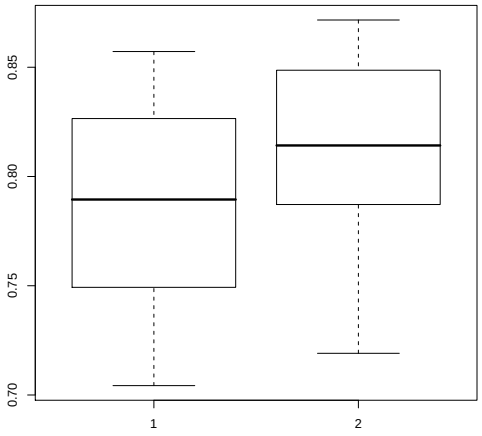


FIG. 4.24 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 15 locus et une variance de dispersion égale à 0.1

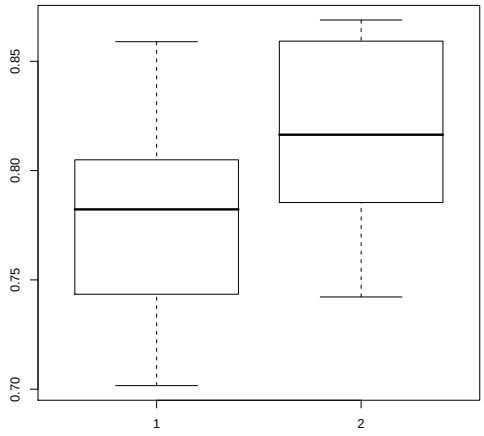


FIG. 4.25 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 15 locus et une variance de dispersion égale à 1

étudié est très faible. Nous avons aussi noté l'existence d'une autocorrélation spatiale significative jusqu'à une distance d'environ 15m. Cependant, le test de Mantel ne nous permet pas de déceler une relation linéaire entre la distance génétique et la distance géographique. Kelly *et al.* (2004b) ont étudié la structuration spatiale du karité au sud du Mali en comparant les résultats obtenus en jachère et en forêt. Il ressort de leurs travaux que la structuration spatiale est plus prononcée en jachère qu'en forêt. Parmi les facteurs expliquant cela, nous pouvons relever le niveau de fructification plus important dans la jachère dû à une moindre compétition entre les arbres, ce qui favorise la régénération naturelle des plants juvéniles autour des arbres mères du fait que les graines de *Vitelleria Paradoxa* sont principalement dispersées par la gravité. En forêt par contre, le plus faible niveau de fructification qui est dû à une compétition plus forte entre les arbres, réduit le nombre d'arbres autour de l'arbre mère et affecte en conséquence la structuration spatiale du Karité.

Nous avons effectué quelques simulations pour valider le modèle spatial pour l'estimation de l'apparentement. Nous notons que la prise en compte de l'information spatiale améliore sensiblement l'estimation de l'apparentement génétique. Ceci est surtout vérifié lorsque la variance de dispersion des juvéniles autour du pied mère est faible, c'est à dire lorsque l'hypothèse que

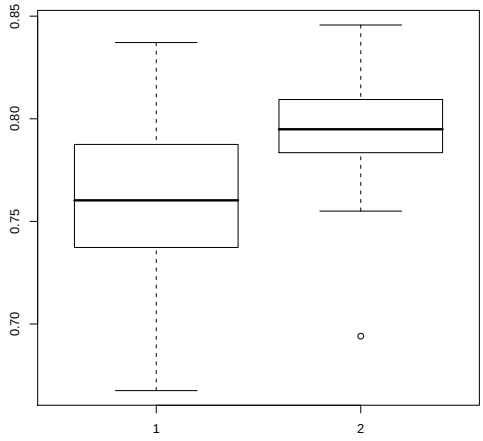


FIG. 4.26 – Corrélation entre l'apparentement réel et l'apparentement estimé (1) dans le cas non spatial et (2) dans le cas spatial avec 15 locus et une variance de dispersion égale à 10

des individus plutôt proches spatialement sont proches génétiquement est vérifiée.

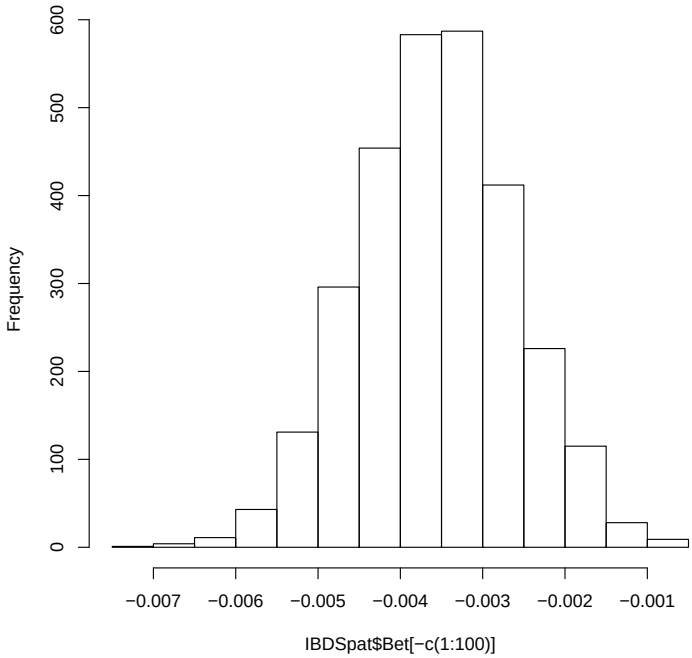


FIG. 4.27 – Distribution du paramètre ν associé à la distance dans le modèle spatial pour l'apparentement

Conclusion générale et perspectives

La génétique quantitative s'intéresse à l'étude de la transmission héréditaire des caractères quantitatifs. Un caractère répond à la sélection lorsque'il a une variabilité génétique héritable et qu'il n'est pas contraint par les corrélations génétiques avec d'autres caractères sous sélection. De manière classique, des dispositifs expérimentaux où les croisements entre individus sont contrôlés sont mis en place et permettent d'estimer l'héritabilité. Cependant, l'héritabilité d'un caractère mesuré en laboratoire ou en serre est différente de l'héritabilité de ce même caractère mesuré en milieu naturel. Ceci s'explique par les différences environnementales et l'interaction génotype-environnement. Actuellement, des programmes de recherche sont de plus en plus menés avec des dispositifs de sélection participative en milieu naturel. Hors en milieu naturel, comme les croisements ne sont pas contrôlés, l'apparentement n'est pas connu ou, au mieux, il n'est connu que partiellement. La possibilité d'estimer l'apparentement et l'héritabilité des caractères en milieu naturel à l'aide des données moléculaires suscite un intérêt croissant dans différents domaines liés à l'amélioration génétique des populations.

Ce travail de thèse nous a permis tout d'abord de généraliser le modèle de la vraisemblance de Milligan pour l'apparentement. Nous avons montré que le modèle de Milligan s'insère dans un cadre théorique plus large qui est celui de la vraisemblance composite. En effet, le modèle de Milligan pour n individus consiste à écrire le produit des lois jointes des couples de génotypes et revient à écrire la vraisemblance composite par paires. Nous avons défini le modèle de la vraisemblance composite par paires pour l'estimation de l'apparentement. Cependant, les approches classiques pour l'estimation de l'apparentement génétique développées jusqu'ici ne permettent pas de prendre en compte une information exogène comme l'information spatiale. Or, il serait raisonnable de supposer que plus des individus sont spatialement proches plus ils sont génétiquement proches. Nous avons développé un modèle spatial bayésien hiérarchique pour l'estimation de l'apparentement génétique entre

des individus sans connaissance du pedigree à l'aide des données moléculaires. L'avantage de la modélisation bayésienne hiérarchique est qu'elle permet de scinder un problème complexe en une série de problèmes plus faciles à traiter. Nous avons supposé que les individus sont non-consanguins et que le mode d'IBD suit une loi multinomiale et proposé de modéliser le mode d'IBD avec un GLM probit ordinal. L'idée est que deux individus proches spatialement sont aussi proches génétiquement. La prise en compte de l'information spatiale permet de modéliser le mode d'IBD en fonction d'une variable latente gaussienne dont la moyenne dépend de la distance entre les individus. Plus précisément, l'information spatiale permet de discrétiser le mode d'identité par descendance.

Nous avons ensuite proposé un modèle bayésien hiérarchique pour estimer à la fois l'apparentement et l'héritabilité en milieu naturel à l'aide des données moléculaires. L'intérêt de ce modèle est qu'il ne suppose pas, contrairement aux modèles de la vraisemblance pour l'héritabilité développés d'abord par Mousseau *et al.* (1998) et ensuite par Thomas *et al.* (2000), que la population a une structure d'apparentement prédéterminée et connue. Un autre avantage du modèle est qu'il permet de bien prendre en compte l'effet de la variabilité de l'estimation de l'apparentement sur celle de l'estimation de l'héritabilité. Ce modèle garantit en outre que la matrice d'apparentement estimée des couples d'individus est une matrice symétrique définie positive, ce qui est attendu comme propriété pour une matrice de variance-covariance.

Trois algorithmes MCMC pour l'inférence bayésienne des paramètres du modèle pour l'estimation de l'apparentement sont proposés. Les deux premiers algorithmes sont de type Métropolis-Hastings avec des lois de proposition différentes. Mais comme la difficulté avec un algorithme de Métropolis-Hastings réside souvent dans le choix de la loi de proposition appropriée, le dernier algorithme pour l'estimation de l'apparentement proposé est un algorithme de Gibbs qui a donc l'avantage d'être plus facilement mis en oeuvre. Comme pour l'inférence des paramètres du modèle spatial hiérarchique pour l'apparentement, la loi *a posteriori* conditionnelle complète des seuils n'a pas une forme analytique connue et que les lois *a posteriori* des autres paramètres sont connues, nous ne pouvons pas employer un algorithme de Gibbs pour l'inférence bayésienne. Un algorithme de Métropolis-Hastings couplé à un algorithme de Gibbs pour l'inférence des paramètres du modèle spatial bayésien hiérarchique pour l'apparentement a été proposé. Une difficulté rencontrée dans l'application du modèle spatial pour l'estimation de l'apparentement, c'est qu'avec peu d'observations, il peut arriver qu'aucun couple de génotypes partageant deux allèles identiques par descendance, donc de mode d'IBD $\mathcal{S}_7$, ne soit simulé. Le nombre de modalités observé est réduit à 2, donc le modèle est non-identifiable et les seuils associés sont non-estimables.

Pour l'application pratique, le jeu de données dont nous disposons ne comporte qu'une seule variable phénotypique, le diamètre des arbres à $1,30$ mètre de hauteur. Le diamètre des arbres est mesuré sur des individus d'âges différents et comme il varie évidemment en fonction de l'âge de l'individu considéré, l'héritabilité de ce caractère pour des individus mesurés à des âges différents est difficilement interprétable. C'est pourquoi nous n'avons pas appliqué le modèle développé dans ce travail pour estimer à la fois l'apparentement et l'héritabilité. Nous avons pu obtenir finalement d'autres données phénotypiques sur le karité et nous envisageons d'appliquer le modèle spatial pour l'estimation de l'apparentement et de l'héritabilité en milieu naturel et valoriser ensuite ce travail par une publication. En outre, il nous faudra effectuer plus de simulations pour pouvoir estimer à la fois l'apparentement et l'héritabilité et bien mesurer l'apport du modèle spatial sur l'estimation de ces paramètres. Il serait aussi intéressant de développer un modèle spatial qui prendrait en compte la dépendance entre les couples d'individus. Nous avons considéré dans ce travail que les fréquences alléliques sont connues. Comme en pratique, elles ne sont souvent pas connues, nous allons développer un algorithme pour estimer à la fois les fréquences alléliques, l'apparentement et l'héritabilité. Nous avons supposé avec le modèle spatial pour l'estimation de l'apparentement que la population est composée d'individus non-consanguins. Cependant cette hypothèse peut se révéler restrictive pour l'application pratique du modèle. Il serait intéressant d'envisager le développement d'un modèle spatial pour estimer l'apparentement génétique d'individus issus d'une population consanguine. Dans ce cas, le modèle ne serait plus ordinal comme tous les 9 modes d'identité par état des allèles peuvent être observés. Le modèle approprié est un modèle multinomial et non un modèle probit. De plus, nous pourrions considérer que les observations sont les génotypes d'un triplet et non d'un couple et employer le modèle de la vraisemblance composite par triplets et non par paires. Cependant ceci augmenterait considérablement le nombre de paramètres du modèle.

Bibliographie

Anderson, A. D. et Weir, B. S. (2007). A maximum-likelihood method for the estimation of pairwise relatedness in structured populations. *Genetics*, 176:421–440.

Arnaud, J.-F., Madec, L., Bellido, A. et Guiller, A. (1999). Microspatial genetic structure in the land snail *Helix aspersa* (gastropoda : Helicidae). *Heredity*, 83:110–119.

Azzalini, A. (1983). Maximum likelihood estimation of order m for stationary stochastic processes. *Biometrika*, (70):381–387.

Bagnoud, N., Schimithüsen, F. et Sorg, J.-P. (1995). Les parcs à karité et néré au Sud-Mali : analyse du bilan économique des arbres associés aux cultures. *Bois et Forêts Des Tropiques, 244, 9Ũ23.*, (244):9–23.

Bayes, T. (1763). An essay toward solving a problem in the doctrine of chances. *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 53:370–418.

Besag, J. E. (1974). Spatial interaction and the statistical analysis of lattice system (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 36(2):192–236.

Blouin, M. S. (2003). DNA-based methods for pedigree reconstruction and kinship analysis in natural populations. *Trends in Ecology and Evolution*, 18(10):503–511.

Boichard, D., Le Roy, P., Levéziel, H. et Elsan, J.-M. (1998). Utilisation des marqueurs moléculaires en géntique animale. *INRA Prod. Anim.*, 11(1):67–80.

Bouvet, J.-M., Kelly, B.-A., Sanou, H. et Allal, F. (2008). Comparison of marker- and pedigree-based methods for estimating heritability in an agroforestry population of *vitellaria paradoxa* c.f. gaertn. (shea tree). *Genetic resources and crop evolution*, 55:1291–1301.

Cardi, C., Vaillant, A., Sanou, H., Kelly, B. A. et Bouvet, J.-M. (2005). Characterisation of microsatellite markers in the shea tree (*Vitellaria paradoxa* c.f. gaertn) in mali. *Molecular Ecology Notes*, (5):524–526.

Chessel, D., Dufour, A.-B. et Thioulouse, J. (2004). The ade4 package-I- One-table methods. *R News*, 4:5–10.

Chib, S. et Greenberg, E. (1995). Understanding the Metropolis-Hastings algorithm. *The American Statistician*, 49(4):327–335.

Chib, S. et Greenberg, E. (1998). Analysis of multivariate probit models. *Biometrika*, 85(2):347–361.

Clark, P. J. et Evans, F. C. (1954). Distance to nearest neighbour as a measure of spatial relationships in populations. *Ecology*, 35:445–453.

Cockerham, C. C. (1969). Variance of gene frequencies. *Evolution*, 23:72–84.

Cox, D. R. (1975). Partial likelihood. *Biometrika*, (62):269–276.

Cox, D. R. et Reid, N. (2004). A note on pseudolikelihood constructed from marginal densities. *Biometrika*, 91(3):729–737.

De Vienne, D. (1998). Les marqueurs moléculaires et leurs applications. INRA.

Degen, B. (2000). Sgs : Spatial genetic software. computer program and user's manual. http ://kourou.cirad.fr/genetique/software.html.

Degen, B., Petit, R. et Kremer, A. (2001). Sgs-spatial genetic software : a computer program for analysis of spatial genetic and phenotypic structures of individuals and populations. *Journal of Heredity*, 92:447–448.

Efron, B. (2005). Bayesians, frequentists, and scientists. *Journal of the American Statistical Association*, 100(469):1–5.

Falconer, D. S. (1974). *Introduction à la génétique quantitative*. Masson et Cie, Paris.

Frankel, O. H. et Soule, M. E. (1981). *Conservation and Evolution*. Cambridge University Press, Cambridge.

Geman, S. et Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, gibbs distributions and the bayesian restoration of images. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6(6):721–741.

GILLOIS, M. (1964). *La relation d'identité génétique*. Thèse de Doctorat, Faculté des sciences, Paris.

GOUDET, J. (2001). FSTAT, a program to estimate and test gene diversities and fixation indices (version 2.9.3). http ://www2.unil.ch/popgen/softwares/fstat.htm.

HARDESTY, B., DICK, C., KREMER, A. et BERMINGHAM, E. (2005). Spatial genetic structure of *Simarouba amara* aubl. (simaroubaceae), a dioecious, animal-dispersed neotropical tree, on barro colorado island, panama. *Heredity*, 95:290–297.

HARDY, O. et VEKEMANS, X. (1999). Isolation by distance in a continuous population : reconciliation between spatial autocorrelation analysis and population genetics models. *Heredity*, 83:145–154.

HARDY, O. J. (2003). Estimation of pairwise relatedness between individuals and characterization of isolation-by-distance processes using dominant genetic markers. *Molecular Ecology*, 12:1577Ű1588.

HARDY, O. J. et VEKEMANS, X. (2002). Spagedi : a versatile computer program to analyse spatial gentic structure at the individual or population levels. *Molecular Ecology Notes*, 2:618–620.

HARTL, D. L. et CLARK, A. G. (1997). *Principles of population genetics*. Sunderland,Massachusetts, third édition.

HASTINGS, W. (1970). Monte carlo sampling methods using markov chains and their applications. *Biometrika*, 57:97–109.

HEPLER, A. B. (2005). *Improving forensic identification using Bayesian networks and relatedness estimation*. Phd thesis, North Carolina State University, Raleigh, NC.

HOCDÉ, H., LANÇON, J. et TROUCHE, G. (2001). Pour une conception élargie de la sélection participative. *In La sélection participative : impliquer les utilisateurs dans l'amélioration des plantes*, pages 08–17, Montpellier. CIRAD, MICAP.

JACQUARD, A. (1970). *Structures génétiques des populations*. Masson.

KALINOWSKI, S., WAGNER, A. et TAPER, M. (2006). Ml-relate : a computer program for maximum likelihood estimation of relatedness and relationship. *Molecular Ecology Notes*, 6(6):576–579.

KELLY, B. A. (2004). *Impact des pratiques humaines sur la dynamique des populations et sur la diversité génétique de Vitellaria Paradoxa (Karité) dans les systèmes agroforestiers au Sud du Mali*. Thèse de Doctorat, Université de Bamako.

KELLY, B. A., BOUVET, J.-M. et PICARD, N. (2004a). Size class and spatail pattern of *Vitellaria Paradoxa* in relation to farmer's practices in mali. *Agroforestry Systems*, (60):3–11.

KELLY, B. A., HARDY, O. et BOUVET, J.-M. (2004b). Temporal and spatial genetic structure in *Vitellaria Paradoxa* (shea tree) in an agroforestry system in southern mali. *Molecular Ecology*, 13(5):1231–1240.

LI, C. C., WEEKS, D. E. et CHAKRAVATI, A. (1993). Similarity of DNA fingerprints due to chance and relatedness. *Hum. Hered.*, (43):45–52.

LINDSAY, B. G. (1988). Composite likelihood methods. *Contemporary mathematics*, 80:221–239.

LYNCH, M. et RITLAND, K. (1999). Estimation of pairwise relatedness with molecular markers. *Genetics*, 152:1753–1766.

LYNCH, M. et WALSH, B. (1998). *Genetics and Analysis of Quantitative Traits*. Sinauer Associates.

MARIN, J.-M. et ROBERT, C. P. (2007). *Bayesian Core : A Practical Approach to Computational Bayesian Statistics*. Springer.

MCCULLAGH, P. et NELDER, J. A. (1989). *Generalized Linear Models*. Chapman& Hall/CRC, second édition.

METROPOLIS, N., ROSENBLUTH, A., ROSENBLUTH, M., TELLER, A. et TELLER, E. (1953). Equations of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics*, 21(6):1087–1091.

MILLIGAN, M. G. (2003). Maximum-likelihood estimation of relatedness. *Genetics*, 163(3):1153–1167.

MOORE, A. J. et KUKUK, P. F. (2002). Quantitative genetic analysis of natural populations. *Nature Reviews Genetics*, 3:971–978.

MOUSSEAU, T. A., RITLAND, K. et HEATH, D. D. (1998). A novel method for estimating heriability using molecular markers. *Heredity*, (80):218–224.

Nei, M. (1972). Genetic distances between populations. *American Naturalist*, 106:283–292.

Nei, M. (1987). *Molecular Evolutionary Genetics*. Colombia University Press, New York.

Okullo, J., Hall, J. et Obua, J. (2004). Leafing, flowering and fruiting of *Vitelleria paradoxa* subsp. *nilotica* in savanna parklands in Uganda. *Agroforestry Systems*, 60:77–91.

Parent, E. et Bernier, J. (2007). *Le raisonnement bayésien : Modélisation et inférence*. Statistique et probabilités appliquées. Springer-Verlag, Paris.

Press, W., Teukolsky, S., Vetterling, W. et Flannery, B. (1992). *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2nd édition.

Queller, D. et Goodnight, K. (1989). Estimating relatedness using molecular markers. *Evolution*, (43):258–275.

R Development Core Team (2008). *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.

Rice, W. R. (1989). Analysing tables of statistical tests. *Evolution*, 43:223–225.

Ripley, B. (1981). *Spatial Statistics*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics Wiley, New York.

Ritland, K. (1996a). Estimators for pairwise relatedness and individual inbreeding coefficients. *Genet. Res.*, 67:175–186.

Ritland, K. (1996b). A marker-based method for inferences about quantitative inheritance in natural populations. *Evolution*, 50(3):1062–1073.

Ritland, K. (2000). *Adaptive genetic variation in the Wild*, chapitre Detecting Inheritance with Inferred Relatedness in Nature, pages 187–199. Oxford University Press, New York.

Robert, C. (1992). *L'analyse statistique bayésienne*. Paris.

Robert, C. (1996). *Méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov*. Paris.

ROBERTS, G. et SMITH, A. (1994). Simple conditions for the convergence of the gibbs sampler and the metropolis-hastings algorithms. *Stochastic Processes and their Applications*, 49(2):207–216.

ROSSI, J.-P. (1996). Statistical tool for soil biology. xi. autocorrelogram and mantel test. *European Journal of Soil Biology*, 32(4):195–203.

SANOU, H., LOVETT, P. N. et BOUVET, J.-M. (2005). Comparison of quantitative and molecular variation in agroforestry populations of the shea tree (*Vitellaria paradoxa* C.F. Gaertn) in Mali. *Molecular Ecology*, 14:2601–2610.

SAPORTA, G. (1990). *Probabilités, analyse des données et statistique*. Editions Technip, Paris.

SAUTTER, G. (1968). *Les structures agraires en Afrique tropicale*. Centre de documentation universitaire, Paris.

SELKOE, K. A. et TOONEN, R. J. (2006). Microsatellites for ecologist : a practical guide to use and evaluating microsatellite markers. *Ecology Letters*, 9:615–629.

SORENSEN, D. et GIANOLA, D. (2007). *Likelihood, Bayesian and MCMC Methods in Quantitative Genetics*. Springer.

TASSI, P. (1985). *Méthodes statistiques*. Economica.

THOMAS, S. C. (2005). The estimation of genetic relationships using molecular markers and their efficiency in estimating heritability in natural populations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1459):1457–1467.

THOMAS, S. C. et HILL, W. G. (2000). Estimating quantitative genetic parameters using sibships reconstructed from marker data. *Genetics*, 155(4):1961–1972.

THOMAS, S. C., PEMBERTON, J. M. et HILL, W. G. (2000). Estimating variance components in natural popualtions using inferred relationships. *Heredity*, 84:427–436.

THOMPSON, E. A. (1975). The estimation of pairwise relationships. *Ann. Hum. Genet.*, 39:173–188.

VARIN, C. et VIDONI, P. (2005). A note on composite likelihood inference and model selection. *Biometrika*, 92(3):519–528.

Verrier, E., Braband, P. et Gallais, A. (1998). *Faits et concepts de base en génétique quantitative*. Institut National Agronomique Paris-Grignon.

Wang, J. (2002). An estimator for pairwise relatedness using molecular markers. *Genetics*, 160:1203–1215.

Weir, B. S., Anderson, A. D. et Hepler, A. B. (2006). Genetic relatedness analysis : modern data and new challenges. *Nature reviews Genetics*, 7:771–780.

Weir, B. S. et Cockerham, C. C. (1984). Estimating F-statistics for the analysis of population structure. *Evolution*, 38(6):1358–1370.

Wikle, C. K. (2003). Hierarchical bayesian models for predicting the spread of ecological processes. *Ecology*, 84(6):1382–1394.

Yeh, F. et Boyle, T. (1997). Population genetic analysis of co-dominant and dominant markers and quantitative traits. *Belgian Journal of Botany*, pages 129–157.

Résumé La connaissance de l'apparentement génétique entre individus permet d'estimer l'héritabilité des caractères d'intérêt. La possibilité d'estimer l'héritabilité en milieu naturel suscite un intérêt croissant pour l'amélioration génétique des populations. Mais en milieu naturel, le pedigree n'est pas connu. L'utilisation des marqueurs moléculaires permet d'estimer l'apparentement puis d'estimer l'héritabilité. Néanmoins, les approches classiques ne permettent pas d'introduire une information exogène comme l'information spatiale. Or, nous pouvons supposer que deux individus proches géographiquement sont proches génétiquement. L'objectif de ce travail est de développer des modèles statistiques pour l'estimation de l'apparentement et de l'héritabilité à l'aide des marqueurs moléculaires en prenant en compte l'information spatiale. Premièrement, nous construisons un modèle spatial hiérarchique bayésien de l'apparentement. Comme la vraisemblance des observations, modes d'identité par état entre génotypes, est complexe, le modèle statistique pour l'apparentement considéré est celui de la vraisemblance composite. Le lien entre le mode d'identité par descendance et la distance spatiale se fait par l'intermédiaire d'un GLM probit ordinal. Deuxièmement, nous proposons une modélisation simultanée de l'apparentement et de l'héritabilité. Dans la troisième partie, nous proposons différents algorithmes MCMC pour l'inférence des paramètres des modèles. Finalement, l'intérêt du modèle spatial pour l'apparentement est illustré par une application à des données sur le karité (*Vitellaria paradoxa*).
Mots Clés Bayésien hiérarchique, MCMC, Vraisemblance Composite, Apparentement, Héritabilité, Spatial, Marqueurs Moléculaires, Karité

Spatial hierarchical Bayesian Model for relatedness and heritability based on molecular markers.

Abstract The knowledge of genetic relatedness between individuals combined with phenotypic information enables us to estimate the heritability of character of interest. Estimating the heritability in natural populations remains a real challenge for the obvious reason that, in natural populations, the pedigree remains unknown. The use of molecular markers allows the assessment first of relatedness and then of heritability. However, classical approaches do not allow to introduce exogenous information such as geographical information. Nevertheless, we can assume that the closer two individuals are spatially, the more genetically close they are. The aim of this study is to develop statistical models allowing the simultaneous estimation of relatedness and heritability by using molecular markers as well as spatial information. In the first part, we develop a hierarchical spatial Bayesian model for relatedness taking into account spatial information. As the likelihood of the data given by the identity-by-state mode of pairs of genotypes, is not tractable, we propose the use of the composite likelihood approaches. The link between the identity-by-descent mode and the spatial distance is made using ordinal Probit models belonging to the generalized linear models. In the second part, we propose to model relatedness and heritability simultaneously. In the third part, we give different MCMC algorithms for model inference. Finally, the spatial model for relatedness is emphasized by an application on Shea tree (*Vitellaria paradoxa*) data.
Keywords Hierarchical Bayesian, MCMC, Composite Likelihood, Relatedness, Heritability, Spatial, Molecular Markers, Shea Tree.

Discipline : Biostatistiques
CIRAD, UR 39 : Diversité génétique et amélioration des espèces forestières.
TA A-39 / C. Campus international de Baillarguet. 34398 Montpellier Cedex 5 - France