

# UN TEST BOOTSTRAP DE NULLITÉ DES COMPOSANTES DE LA VARIANCE DANS LES MODÈLES NON LINÉAIRES À EFFETS MIXTES

Tom Guédon<sup>1</sup> & Charlotte Baey<sup>2</sup> & Estelle Kuhn<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *MaIAGE, INRAE, Université Paris-Saclay, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas, France*  
*tom.guedon@inrae.fr*

<sup>2</sup> *Laboratoire Paul Painlevé, Université de Lille, 59655 Villeneuve d'Asq, France*  
*charlotte.baey@universite-lille.fr*

<sup>3</sup> *MaIAGE, INRAE, Université Paris-Saclay, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas, France*  
*estelle.kuhn@inrae.fr*

**Résumé.** Nous considérons dans ce travail les tests de nullité des composantes de la variance dans les modèles à effets mixtes. Nous prenons en compte la présence de paramètres de nuisance, c'est-à-dire le fait que certaines variances non testées pourraient également être égales à zéro. Deux problèmes principaux se posent dans ce contexte. Premièrement, sous l'hypothèse nulle, la valeur réelle du paramètre se situe sur la frontière de l'espace des paramètres. De plus, la localisation des paramètres de nuisance étant inconnue, la théorie asymptotique usuelle est inutilisable. Ensuite, dans le contexte spécifique des modèles à effets mixtes non linéaires, la matrice d'information de Fisher est singulière. Nous abordons ces deux points en proposant une procédure de bootstrap paramétrique basée sur le rapport de vraisemblance, qui est applicable même pour les modèles non linéaires. Nous montrons que la procédure est consistante, résolvant à la fois les problèmes de frontière et de singularité. Nous montrons, à travers une étude de simulation, que notre procédure, comparée à l'approche asymptotique, a de meilleures performances avec de petits échantillons et est plus robuste à la présence de paramètres de nuisance.

**Mots-clés.** modèles non linéaire à effets mixtes, Bootstrap, Test d'hypothèse, Matrice d'information de Fisher singulière

**Abstract.** We examine the problem of variance components testing in general mixed effects models using the likelihood ratio test. We account for the presence of nuisance parameters, i.e. the fact that some untested variances might also be equal to zero. Two main issues arise in this context leading to a non regular setting. First, under the null

hypothesis the true parameter value lies on the boundary of the parameter space. Moreover, due to the presence of nuisance parameters the exact location of these boundary points is not known, which prevents from using classical asymptotic theory of maximum likelihood estimation. Then, in the specific context of nonlinear mixed-effects models, the Fisher information matrix is singular at the true parameter value. We address these two points by proposing a shrunk parametric bootstrap procedure, which is straightforward to apply even for nonlinear models. We show that the procedure is consistent, solving both the boundary and the singularity issues. We show through a simulation study that, compared to the asymptotic approach, our procedure has a better small sample performance and is more robust to the presence of nuisance parameters.

**Keywords.** Nonlinear mixed effects models, Bootstrap, Hypothesis testing, Singular Fisher information matrix

## 1 Introduction

Les modèles à effets mixtes constituent un puissant outil statistique pour modéliser des études longitudinales avec des mesures répétées, ou des données présentant une structure latente inconnue. Ces modèles permettent de prendre en compte deux types de variabilités. La première est celle existant entre différents individus, la deuxième est celle due aux différentes mesures effectuées sur le même individu. Ces variabilités sont modélisées par deux types d'effets : d'une part, des effets aléatoires qui varient d'un individu à l'autre, et d'autre part, des effets fixes, communs à tous les individus de la population (voir [4], [2]).

Du point de vue de la modélisation, pouvoir distinguer parmi tous les effets ceux qui peuvent être modélisés en tant qu'effets fixes permettrait de réduire le nombre de paramètres du modèle. Cela aiderait également à mieux identifier les processus à l'origine de la variabilité observée dans la population. Cette question peut se reformuler sous la forme d'un test d'hypothèses portant sur la nullité de certaines composantes de la variance des effets aléatoires.

Pour réaliser ce test, les difficultés à prendre en compte sont les suivantes : les variances égales à zéro sont sur la frontière de l'espace des paramètres, ce qui change la distribution asymptotique des statistiques considérées. Ainsi, si des variances non testées sont nulles, on ne peut pas déterminer la distribution asymptotique de la statistique de test qui dépend de la position de ces paramètres de nuisance [5]. Ensuite nous montrons que ces paramètres de nuisance induisent une dégénérescence de la matrice d'information de

Fisher. Ces problématiques rendent le test asymptotique difficile, ou même parfois impossible, à mettre en place.

Nous proposons une procédure de bootstrap paramétrique basée sur la statistique du rapport de vraisemblance pour réaliser ce test. Nous montrons qu'en choisissant correctement le paramètre utilisé pour générer les échantillons bootstrap, nous proposons une procédure de test bootstrap consistante même en présence de paramètres de nuisance. Nous illustrons ces résultats théoriques sur des données simulées. Notre contribution réside dans l'applicabilité du test aux modèles non linéaires, et dans la prise en compte de variances d'effets aléatoires non testées et égales à zéros.

## 2 Méthodologie proposée

### 2.1 Modèles à effets mixtes

Considérons  $N$  individus mesurés chacun  $J$  fois, où  $N$  et  $J$  sont des entiers non négatifs. Notons  $y_{ij}$  ( $i = 1, \dots, N; j = 1, \dots, J$ ) la  $j$ -ième observation du  $i$ -ième individu. Nous considérons le modèle non linéaire à effets mixtes suivant

$$\begin{cases} y_{ij} = g(x_{ij}, \beta, \Lambda \xi_i) + \varepsilon_{ij} & \varepsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2) \\ \xi_i \sim \mathcal{N}(0, I_p) \end{cases}, \quad (1)$$

où  $(\xi_i)_{i=1, \dots, N}$  et  $(\varepsilon_{ij})_{i=1, \dots, N, j=1, \dots, J}$  sont des variables aléatoires mutuellement indépendantes,  $g$  est une fonction non linéaire connue,  $x_{ij}$  rassemble toutes les covariables de la  $j$ -ième observation du  $i$ -ième individu,  $\beta \in \mathbb{R}^b$  est le vecteur des effets fixes,  $\Lambda \in \mathcal{L}_p^+$  est une matrice triangulaire inférieure, paramètre d'échelle de l'effet aléatoire  $\xi_i$ , et  $\sigma^2$  est la variance positive du bruit.

**Remarque 1** *La définition du modèle (1) est légèrement plus générale que la terminologie habituelle des modèles à effets mixtes [4, p. 306], qui définit  $y_{ij} = g(v_{ij}, \phi_i) + \varepsilon_{ij}$ , avec  $\phi_i = A_{ij}\beta + B_{ij}b_i$  le  $i$ -ième paramètre individuel,  $\beta$  le vecteur des effets fixes associé à l'effet aléatoire  $b_i \sim \mathcal{N}(0, \Gamma)$ , et où  $v_{ij}$ ,  $A_{ij}$  et  $B_{ij}$  sont des covariables connues. Le modèle (1) couvre cette définition en prenant  $x_{ij} = (v_{ij}, B_{ij}, A_{ij})$  et  $b_i = \Lambda \xi_i$ .*

### 2.2 Tests des composantes de la variance

Dans cette section, nous présentons notre procédure de test.

Soit  $r \in \{1, \dots, p\}$  le nombre de variances à tester. Sans perte de généralité, nous supposons que nous testons la nullité des  $r$  dernières variances dans  $\Gamma = \Lambda\Lambda^T$ . Par conséquent, considérons la notation de matrice en bloc suivante

$$\Lambda = \left( \begin{array}{c|c} \Lambda_1 & 0_{(p-r) \times r} \\ \hline \Lambda_{12} & \Lambda_2 \end{array} \right),$$

où  $\Lambda_1 \in \mathcal{L}_{p-r}^+$ ,  $\Lambda_2 \in \mathcal{L}_r^+$  et  $\Lambda_{12} \in \mathcal{M}_{r \times (p-r)}(\mathbb{R})$ .

Nous écrivons  $\theta_0$  le vrai paramètre sur lequel nous considérons le test suivant :

$$H_0 : \theta_0 \in \Theta_0 \quad \text{contre} \quad H_1 : \theta_0 \in \Theta, \quad (2)$$

où

$$\begin{aligned} \Theta_0 &= \{\theta \in \mathbb{R}^q \mid \beta \in \mathbb{R}^b, \Lambda_1 \in \mathcal{L}_{p-r}^+, \Lambda_2 = 0, \Lambda_{12} = 0, \sigma^2 \in \mathbb{R}_*^+\} \\ \Theta &= \{\theta \in \mathbb{R}^q \mid \beta \in \mathbb{R}^b, \Lambda \in \mathcal{L}_p^+, \sigma^2 \in \mathbb{R}^+\} \end{aligned}$$

où  $\mathcal{L}_k^+$  est l'ensemble des matrices triangulaires inférieures avec des coefficients diagonaux positifs ou nuls.

**Remarque 2** *Nous n'imposons pas que la diagonale de  $\Lambda_1$  soit strictement positive, ce qui permet à certaines variances non testées d'être égales à zéro.*

Nous considérons la statistique du test du rapport de vraisemblance définie comme :

$$\text{LRT}(y_{1:N}) = -2 \left( \sup_{\theta \in \Theta} l(\theta; y_{1:N}) - \sup_{\theta \in \Theta_0} l(\theta; y_{1:N}) \right).$$

$$\text{où } l(\theta; y_{1:N}) = \sum_{i=1}^N \log f(y_i; \theta)$$

### 2.3 Procédure de test

Nous proposons une procédure de test par bootstrap paramétrique utilisant un paramètre de bootstrap  $\theta_N^*$  et  $B \in \mathbb{N}^*$  échantillons bootstrap pour tester (2) avec une erreur de type I  $\alpha \in [0, 1]$ .

---

**Algorithm 1** Procédure de bootstrap paramétrique

---

Entrée:  $c_N > 0$ ,  $B \in \mathbb{N}^*$ ,  $0 < \alpha < 1$

Fixer  $\beta_N^* = \hat{\beta}_N$ ,  $\Lambda_N^* = \hat{\Lambda}_N$ , et  $\sigma_N^{*2} = \hat{\sigma}_N^2$

Fixer  $\Lambda_{2,N}^* = \Lambda_{12,N}^* = 0$

Fixer  $[\Lambda_{1,N}^*]_{mn} = [\hat{\Lambda}_{1,N}]_{mn} \mathbb{1}_{[\hat{\Lambda}_{1,N}]_{mn} > c_N}$

Pour  $b = 1, \dots, B$

    Pour  $i = 1, \dots, N$ , simuler indépendamment  $\varepsilon_i^{*,b} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_N^{*2} I_J)$  et  $\xi_i^{*,b} \sim \mathcal{N}(0, I_p)$

    Reconstruire la  $i$ ème réponse du  $b$ ième échantillon bootstrap  $y_i^{*,b} = g(x_i, \beta_N^*, \Lambda_N^* \xi_i^{*,b}) + \varepsilon_i^{*,b}$

    Calculer la statistique de test bootstrap  $\text{LRT}(y_{1:N}^{*,b})$

Calculer la  $p$ -value bootstrap :  $p_{boot} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \mathbb{1}_{\text{LRT}(y_{1:N}^{*,b}) > \text{LRT}(y_{1:N})}$

Rejeter  $H_0$  si  $p_{boot} < \alpha$

---

### 3 Étude théorique

Cette section résume les principaux résultats théoriques de ce travail. Nous ne détaillons pas les différentes hypothèses de régularité imposées au modèle, qu'on pourra retrouver en détail dans [3]. Dans un premier temps nous formalisons ce que nous appelons les paramètres de nuisance. Nous supposons que, en plus des dernières  $r$  variances testées,  $m$  variances non testées sont nulles. Sans perte de généralité, nous supposons que les dernières  $m + r$  variances des paramètres individuels sont nulles, de sorte que  $\Lambda_0$  est de la forme

$$\Lambda_0 = \left( \begin{array}{c|c|c} \Lambda_1^{nonuis} & 0_{(p-r-m) \times m} & 0_{(p-r-m) \times r} \\ \Lambda_{12}^{nuis} & \Lambda_1^{nuis} & 0_{m \times r} \\ \Lambda_{12,1} & \Lambda_{12,2} & \Lambda_2 \end{array} \right) = \left( \begin{array}{c|c|c} \Lambda_1^{nonuis} & 0_{(p-r-m) \times m} & 0_{(p-r-m) \times r} \\ 0_{m \times (p-r-m)} & 0_{m \times m} & 0_{m \times r} \\ 0_{r \times (p-r-m)} & 0_{r \times m} & 0_{r \times r} \end{array} \right)$$

Il est important de noter qu'en applications réelles, les  $m$  lignes induisant des paramètres de nuisance sont situées à des positions inconnues dans la matrice  $\Lambda$ , et que les  $p - m - r$  variances restantes sont strictement positives, ce qui équivaut à ce que les coefficients diagonaux de  $\Lambda_1^{nonuis}$  soient strictement positifs.

Nous divisons maintenant le paramètre en  $\theta = (\psi, \delta, \lambda)$ , où  $\lambda$  représente tous les coefficients de  $\Lambda_2$  et  $\Lambda_{12,2}$ ,  $\delta$  représente les coefficients dans  $\Lambda_1^{nuis}$  et  $\Lambda_{12}^{nuis}$  et  $\psi$  regroupe tous les autres paramètres.

La proposition suivante décrit le fait que si la matrice d'information de Fisher existe, elle présentera des blocs égaux à zéro, et sera donc singulière. Cela formalise le problème

de singularité induit par le paramètre de nuisance  $\delta$ .

**Proposition 1** *Sous des hypothèses de régularité, pour  $k = 0, 1$ , pour tout  $y \in \mathbb{R}^J$ ,  $\nabla_{\delta}^{2k+1} \log f(y; \theta_0) = 0$  et  $\nabla_{\lambda}^{2k+1} \log f(y; \theta_0) = 0$ . En particulier,  $\text{var} \nabla_{\delta} l(\theta; y_{1:N}) = 0$  et  $\text{var} \nabla_{\lambda} l(\theta; y_{1:N}) = 0$ .*

**Proposition 2** *Sous des hypothèses de régularité :*

$$\arg \max_{\theta \in \Theta} l(\theta; y_{1:N}) = \theta_0 + o_p(1)$$

$$\arg \max_{\theta \in \Theta_0} l(\theta; y_{1:N}) = \theta_0 + o_p(1)$$

Un choix naturel pour le paramètre bootstrap  $\theta_N^*$  est l'estimateur du maximum de vraisemblance. Cependant, le bootstrap échoue en présence des paramètres de nuisance  $\delta$ . C'est pourquoi il est nécessaire de faire attention lors du choix de  $\delta_N^*$ . Pour expliquer et résoudre ce problème, nous devons d'abord dériver la vitesse de convergence de l'estimateur du maximum de vraisemblance.

**Proposition 3** *Soient  $\hat{\theta}_N = (\hat{\psi}_N, \hat{\delta}_N, \hat{\lambda}_N)$  et  $\tilde{\theta}_N = (\tilde{\psi}_N, \tilde{\delta}_N, 0_{d_{\lambda}})$  respectivement les estimateurs du maximum de vraisemblance non restreint et restreint de  $\theta$ . Sous des hypothèses de régularité, on a  $(\hat{\psi}_N, \tilde{\psi}_N) = O_p(N^{-1/2})$ ,  $(\hat{\delta}_N, \tilde{\delta}_N, \hat{\lambda}_N) = O_p(N^{-1/4})$ .*

Nous pouvons maintenant énoncer le principal résultat de ce travail qui garantit la consistance de la procédure bootstrap.

**Théorème 1** *Sous des hypothèses de régularité, si  $\theta_N^*$  est choisi de telle sorte que  $\theta_N^* \in \Theta_0$ ,  $\theta_N^* = \theta_0 + o_p(1)$  et  $N^{1/4} \delta_N^* = o_p(1)$  alors lorsque  $N \rightarrow +\infty$ , il est vrai en probabilité que*

$$\text{pr}^* \text{LRT}(y_{1:N}^*) \leq t \longrightarrow \text{pr}(\text{LRT}_{\infty} \leq t). \quad (3)$$

Une manière de choisir  $\theta_N^*$  qui satisfait l'hypothèse du théorème 1 est de suivre l'idée de [1] et de seuiliser le paramètre vers 0. La proposition (4), suivante donne une procédure pour choisir  $\theta_N^*$  et une justification du choix fait dans l'algorithme 1.

**Proposition 4** *Soit  $(c_N)_{N \in \mathbb{N}}$  une suite telle que  $\lim_{N \rightarrow +\infty} c_N = 0$  et  $\lim_{N \rightarrow +\infty} N^{1/4} c_N = +\infty$ .*

*Soit  $\hat{\theta}_N = (\hat{\psi}_N, \hat{\delta}_N, \hat{\lambda}_N)$  un estimateur du maximum de vraisemblance (restreint ou non) de  $\theta_0 = (\psi_0, 0_{d_{\delta}}, 0_{d_{\lambda}})$ . Sous des hypothèses de régularité, en choisissant  $\theta_N^* = (\psi_N^*, \delta_N^*, \lambda_N^*)$  tel que:  $\forall k = 1, \dots, d_{\psi} \psi_{N,k}^* = \hat{\psi}_{N,k} \mathbb{1}(\hat{\psi}_{N,k} > c_N)$ ,  $\forall k = 1, \dots, d_{\delta} \delta_{N,k}^* = \hat{\delta}_{N,k} \mathbb{1}(\hat{\delta}_{N,k} > c_N)$  et  $\lambda_N^* = 0_{d_{\lambda}}$  alors,  $\theta_N^*$  vérifie l'hypothèse du théorème 1.*

## 4 Étude de simulation

Pour cette étude de simulation nous considérons tout d'abord un modèle linéaire à deux effets aléatoires:

$$y_{ij} = \beta_1 + \lambda_1 \xi_{i1} + (\beta_2 + \lambda_2 \xi_{i2})j + \varepsilon_{ij}$$

où l'on teste la nullité de  $\lambda_2$ :

$$H_0 : \lambda_2 = 0 \quad \text{contre} \quad H_1 : \lambda_2 > 0$$

. La Table 1 présente les niveaux estimés pour différentes tailles d'échantillon. On compare la procédure bootstrap à la procédure asymptotique.

Level $\alpha$	$N = 10$		$N = 20$		$N = 30$		$N = 40$		$N = 100$		max sd
	boot	asym	boot	asym	boot	asym	boot	asym	boot	asym	
1%	1.14	0.68	0.98	0.68	1.20	0.94	0.74	0.70	0.86	0.72	0.15
5%	5.20	3.64	5.22	3.82	5.74	4.30	4.86	3.94	5.26	4.50	0.33
10%	10.72	7.16	10.80	7.98	10.30	8.40	10.80	8.44	10.34	8.86	0.44

Table 1: Niveaux empiriques (en pourcentage) dans le test qu'une variance est nulle dans un modèle linéaire à deux effets aléatoires. L'expérience a été répétée  $K = 5000$  fois et  $B = 500$  échantillons bootstrap ont été utilisés pour chaque expérience

Dans un second temps, on évalue la procédure sur un modèle non linéaire. On considère le modèle de croissance logistique défini comme suit :

$$y_{ij} = \frac{\beta_1 + \lambda_1 \xi_{i1}}{1 + \exp\left(-\frac{x_{ij} - (\beta_2 + \lambda_2 \xi_{i2})}{\beta_3 + \lambda_3 \xi_{i3}}\right)} + \varepsilon_{ij}$$

La Table 2 montre les résultats de l'expérience. On compare la procédure bootstrap à la procédure asymptotique.

Level $\alpha$	boot	asym	max sd
1%	0.80	0.80	0.28
5%	5.10	3.60	0.70
10%	10.30	7.00	0.96

Table 2: Niveaux empiriques (en pourcentage) dans le test qu'une variance est nulle dans un modèle non linéaire à trois effets aléatoires. L'expérience a été répétée  $K = 1000$  fois  $B = 300$  échantillons bootstrap ont été utilisés pour chaque expérience

Pour finir nous illustrons l'effet de la présence de paramètres de nuisance sur la procédure de test. Pour cela, on considère un modèle linéaire à 8 effets aléatoires, et nous faisons croître le nombre de variances égales à zéro. Nous comparons les niveaux empiriques estimés pour trois différentes valeurs du paramètre de seuillage.

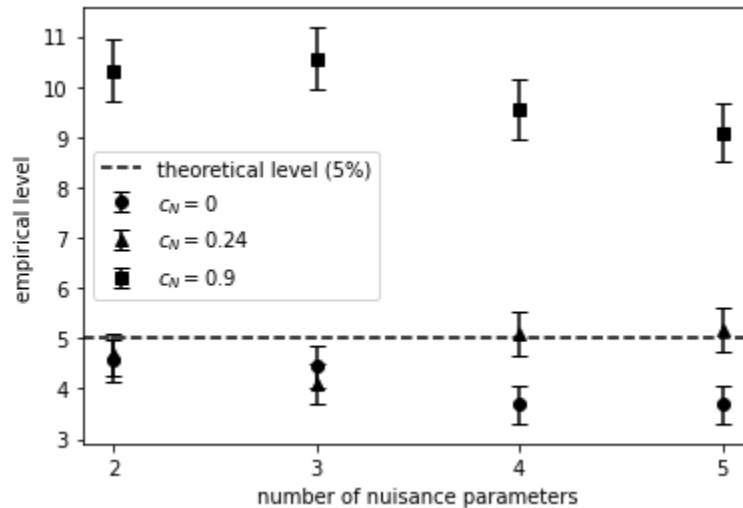


Figure 1: Comparaison des niveaux empiriques estimés pour des valeurs de seuillage différentes et un nombre de paramètres de nuisance croissant. Niveaux empiriques estimés sur  $K = 2500$  jeux de données de taille  $N = 30$  avec  $B = 300$  échantillons bootstrap pour chaque expérience.

## 5 Conclusion

Pour conclure nous proposons une procédure de bootstrap paramétrique pour réaliser un test sur les composantes de la variance dans les modèles à effets mixtes. Notre procédure présente les avantages de 1) s'appliquer indifféremment aux modèles linéaires et non linéaires 2) prendre en compte la potentielle présence de paramètres de nuisances et 3) d'être asymptotiquement de niveau exacte, malgré les problèmes de bord et la singularité de la matrice d'information de Fisher.

## References

- [1] Giuseppe Cavaliere, Heino Bohn Nielsen, Rasmus Søndergaard Pedersen, and Anders Rahbek. Bootstrap inference on the boundary of the parameter space, with application to conditional volatility models. *Journal of Econometrics*, 2020.
- [2] Marie Davidian and David M Giltinan. *Nonlinear models for repeated measurement data*. Routledge, 2017.
- [3] Tom Guédon, Charlotte Baey, and Estelle Kuhn. Bootstrap test procedure for variance components in nonlinear mixed effects models in the presence of nuisance parameters and singular fisher information matrix. *arXiv preprint arXiv:2306.10779*, 2023.
- [4] José Pinheiro and Douglas Bates. *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. Springer science & business media, 2006.
- [5] Steven G Self and Kung-Yee Liang. Asymptotic properties of maximum likelihood estimators and likelihood ratio tests under nonstandard conditions. *Journal of the American Statistical Association*, 82(398):605–610, 1987.