

Université de Montréal

Bifurcation de Hopf dans un modèle de signallement de
NF- κ B

par

Justin Le Sauteur-Robitaille

Département de mathématiques et de statistique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en mathématiques appliquées

9 décembre 2018

Sommaire

Le système de signalisation cellulaire du NF- κ B affecte plus de 150 gènes dans la cellule d'un mammifère[1, 4, 7]. Cela nous mène à vouloir analyser ce facteur de transcription pour voir son effet dans la cellule. Un fait important rapporté par plusieurs scientifiques dont Krishna et al. [1] est l'apparition d'oscillations dans la quantité observée de NF- κ B nucléaire : cela suppose une transition dans la quantité de NF- κ B à partir d'un état stable. C'est ce changement de comportement qui est l'objet de notre étude, la transition de l'état dans le modèle à l'étude se manifestant par une bifurcation de Hopf. Nous démontrons l'existence d'un état stationnaire dans un modèle simplifié, tridimensionnel, sa stabilité asymptotique et la bifurcation menant à un changement de comportement de l'état, déterminant en particulier la nature de la bifurcation de Hopf, qui s'avère surcritique. Nous concluons en simulant avec XPPAUT les diagrammes de bifurcations pour différents modèles et différents paramètres pour observer leur similitudes locales et leurs divergences globales.

Mots-clés : Bifurcation de Hopf, cycle limite, oscillations, solutions périodiques, système de signalisation, variété centre, forme normale, facteur de transcription, XPPAUT.

Summary

The signaling system for the transcription factor NF- κ B is involved in over 150 genes in a mammal cell [1, 4, 7]. This leads scientists to try to analyse this molecule to understand its effect on a cell. Many scientists, including Krishna and al. [1], noticed oscillations in the amount of nucleic NF- κ B. Before anyone noticed those oscillations, the quantities were thought to be somewhat stable, and they are, but not in every condition. This change of condition creates this instability and the transition of such stability for the stationary solution is caused by a Hopf bifurcation. To determine the existence of the stationary state in the tridimensional system and to analyse the bifurcation is important to predict the oscillations that might appear in certain conditions. It is then necessary to determine what kind of cycle appears or disappears at the bifurcation to understand the stability of those periodic solutions, of those oscillations. Finally, we simulate numerically the bifurcation diagrams for two models and different parameters to observe the local similarities and global divergence of the diagrams.

Keywords : Hopf bifurcation, limit cycle, oscillations, periodic solutions, signaling system, centre manifold, normal form, transcription factor, XPPAUT.

Table des matières

Sommaire	iii
Summary	v
Remerciements	1
Introduction	3
Chapitre 1. Modèles de Krishna	5
1.1. Modèle à sept variables	5
1.2. Modèle à quatre variables.....	8
1.3. Modèle à trois variables.....	10
1.4. Modèle servant à l'analyse	11
Chapitre 2. Existence de l'état stationnaire	13
2.1. Argument numérique	14
2.2. Argument graphique.....	15
Chapitre 3. Stabilité de l'état stationnaire	17
Chapitre 4. Théorie nécessaire à l'analyse	21
Chapitre 5. Analyse de la bifurcation	25
5.1. Première transformation du système	25
5.2. Transformation linéaire du système	28
5.3. Transformation vers la variété centre.....	31
5.4. Analyse de la variété centre.....	34
Chapitre 6. Diagrammes de bifurcation	37
6.1. Diagrammes de bifurcation du modèle à 3 variables	37

6.2.	Diagrammes de bifurcation du modèle à 4 variables	38
6.3.	Discussion sur le modèle à 7 variables	40
Chapitre 7.	Simulations avec les autres paramètres	41
7.1.	Paramètre A.....	41
7.2.	Paramètre B.....	42
7.3.	Paramètre C.....	43
7.4.	Paramètre δ	44
Chapitre 8.	Conclusions.....	45
Bibliographie.....		47
Annexe A.	Calcul du polynôme caractéristique.....	A-i
Annexe B.	Transformation du système vers (u,v,w).....	B-i
B.1.	Calcul de u'	B-i
B.2.	Calcul de w'	B-ii
Annexe C.	Transformation du système vers (x,y,z).....	C-i
C.1.	Calcul de $F(x,y,z)$	C-i
C.2.	Calcul de $H(x,y,z)$	C-iv

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier mon directeur de mémoire, Jacques Bélair, pour toute l'aide qu'il m'a apporté, pour toutes les connaissances qu'il m'a transmises ainsi que tout le temps qu'il a consacré pour que je mène ce projet à terme.

Je remercie mes parents et mes grands-parents qui m'ont soutenu pendant toutes mes études, qui m'ont encouragé à persévérer dans les moments difficiles, qui m'ont permis de passer les meilleurs années de ma vie à l'université. Je les remercie de tous leurs efforts et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. À mes parents et mon frère plus spécifiquement, merci d'avoir tenté de comprendre ce que je faisais dans mes études. Vous n'aurez plus à me le demander et tenter de vous en rappeler.

Un merci tout spécial à tous mes amis que je me suis fait à l'université, Marie-Christine, Léonard, Julie, Francis, Florence, Manuela, Emma... Merci pour votre support, que ce soit dans ma vie académique ou personnelle. Je vous remercie pour avoir fait en sorte que les journées de travail paraissent moins longues, pour avoir rendu la recherche un peu moins solitaire ainsi que de m'avoir montré c'est merveilleux d'avoir des amis en mathématiques.

Finalement, merci à tous ceux que je ne mentionne pas mais qui m'ont aidé de près ou de loin à terminer mes études que ce soit par leur présence ou leur soutien.

Introduction

Le facteur de transcription NF- κ B¹ participe activement à plusieurs procédés à l'intérieur des cellules de mammifères. Il influence plus de 150 gènes ce qui le rend important dans plusieurs aspects de la cellule. Ce facteur de transcription aide aux signalements inter- et intracellulaire ainsi que dans la croissance, la survie et l'apoptose de la cellule. Puisque le NF- κ B affecte autant de gènes, il a le potentiel d'être la cible de médicaments pour contrer les maladies inflammatoires chroniques ou assister un traitement de chimiothérapie. Le système de production du NF- κ B nucléaire est un système à rétroaction négative [1, 4, 7] ce qui veut dire que dépendamment de la quantité présente de cette molécule, elle peut inhiber sa propre production. Cette rétroaction rend donc son modèle susceptible à des oscillations dans certaines quantités d'ARNm ou de protéines. Krishna et al. [1] se sont intéressés à ces oscillations et ont conçu un modèle simplifié basé sur ceux de Hoffman et al. [1, 7]. Le modèle original se déclinait en sept dimensions, et les simplifications faites par Krishna servent à éliminer des molécules n'intervenant pas directement sur NF- κ B, ainsi qu'à en retirer des réactions lentes, ce qui mène à un système en trois dimensions.

Ce modèle tridimensionnel est étudié pour en évaluer l'état stationnaire et sa stabilité en fonction d'un paramètre de bifurcation. Dans ce genre de modèle, les oscillations sont généralement le signe de la présence d'un cycle limite, dont l'apparition ou la disparition, ainsi qu'un changement de la stabilité de l'état stationnaire, survient lors d'une bifurcation de Hopf [2, 5]. Ce changement de nature de l'état stationnaire peut faire apparaître ou disparaître ces oscillations dans les variables et les faire s'approcher ou s'éloigner du cycle limite. Ainsi, on peut déterminer la valeur critique du paramètre de bifurcation en analysant le polynôme caractéristique de la matrice jacobienne évaluée en notre état. Le critère de Routh-Hurwitz [3] est utile pour déterminer le signe des parties réelles des valeurs propres et ainsi la stabilité de l'état. Ce théorème peut aussi situer la bifurcation ce qui est important pour analyser le comportement local des solutions de chaque côté de la bifurcation. Il faut pour cela transformer le système tridimensionnel pour tout d'abord le centrer autour de l'origine, le mettre sous une forme dite normale, puis le projeter sur une variété centre bidimensionnelle [2]. À l'aide du théorème de Hopf, on peut déterminer le type de cycle

1. abbréviation de *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*.

limite qui apparaît et la direction de la bifurcation, à savoir si elle est surcritique ou sous-critique.

Une fois l'analyse théorique effectuée, elle sera complétée par l'emploi de méthodes numériques, soit des simulations numériques d'une part, et des méthodes de continuation d'autre part. Une comparaison sommaire entre les systèmes heptadimensionnels, quadridimensionnels et tridimensionnels sera aussi présentée.

Chapitre 1

Modèles de Krishna

Ce chapitre reprend l'essentiel de l'article de Krishna et al.[1], incluant son supplément, et en explicite certains calculs : il consiste en la dérivation du modèle à sept variables, et la démarche de réduction au modèle tridimensionnel.

1.1. Modèle à sept variables

Dans le modèle que Krishna et al. utilisent comme point de départ, chaque équation représente le taux de variation d'une molécule et comment sa création est affectée par les concentrations des autres molécules. Les variables N_n et N représentent respectivement le NF- κ B nucléaire libre et cytoplasmique ; les variables I_n et I représentent respectivement le I κ B nucléaire libre et cytoplasmique ; $(NI)_n$ et (NI) sont les variables du complexe NF- κ B-I κ B nucléaire et cytoplasmique et finalement I_m , la variable pour le I κ B ARNm. Ces variables ont toutes comme unité de mesure les micromoles par litre. Le modèle contient, en plus de ces 7 variables, une douzaine de paramètres :

$$\frac{dN_n}{dt} = k_{Nin}N - k_{fn}N_nI_n + k_{bn}(NI)_n, \quad (1.1.1a)$$

$$\frac{dI_m}{dt} = k_tN_n^2 - \gamma_mI_m, \quad (1.1.1b)$$

$$\frac{dI}{dt} = k_{tl}I_m - k_fNI + k_b(NI) - k_{Iin}I + k_{Iout}I_n, \quad (1.1.1c)$$

$$\frac{dN}{dt} = -k_fNI + (k_b + \alpha)(NI) - k_{Nin}N, \quad (1.1.1d)$$

$$\frac{d(NI)}{dt} = k_fNI - (k_b + \alpha)(NI) + k_{NIout}(NI)_n, \quad (1.1.1e)$$

$$\frac{dI_n}{dt} = k_{Iin}I - k_{Iout}I_n - k_{fn}N_nI_n + k_{bn}(NI)_n, \quad (1.1.1f)$$

$$\frac{d(NI)_n}{dt} = k_{fn}N_nI_n - (k_{bn} + k_{NIout})(NI)_n. \quad (1.1.1g)$$

Les paramètres k_{Nin} , k_{Iin} , k_{Iout} , k_{NIout} , k_{tl} , k_b , k_{bn} et γ_m , qui représentent des constantes de vitesse, se mesurent en min^{-1} ; quant aux paramètres k_t , k_f et k_{fn} , leur unité de mesure est le $\mu M^{-1}min^{-1}$. Finalement, le paramètre α se mesure en $\mu M min^{-1}$.

À partir de ce modèle, Krishna et al. ont postulé des approximations pour simplifier l'ensemble des équations. Tout d'abord, ils expliquent que les paramètres k_f et k_{fn} sont très grands par rapport aux autres et posent donc que les complexes protéiques que les molécules forment sont en équilibre. Il s'agit d'une hypothèse de quasi-équilibre, loin d'être inusitée en dynamique chimique, et qui s'exprime comme

$$k_f NI \approx (k_b + \alpha)(NI), \quad (1.1.2)$$

$$k_{fn} N_n I_n \approx (k_{bn} + k_{NIout})(NI)_n. \quad (1.1.3)$$

À partir de ces approximations, ils ont observé que les quantités $I_n^{tot} \equiv I_n + (NI)_n$ et $N_c^{tot} \equiv N + (NI) = N_{tot} - N_n$ ne varient pas beaucoup. À l'aide de ces équations et approximations, on peut réécrire un certain nombre de termes. Par exemple, en utilisant l'approximation (1.1.2) dans l'équation de N_c^{tot} on reformule la valeur de (NI) :

$$\begin{aligned} N + (NI) &= N_{tot} - N_n \\ \frac{(k_b + \alpha)(NI)}{k_f I} + (NI) &= N_{tot} - N_n \\ \frac{K_I(NI)}{I} + (NI) &= N_{tot} - N_n \quad \text{où } K_I \equiv \frac{k_b + \alpha}{k_f} \\ \frac{(K_I + I)(NI)}{I} &= N_{tot} - N_n \\ (NI) &= (N_{tot} - N_n) \frac{I}{K_I + I} \end{aligned} \quad (1.1.4)$$

De façon similaire, on peut réécrire N en fonction des autres variables :

$$\begin{aligned} N + (NI) &= N_{tot} - N_n \\ N + \frac{k_f NI}{k_b + \alpha} &= N_{tot} - N_n \\ N + \frac{NI}{K_I} &= N_{tot} - N_n \quad \text{où } K_I \equiv \frac{k_b + \alpha}{k_f} \\ \frac{(K_I + I)N}{K_I} &= N_{tot} - N_n \\ N &= (N_{tot} - N_n) \frac{K_I}{K_I + I} \end{aligned} \quad (1.1.5)$$

En utilisant l'approximation (1.1.3) avec l'équivalence $I_n^{tot} \equiv I_n + (NI)_n$, on peut aussi exprimer I_n et $(NI)_n$ en fonction des autres paramètres :

$$\begin{aligned}
I_n + (NI)_n &\equiv I_n^{tot} \\
\frac{(k_{bn} + k_{NIout})(NI)_n}{k_{fn}N_n} + (NI)_n &= I_n^{tot} \\
\frac{K_N(NI)_n}{N_n} + (NI)_n &= I_n^{tot} \quad \text{où } K_N \equiv \frac{(k_{bn} + k_{NIout})}{k_{fn}} \\
\frac{K_N + N_n}{N_n}(NI)_n &= I_n^{tot} \\
(NI)_n &= I_n^{tot} \frac{N_n}{K_N + N_n}
\end{aligned} \tag{1.1.6}$$

$$\begin{aligned}
I_n + (NI)_n &\equiv I_n^{tot} \\
I_n + \frac{k_{fn}N_n I_n}{(k_{bn} + k_{NIout})} &= I_n^{tot} \\
I_n + \frac{N_n I_n}{K_N} &= I_n^{tot} \quad \text{où } K_N \equiv \frac{(k_{bn} + k_{NIout})}{k_{fn}} \\
\frac{K_N + N_n}{K_N} I_n &= I_n^{tot} \\
I_n &= I_n^{tot} \frac{K_N}{K_N + N_n}
\end{aligned} \tag{1.1.7}$$

À l'aide de ces quatres expressions, on peut modifier les équations originales et simplifier le modèle. Ainsi l'équation (1.1.1a) devient :

$$\begin{aligned}
\frac{dN_n}{dt} &= k_{Nin}N - k_{fn}N_n I_n + k_{bn}(NI)_n \\
\frac{dN_n}{dt} &= k_{Nin}N - k_{fn}N_n I_n^{tot} \frac{K_N}{K_N + N_n} + k_{bn}I_n^{tot} \frac{N_n}{K_N + N_n} \\
\frac{dN_n}{dt} &= k_{Nin}N - k_{NIout} \frac{N_n I_n^{tot}}{K_N + N_n} \quad \text{où } -k_{fn}K_N + k_{bn} \equiv -k_{NIout} \\
\frac{dN_n}{dt} &= k_{Nin} \frac{(N_{tot} - N_n)K_I}{K_I + I} - k_{NIout} \frac{N_n I_n^{tot}}{K_N + N_n}
\end{aligned} \tag{1.1.8}$$

L'équation (1.1.1b) reste inchangée, mais l'équation (1.1.1c) est modifiée :

$$\begin{aligned}
\frac{dI}{dt} &= k_{tl}I_m - k_f NI + k_b(NI) - k_{Iin}I + k_{Iout}I_n \\
\frac{dI}{dt} &= k_{tl}I_m - (k_b + \alpha)(NI) + k_b(NI) - k_{Iin}I + k_{Iout}I_n^{tot} \frac{K_n}{K_N + N_n} \\
\frac{dI}{dt} &= k_{tl}I_m - \alpha(NI) - k_{Iin}I + k_{Iout}I_n^{tot} \frac{K_n}{K_N + N_n} \\
\frac{dI}{dt} &= k_{tl}I_m - \alpha \frac{(N_{tot} - N_n)I}{K_I + I} - k_{Iin}I + k_{Iout}I_n^{tot} \frac{K_n}{K_N + N_n}
\end{aligned} \tag{1.1.9}$$

Par contre, une dernière variable apparaît, I_n^{tot} , pour laquelle on peut dériver une équation d'état :

$$\begin{aligned}
I_n^{tot} &\equiv I_n + (NI)_n \\
\frac{dI_n^{tot}}{dt} &= \frac{dI_n}{dt} + \frac{d(NI)_n}{dt} \\
\frac{dI_n^{tot}}{dt} &= k_{Iin}I - k_{Iout}I_n - k_{fn}N_nI_n + k_{bn}(NI)_n \\
&\quad + k_{fn}N_nI_n - (k_{bn} + k_{NIout})(NI)_n \\
\frac{dI_n^{tot}}{dt} &= k_{Iin}I - k_{Iout} \frac{I_n^{tot} K_N}{K_N + N_n} - k_{NIout} \frac{I_n^{tot} N_n}{K_N + N_n}
\end{aligned}$$

Quant aux équations (1.1.1d) à (1.1.1g), les approximations ci-dessus conduisent à de nouvelles équations incorporant les variables N , (NI) , I_n et $(NI)_n$, en ramenant maintenant le modèle à quatre variables.

1.2. Modèle à quatre variables

Le modèle simplifié

$$\frac{dN_n}{dt} = k_{Nin} \frac{(N_{tot} - N_n)K_I}{K_I + I} - k_{NIout} \frac{N_n I_n^{tot}}{K_N + N_n}, \tag{1.2.1a}$$

$$\frac{dI_m}{dt} = k_t N_n^2 - \gamma_m I_m, \tag{1.2.1b}$$

$$\frac{dI}{dt} = k_{tl}I_m - \alpha \frac{(N_{tot} - N_n)I}{K_I + I} - k_{Iin}I + k_{Iout}I_n^{tot} \frac{K_n}{K_N + N_n}, \tag{1.2.1c}$$

$$\frac{dI_n^{tot}}{dt} = k_{Iin}I - k_{Iout} \frac{I_n^{tot} K_N}{K_N + N_n} - k_{NIout} \frac{I_n^{tot} N_n}{K_N + N_n}. \tag{1.2.1d}$$

sera l'objet d'une réduction additionnelle. En effet, Krishna et al. y remarquent que les termes $-k_{Iin}I$ et $k_{Iout}\frac{I_n^{tot}K_n}{K_N+N_n}$ de l'équation (1.2.1c) sont beaucoup plus petits que le terme $-\alpha\frac{(N_{tot}-N_n)I}{K_I+I}$ et peuvent donc être négligés.

De plus, des simulations supplémentaires montrent que le terme $k_{NIout}\frac{I_n^{tot}N_n}{K_N+N_n}$ diffère peu de la variable N_n . Une différence notable n'apparaît que lorsque $N_n \gg K_N$, et correspond aussi au moment où I_n^{tot} atteint son minimum. Les simulations mènent donc à utiliser le minimum de I_n^{tot} , ce qui affecte l'équation (1.2.1d). Puisque $I_{n,min}^{tot}$ est constant, sa variation est nulle :

$$\begin{aligned}\frac{dI_{n,min}^{tot}}{dt} &= 0 = k_{Iin}I - k_{Iout}\frac{I_{n,min}^{tot}K_N}{K_N+N_n} - k_{NIout}\frac{I_{n,min}^{tot}N_n}{K_N+N_n} \\ k_{Iin}I &= k_{Iout}K_N\frac{I_{n,min}^{tot}}{K_N+N_n} + k_{NIout}\frac{I_{n,min}^{tot}N_n}{K_N+N_n} \\ k_{Iin}I &= \left(k_{Iout}\frac{K_N}{K_N+N_n} + k_{NIout}\frac{N_n}{K_N+N_n}\right) I_{n,min}^{tot}\end{aligned}$$

Puisque $N_n \gg K_N$, on utilise les approximations $\frac{K_N}{K_N+N_n} \approx 0$ et $\frac{N_n}{K_N+N_n} \approx 1$ pour obtenir une approximation de $I_{n,min}^{tot}$:

$$\begin{aligned}k_{Iin}I &= \left(k_{Iout}\frac{K_N}{K_N+N_n} + k_{NIout}\frac{N_n}{K_N+N_n}\right) I_{n,min}^{tot} \\ k_{Iin}I &\approx k_{NIout}I_{n,min}^{tot} \\ I_{n,min}^{tot} &\approx \frac{k_{Iin}}{k_{NIout}}I\end{aligned}$$

On peut introduire cette approximation dans l'équation (1.2.1a) :

$$\begin{aligned}\frac{dN_n}{dt} &= k_{Nin}\frac{(N_{tot}-N_n)K_I}{K_I+I} - k_{NIout}\frac{N_nI_n^{tot}}{K_N+N_n} \\ \frac{dN_n}{dt} &= k_{Nin}\frac{(N_{tot}-N_n)K_I}{K_I+I} - k_{NIout}\frac{N_n\frac{k_{Iin}}{k_{NIout}}I}{K_N+N_n} \\ \frac{dN_n}{dt} &= k_{Nin}\frac{(N_{tot}-N_n)K_I}{K_I+I} - k_{Iin}\frac{N_nI}{K_N+N_n}\end{aligned}$$

ce qui nous mène à un modèle tridimensionnel, dont l'analyse débute dans la prochaine section.

1.3. Modèle à trois variables

Nous avons simplifié le modèle original de la Section (1.1) en le ramenant au système tridimensionnel

$$\frac{dN_n}{dt} = k_{Nin} \frac{K_I(N_{tot} - N_n)}{K_I + I} - k_{Iin} \frac{IN_n}{K_N + N_n}, \quad (1.3.1a)$$

$$\frac{dI_m}{dt} = k_t N_n^2 - \gamma_m I_m, \quad (1.3.1b)$$

$$\frac{dI}{dt} = k_{tl} I_m - \alpha \frac{(N_{tot} - N_n)I}{K_I + I}. \quad (1.3.1c)$$

Ce modèle est prêt à être analysé, moyennant une adimensionalisation des variables, incluant le temps. Pour ce faire, Krishna et al. ont appliqué les transformations suivantes :

$$\begin{aligned} t &\rightarrow \frac{1}{\gamma_m} t, \\ N_n &\rightarrow N_{tot} N_n, \\ I_m &\rightarrow \frac{k_t N_{tot}^2}{\gamma_m} I_m, \\ I &\rightarrow \frac{k_t k_{tl} N_{tot}^2}{\gamma_m^2} I. \end{aligned}$$

Ainsi, le temps t qui était mesuré en minutes a été divisé par γ_m de sorte que notre nouvelle variable de temps t est donc sans dimension. Il en est de même pour les variables d'état N_n , I_m et I . Comme ces transformations modifient le système tridimensionnel, et que ses coefficients deviennent plus compliqués, ceux-ci seront regroupés pour diminuer le nombre de paramètres. Ainsi,

$$\begin{aligned} \frac{dN_n}{dt} &= k_{Nin} \frac{K_I(N_{tot} - N_n)}{K_I + I} - k_{Iin} \frac{IN_n}{K_N + N_n} \\ \Rightarrow \frac{d(N_{tot}N)}{dt} \gamma_m &= k_{Nin} \frac{K_I(N_{tot} - N_{tot}N_n)}{K_I + \frac{k_t k_{tl} N_{tot}^2}{\gamma_m^2} I} - k_{Iin} \frac{\frac{k_t k_{tl} N_{tot}^2}{\gamma_m^2} IN_{tot}N_n}{K_N + N_{tot}N_n} \\ \Rightarrow N_{tot} \gamma_m \frac{dN_n}{dt} &= \frac{k_{Nin} K_I N_{tot} \gamma_m^2 (1 - N_n)}{k_t k_{tl} N_{tot}^2 \frac{K_I \gamma_m^2}{k_t k_{tl} N_{tot}^2} + I} - \frac{k_{Iin} k_t k_{tl} N_{tot}^3}{\gamma_m^2 N_{tot}} \frac{IN_n}{\frac{K_N}{N_{tot}} + N_n} \\ \Rightarrow \frac{dN_n}{dt} &= \frac{k_{Nin} K_I \gamma_m (1 - N_n)}{k_t k_{tl} N_{tot}^2 \frac{K_I \gamma_m^2}{k_t k_{tl} N_{tot}^2} + I} - \frac{k_{Iin} k_t k_{tl} N_{tot}}{\gamma_m^3} \frac{IN_n}{\frac{K_N}{N_{tot}} + N_n} \\ \Rightarrow \frac{dN_n}{dt} &= A \frac{(1 - N_n)}{\epsilon + I} - B \frac{IN_n}{\delta + N_n} \end{aligned}$$

L'équation (1.3.1a), maintenant simplifiée, contient deux des trois variables et quatre paramètres : A, B, δ et ϵ , paramètres qui seront discutés après les calculs.

On peut faire de même avec l'équation (1.3.1b) :

$$\begin{aligned}
\frac{dI_m}{dt} &= k_t N_n^2 - \gamma_m I_m \\
\Rightarrow \frac{d\left(\frac{k_t N_{tot}^2}{\gamma_m} I_m\right)}{dt} \gamma_m &= k_t (N_{tot} N_n)^2 - \gamma_m \frac{k_t N_{tot}^2}{\gamma_m} I_m \\
\Rightarrow k_t N_{tot}^2 \frac{dI_m}{dt} &= k_t N_{tot}^2 N_n^2 - k_t N_{tot}^2 I_m \\
\Rightarrow \frac{dI_m}{dt} &= N_n^2 - I_m
\end{aligned}$$

Finalement, en transformant l'équation (1.3.1c), on obtient encore une fois le terme ϵ de la transformation de (1.3.1a) :

$$\begin{aligned}
\frac{dI}{dt} &= k_{tl} I_m - \alpha \frac{(N_{tot} - N_n) I}{K_I + I} \\
\Rightarrow \frac{d\left(\frac{k_t k_{tl} N_{tot}^2}{\gamma_m^2} I\right)}{dt} \gamma_m &= k_{tl} \frac{k_t N_{tot}^2}{\gamma_m} I_m - \alpha \frac{(N_{tot} - N_{tot} N_n) \frac{k_t k_{tl} N_{tot}^2}{\gamma_m^2} I}{K_I + \frac{k_t k_{tl} N_{tot}^2}{\gamma_m^2} I} \\
\Rightarrow \frac{k_t k_{tl} N_{tot}^2}{\gamma_m} \frac{dI}{dt} &= \frac{k_{tl} k_t N_{tot}^2}{\gamma_m} I_m - \alpha \frac{\frac{k_{tl} k_t N_{tot}^3}{\gamma_m^2} (1 - N_n) I}{\frac{k_{tl} k_t N_{tot}^2}{\gamma_m^2} \frac{\gamma_m^2 K_I}{k_{tl} k_t N_{tot}^2} + I} \\
\Rightarrow \frac{dI}{dt} &= I_m - \frac{\alpha \gamma_m}{k_t k_{tl} N_{tot}} \frac{(1 - N_n) I}{\frac{\gamma_m^2 K_I}{k_{tl} k_t N_{tot}^2} + I} \\
\Rightarrow \frac{dI}{dt} &= I_m - C \frac{(1 - N_n) I}{\epsilon + I}
\end{aligned}$$

Les nouveaux paramètres sont définis comme suit :

$$\begin{aligned}
A &= \frac{k_{Nin} K_I \gamma_m}{k_t k_{tl} N_{tot}^2}, & B &= \frac{k_{Iin} k_t k_{tl} N_{tot}}{\gamma_m^3}, & C &= \frac{\alpha \gamma_m}{k_t k_{tl} N_{tot}}, \\
\delta &= \frac{K_N}{N_{tot}}, & \epsilon &= \frac{\gamma_m^2 K_I}{k_{tl} k_t N_{tot}^2}.
\end{aligned}$$

1.4. Modèle servant à l'analyse

Le modèle simplifié de Krishna et al. décrit la quantité de trois molécules importantes dans la création de NF- κ B. La première protéine à surveiller est le NF- κ B nucléaire (N_n), la deuxième sera le I κ B ARNm (I_m) et la troisième molécule est tout simplement l'inhibant, I κ B cytoplasmique (I) :

$$\frac{dN_n}{dt} = A \frac{(1 - N_n)}{\epsilon + I} - B \frac{I N_n}{\delta + N_n}, \quad (1.4.1a)$$

$$\frac{dI_m}{dt} = N_n^2 - I_m, \quad (1.4.1b)$$

$$\frac{dI}{dt} = I_m - C \frac{(1 - N_n)I}{\epsilon + I}. \quad (1.4.1c)$$

Le modèle décrit donc l'interaction entre chacune de ces molécules. Par exemple, on observe que dans (1.4.1b), la quantité de NF- κ B nucléique (N_n) aide à accroître la quantité de I κ B kinase (I_m) et que cette dernière inhibe sa propre production.

Ce modèle comprend les cinq paramètres simplifiés que l'on a obtenus, soient A , B , C , δ et ϵ . Les quatres premiers seront considérés constants dans les calculs numériques à venir. Les valeurs des paramètres ont été approximé par Krishna et al. en utilisant les valeurs de leurs expériences et de leurs simulations ainsi que les simplifications apportées au modèle, à savoir

$$A \approx 0.007 \quad B \approx 954.5 \quad C \approx 0.035 \quad \text{et} \quad \delta \approx 0.029. \quad (1.4.2)$$

Quant à ϵ , pour le début de l'analyse et l'existence de l'état stationnaire, on considère sa valeur comme étant 2×10^{-3} . Pour faire apparaître la bifurcation, on fera varier le paramètre ϵ entre 2×10^{-5} et 2×10^{-3} .

Dans les chapitres suivants, seuls les lettres associées aux paramètres ainsi qu'aux variables seront utilisées pour alléger la lecture.

Chapitre 2

Existence de l'état stationnaire

Pour déterminer l'existence d'un état stationnaire, il faut trouver les valeurs des variables lorsque les variations des quantités dans le temps sont nulles. On doit donc résoudre le système non linéaire à trois variables obtenus des membres de droite du système (1.4.1) que nous reproduisons ici :

$$\frac{dN_n}{dt} = 0 = A \frac{(1 - N_n)}{\epsilon + I} - B \frac{IN_n}{\delta + N_n}, \quad (2.0.1a)$$

$$\frac{dI_m}{dt} = 0 = N_n^2 - I_m, \quad (2.0.1b)$$

$$\frac{dI}{dt} = 0 = I_m - C \frac{(1 - N_n)I}{\epsilon + I}. \quad (2.0.1c)$$

De (2.0.1b), on remarque que $I_m = N_n^2$ et si on remplace I_m dans (2.0.1c), on peut déterminer la relation entre I et N_n :

$$\begin{aligned} 0 = I_m - C \frac{(1 - N_n)I}{\epsilon + I} &= N_n^2 - C \frac{(1 - N_n)I}{\epsilon + I} \\ &= (\epsilon + I)N_n^2 - C(1 - N_n)I \\ &= \epsilon N_n^2 + I(N_n^2 + CN_n - C) \\ \Rightarrow I &= \frac{\epsilon N_n^2}{(C - CN_n - N_n^2)} \end{aligned}$$

Exprimant I et I_m en fonction de N_n , et en les remplaçant dans l'équation (2.0.1a), on obtient une fonction dépendant de la variable N_n seulement. On va tenter de réarranger les termes pour simplifier l'analyse :

$$\begin{aligned} 0 &= A \frac{(1 - N_n)}{\epsilon + I} - B \frac{IN_n}{\delta + N_n} \\ 0 &= A(1 - N_n)(\delta + N_n) - BIN_n(\epsilon + I) \end{aligned}$$

$$A(1 - N_n)(\delta + N_n) = BIN_n(\epsilon + I)$$

$$\begin{aligned}
A(1 - N_n)(\delta + N_n) &= B \frac{\epsilon N_n^2}{(C - CN_n - N_n^2)} N_n \left(\epsilon + \frac{\epsilon N_n^2}{(C - CN_n - N_n^2)} \right) \\
A(1 - N_n)(\delta + N_n) &= BN_n \left(\frac{\epsilon^2 N_n^2}{(C - CN_n - N_n^2)} + \frac{\epsilon^2 N_n^4}{(C - CN_n - N_n^2)^2} \right) \\
A(1 - N_n)(\delta + N_n)(C - CN_n - N_n^2)^2 &= BN_n \left(\epsilon^2 N_n^2 (C - CN_n - N_n^2) + \epsilon^2 N_n^4 \right) \\
A(1 - N_n)(\delta + N_n)(C - CN_n - N_n^2)^2 &= B\epsilon^2 N_n^3 C(1 - N_n) \\
(C - CN_n - N_n^2)^2 &= \frac{BC\epsilon^2 N_n^3}{A(\delta + N_n)}
\end{aligned}$$

2.1. Argument numérique

Les manipulations de la Section précédente ont mené à une égalité entre un polynôme quartique d'une part et une fonction composée d'un polynôme de degré 3 quotienté par un polynôme de degré 1 d'autre part :

$$(C - CN_n - N_n^2)^2 = \frac{BC\epsilon^2 N_n^3}{A(\delta + N_n)} \quad (2.1.1)$$

Si on réarrange les termes on peut clairement obtenir un polynôme de degré cinq, ce qu'on peut être tenté de faire; il faudrait par la suite déterminer ses racines numériquement. Le calcul

$$\begin{aligned}
(C - CN_n - N_n^2)^2 &= \frac{BC\epsilon^2 N_n^3}{A(\delta + N_n)} \\
((C - CN_n)^2 - 2N_n(C - CN_n) + N_n^4)(\delta + N_n) &= \frac{BC\epsilon^2 N_n^3}{A} \\
0 &= (C^2 - 2C^2 N_n + C^2 N_n^2 - 2CN_n + 2CN_n^2 + N_n^4)(\delta + N_n) - \frac{BC\epsilon^2 N_n^3}{A} \\
0 &= N_n^5 + (\delta + 2C)N_n^4 + C \left(2(\delta - 1) + C - \frac{B\epsilon^2}{A} \right) N_n^3 + C((C - 2)\delta - 2C)N_n^2 + C^2(1 - 2\delta)N_n + C^2\delta
\end{aligned}$$

mène au polynôme $P(N_n)$ que l'on peut écrire comme :

$$P(N_n) = N_n^5 + a_4 N_n^4 + a_3 N_n^3 + a_2 N_n^2 + a_1 N_n + a_0 = 0 \quad (2.1.2)$$

avec

$$\begin{aligned}
a_4 &= \delta + 2C & a_3 &= C \left(2(\delta - 1) + C - \frac{B\epsilon^2}{A} \right) \\
a_2 &= C((C - 2)\delta - 2C) & a_1 &= C^2(1 - 2\delta) & a_0 &= C^2\delta
\end{aligned}$$

On sait qu'un polynôme de degré cinq possède cinq racines, possiblement complexes, qui viennent en paires conjuguées lorsqu'elles sont complexes, et donc soit une, trois ou cinq racines réelles. Parmi les racines réelles, on cherche une racine positive en N_n , car on ne peut avoir une quantité négative de molécules. Ensuite, il est nécessaire d'avoir des valeurs positives pour I_m et I pour la même raison. Par la relation entre I_m et N_n , soit $I_m = N_n^2$, on n'aura jamais de problème avec I_m . Pour ce qui est de I , on va devoir le calculer pour s'assurer que sa valeur soit positive. Le tableau suivant nous indique les zéros calculés numériquement pour N_n ainsi que les valeurs associées pour I et I_m .

TABLE 2.1. Les valeurs des zéros de $P(N_n)$ et les valeurs de I_m et I associées pour $\epsilon = 2 \times 10^{-3}$.

N_n	I_m	I
-2.979107998907921e-001	8.875084469157155e-002	-4.097078428462899e-003
2.408500557771909e-001	5.800874936787594e-002	-3.690299914571928e-003
1.236663533883996e-001	1.529336696038452e-002	1.988952790400179e-003
-1.362136184700385e-001	1.855414985670122e-002	1.749291852296003e-003
-2.939199080475989e-002	8.638891234670901e-004	4.913370033865487e-005

On remarque que la fonction $P(N_n)$ possède cinq zéros réels dont seulement deux sont positifs. De ces deux valeurs, un seul zéro de $P(N_n)$ correspond à des valeurs positives en I_m et en I . Puisqu'il existe un état stationnaire pour lequel les valeurs pour N_n , I_m et I sont toutes trois positives, cela confirme l'existence d'un état stationnaire, et d'un seul, pour le système. Toutefois, cette démonstration entièrement numérique peut être remplacée par un argument plus analytique : on doit pour cela revenir à (2.1.1) et analyser graphiquement les deux fonctions définissant chacun des membres de l'égalité.

2.2. Argument graphique

En traçant le graphique des fonctions de chacun des côtés de (2.1.1), on cherche à identifier les intersections entre les deux courbes. On évalue chacune des fonctions pour différentes valeurs de N_n allant de 0 à 0.3 : on observe alors deux intersections.

Les intersections correspondent aux valeurs de N_n auxquelles les dérivées des variables sont nulles, les états stationnaires. Pour ces deux valeurs de N_n , on doit vérifier que les autres variables sont aussi positives. Tout comme pour l'argument numérique, la relation $I_m = N_n^2$ rend I_m positif pour toutes les valeurs de N_n . Quant à I , son signe dépend du dénominateur $C - CN_n - N_n^2$. On étudie donc cette fonction et son signe.

Cette fonction initialement positive atteint son zéro entre 0.15 et 0.2. On conclut donc que lorsque la valeur de N_n de l'état stationnaire est inférieure à 0.15, les deux autres variables sont aussi positives ce qui confirme l'existence de l'état stationnaire. L'argument graphique

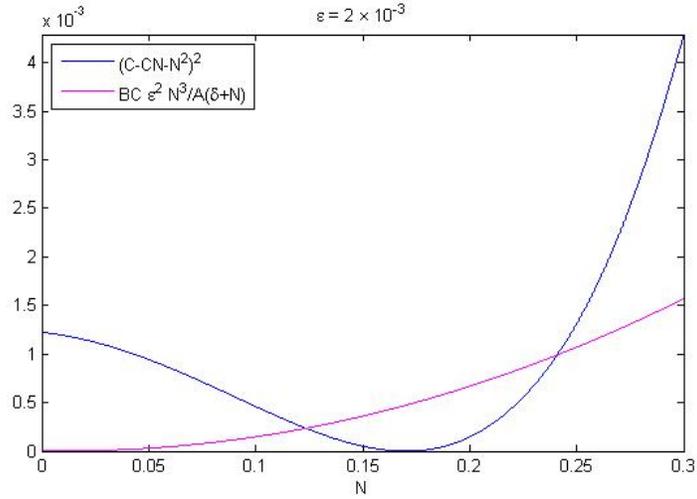


FIGURE 2.1. "Preuve" de l'existence par l'intersection des courbes.

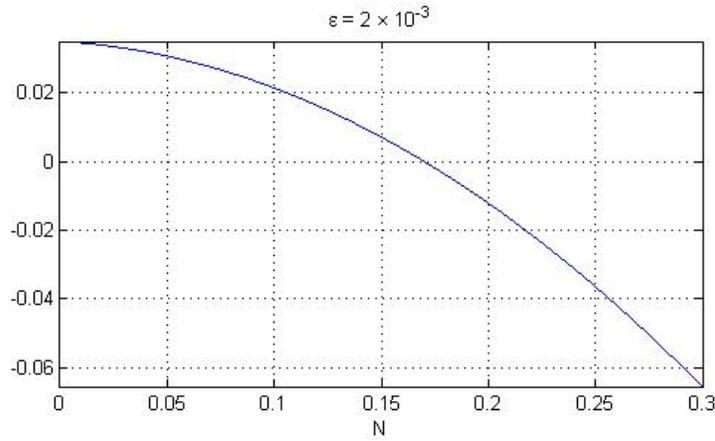


FIGURE 2.2. Dénominateur de la fonction $I(N_n) : C - CN_n - N_n^2$.

ne requiert pas de calculs des valeurs et utilise moins de travail au niveau de (2.1.1). Cela le rend plus pertinent, plus solide, mais surtout plus facile à comprendre et à visualiser.

Chapitre 3

Stabilité de l'état stationnaire

Une fois établie l'existence de l'état stationnaire, on peut déterminer sa stabilité selon les valeurs des paramètres. Dans un système non linéaire comme celui proposé par Krishna et al., on analyse d'abord le linéarisé autour de cet état. Cela revient à analyser le système linéaire $\frac{dY}{dt} = JY$ où Y représente le vecteur colonne $(N_n, I_m, I)^T$, $\frac{dY}{dt} = \left(\frac{dN_n}{dt}, \frac{dI_m}{dt}, \frac{dI}{dt}\right)^T$ et J est la matrice jacobienne de notre système. Les coefficients de notre matrice seront constants puisque l'on évalue notre matrice en l'état stationnaire $(\bar{N}_n, \bar{I}_m, \bar{I})$. La matrice jacobienne sera composée des dérivées partielles des membres de droite des équations (1.4.1a), (1.4.1b) et (1.4.1c). Elle est donnée dans (le matériel supplémentaire de) l'article de Krishna et al. comme

$$J = \begin{pmatrix} \frac{-A}{\epsilon+I} - \frac{\delta BI}{(\delta+N_n)^2} & 0 & \frac{-A(1-N_n)}{(\epsilon+I)^2} - \frac{BN_n}{\delta+N_n} \\ 2N_n & -1 & 0 \\ \frac{CI}{\epsilon+I} & 1 & \frac{-C\epsilon(1-N_n)}{(\epsilon+I)^2} \end{pmatrix} \quad (3.0.1)$$

L'état est stable si les valeurs propres de la matrice J ont des parties réelles négatives, et est instable sinon. Il nous faut donc déterminer le polynôme caractéristique associé à J . Pour simplifier la notation, on écrit l'état stationnaire $(\bar{N}_n, \bar{I}_m, \bar{I})$ comme (N_n, I_m, I) .

$$|J - \lambda I_3| = \begin{vmatrix} \frac{-A}{\epsilon+I} - \frac{\delta BI}{(\delta+N_n)^2} - \lambda & 0 & \frac{-A(1-N_n)}{(\epsilon+I)^2} - \frac{BN_n}{\delta+N_n} \\ 2N_n & -1 - \lambda & 0 \\ \frac{CI}{\epsilon+I} & 1 & \frac{-C\epsilon(1-N_n)}{(\epsilon+I)^2} - \lambda \end{vmatrix} \quad (3.0.2)$$

Dans l'analyse qui suit, il est important de remarquer que le coefficient $1 - N_n$ est positif puisque, évalué en la solution stationnaire, N_n est inférieur à 1.

Étant donné leur lourdeur, les détails du calcul du polynôme caractéristique, que nous notons $Q(\lambda)$, sont reportés en Annexe, et mènent à

$$Q(\lambda) = q_3\lambda^3 + q_2\lambda^2 + q_1\lambda + q_0 \quad (3.0.3)$$

avec

$$\begin{aligned} q_3 &= -1 \\ q_2 &= -\left(1 + \frac{A}{\epsilon + I} + \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} + \frac{C\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2}\right) \\ q_1 &= -\left(\frac{A}{\epsilon + I} + \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} + \frac{C(A + \epsilon)(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} + \frac{BC\delta\epsilon I(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2(\delta + N_n)^2} + \frac{BCIN_n}{(\epsilon + I)(\delta + N_n)}\right) \\ q_0 &= -\left(\frac{A(C + 2N_n)(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} + \frac{BC\delta\epsilon I(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2(\delta + N_n)^2} + \frac{2BN_n^2}{\delta + N_n} + \frac{BCIN_n}{(\epsilon + I)(\delta + N_n)}\right) \end{aligned} \quad (3.0.4)$$

On constate que les coefficients q_i sont tous négatifs ce qui va simplifier l'analyse de $Q(\lambda)$. On va utiliser le critère de stabilité de Routh-Hurwitz [3] pour vérifier que les valeurs propres ont toutes une partie réelle négative. Pour appliquer ce critère, il nous faut mettre le polynôme sous la forme $a_3\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0 = 0$ avec le coefficient du terme principal, a_3 , positif. Puisque l'on cherche les racines de $Q(\lambda)$, on peut chercher les racines de $-Q(\lambda)$ dont les coefficients seraient définis comme $a_i = -q_i$, $i = 0, 1, 2, 3$. De cette façon, on peut appliquer le critère au polynôme $-Q(\lambda)$ puisque q_3 est négatif et donc a_3 est positif. Bien que le critère s'applique à des polynômes de degré arbitraire n , on s'en tient ici au cas $n = 3$.

Théorème 3.0.1 (Routh-Hurwitz). *Toutes les racines du polynôme caractéristique ont une partie réelle négative si et seulement si $\Delta_i > 0$, $i = 1, 2, 3$, avec les Δ_i définis comme [3]*

$$\Delta_1 = \begin{vmatrix} a_2 & a_0 & 0 \\ a_3 & a_1 & 0 \\ 0 & a_2 & a_0 \end{vmatrix}, \quad \Delta_2 = \begin{vmatrix} a_2 & a_0 \\ a_3 & a_1 \end{vmatrix}, \quad \Delta_3 = a_2. \quad (3.0.5)$$

On observe que, puisque nos a_i sont tous positifs, $\Delta_3 > 0$. Pour vérifier que Δ_1 et Δ_2 sont aussi positifs, on peut les simplifier. En effet,

$$\Delta_2 = a_2a_1 - a_0a_3 \quad (3.0.6)$$

$$\Delta_1 = a_2a_1a_0 - a_0^2a_3 = a_0(a_2a_1 - a_0a_3) = a_0\Delta_2 \quad (3.0.7)$$

On remarque que Δ_1 est positif si a_0 et Δ_2 sont de mêmes signes. Puisque a_0 est positif, il faut que Δ_2 le soit aussi pour assurer que les valeurs propres ont une partie réelle négative, ce qui assurerait la stabilité de l'état. Dans le cas du polynôme cubique, si la condition sur

Δ_2 n'est pas satisfaite, ce qui cause une perte de stabilité, elle correspond à un changement de signe de la partie réelle des racines complexes. De plus, que le coefficient Δ_2 soit nul représente alors l'apparition d'une paire de racines pures imaginaires et donc coïncide avec la condition sur la stabilité de l'état et sur les parties réelles des valeurs propres.

Depuis le début du chapitre, on n'aborde pas le fait que de modifier la valeur de ϵ devrait causer une bifurcation de Hopf et donc modifier la stabilité de l'état. En effet, on devrait voir apparaître une condition sur ϵ pour que Δ_2 soit positif et donc que l'état soit stable. On peut tester numériquement les valeurs de Δ_2 en fonctions des différentes valeurs de ϵ . De cette façon, on observe un changement de signe de Δ_2 .

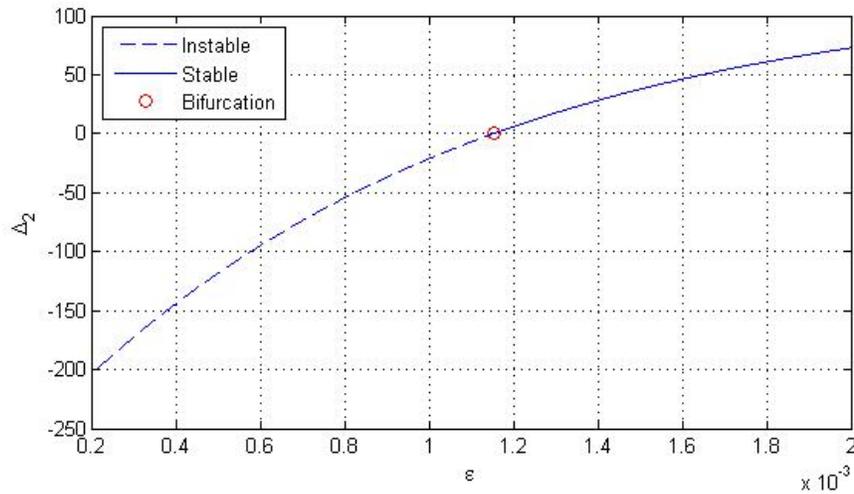


FIGURE 3.1. Stabilité de l'état pour différentes valeurs de ϵ .

Selon le critère de Routh-Hurwitz, si la valeur de ϵ est plus petite qu'une valeur ϵ_{crit} , à laquel une bifurcation de Hopf apparaît, on aura des valeurs propres dont au moins une possède une partie réelle positive. Si ϵ est plus grand que la valeur critique, Δ_2 sera positif et cela assure que les 3 valeurs propres ont des parties réelles négatives et donc assure la stabilité de l'état.

Chapitre 4

Théorie nécessaire à l'analyse

Au chapitre précédent, on a décrit ce qui se passe lorsque l'état stationnaire du système passe d'instable à stable. Une bifurcation de Hopf [2, 5] apparaît, mais il est nécessaire d'énoncer le théorème de Hopf [2] pour mieux comprendre ce qu'est une bifurcation et cela dirigera l'analyse locale du cycle limite qui va suivre. Ce chapitre reprend les théorèmes et les exemples de Guckenheimer et Holmes au chapitre 3 sur les bifurcations [2].

On commence par prendre un système de dimension 2 dont le linéarisé est mis sous la forme normale

$$\begin{aligned}x' &= \mu x - \omega y, \\y' &= \omega x + \mu y.\end{aligned}\tag{4.0.1}$$

Ce système possède des solutions de la forme

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = e^{\mu t} \begin{pmatrix} \cos(\omega t) & -\sin(\omega t) \\ \sin(\omega t) & \cos(\omega t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_0 \\ y_0 \end{pmatrix}\tag{4.0.2}$$

Par un changement de coordonnées et en prenant la série de Taylor d'ordre 3 du système initial, incluant les termes nonlinéaires, on obtient

$$\begin{aligned}x' &= (d\mu + a(x^2 + y^2))x - (\omega + c\mu + b(x^2 + y^2))y, \\y' &= (\omega + c\mu + b(x^2 + y^2))x + (d\mu + a(x^2 + y^2))y.\end{aligned}\tag{4.0.3}$$

Ce système peut alors être transformé en coordonnées polaires, ce qui le simplifie considérablement :

$$r' = (d\mu + ar^2)r,\tag{4.0.4a}$$

$$\theta' = (\omega + c\mu + br^2).\tag{4.0.4b}$$

En coordonnées polaires, on peut analyser les solutions périodiques comme les orbites de rayon r de telle sorte que r' soit 0. L'angle θ n'importe plus dans l'analyse de l'orbite

puisque pour des valeurs fixes de μ , ω et r , l'angle varie de façon constante. Si on détermine les rayons des orbites on obtient soit $r = 0$, soit on trouve les zéros de la parenthèse pour r . Il est important de noter que $a \neq 0$ pour avoir la deuxième solution périodique :

$$r^2 = -\frac{d\mu}{a} \Rightarrow r = \sqrt{-\frac{d\mu}{a}} \quad \text{car } r \geq 0 \quad (4.0.5)$$

Pour avoir une orbite périodique, il faut alors que la fraction $\frac{d}{a}$ soit de signe opposé à celui de μ . Maintenant, on peut énoncer le théorème de Hopf et voir son application dans le système à l'étude. Le théorème est une traduction du théorème énoncé dans Guckenheimer et Holmes.

Théorème 4.0.1 (Hopf (1942)). *Supposons que le système $x' = f_\mu(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$, $\mu \in \mathbb{R}$ possède un point d'équilibre en (x_0, μ_0) qui a les propriétés suivantes :*

- $D_x f_{\mu_0}(x_0)$ possède une unique paire de valeurs propres pures
(H1) imaginaires et aucune autre valeur propre possédant une partie
réelle nulle.

$D_x f_{\mu_0}(x_0)$ représente, dans ce cas, la matrice jacobienne de f évaluée en (x_0, μ_0) . Alors (H1) implique qu'il existe une courbe lisse d'équilibre $(x(\mu), \mu)$ avec $x(\mu_0) = x_0$. Les valeurs propres $\lambda(\mu)$ et $\bar{\lambda}(\mu)$ de $D_x f_{\mu_0}(x(\mu))$ qui forment la paire pure imaginaire en $\mu = \mu_0$, varient continuellement avec μ . Si, de plus,

$$(H2) \quad \frac{d}{d\mu}(\text{Re}\lambda(\mu))|_{\mu=\mu_0} = d \neq 0,$$

alors il existe une unique variété centre tridimensionnelle qui passe par (x_0, μ_0) dans $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$ et un système de coordonnées simples (conservant le plan $\mu = \text{const.}$) duquel l'expansion en série de Taylor d'ordre 3 sur la variété centre est donnée par (4.0.3). Si $a \neq 0$, il existe une surface de solutions périodiques sur la variété centre possédant une tangente quadratique avec l'espace propre de $\lambda(\mu_0)$, $\bar{\lambda}(\mu_0)$ concordant jusqu'à l'ordre 2 avec le paraboloïde $\mu = -(a/d)(x^2 + y^2)$. Si $a < 0$, alors ces solutions périodiques sont des cycles limites stables, mais si $a > 0$ alors ces solutions périodiques sont instables.

Guckenheimer et Holmes explicitent ensuite la formule pour calculer le paramètre cubique a à partir d'un système bidimensionnel dans sa forme normale dont l'état stationnaire est supposé à l'origine :

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\omega \\ \omega & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f(x, y) \\ g(x, y) \end{pmatrix} \quad (4.0.6)$$

Les fonctions f et g étant au moins d'ordre 2, elles s'annulent en l'état, $f(0) = g(0) = 0$, et les premières différentielles aussi, $Df(0) = Dg(0) = 0$. Un système de cette forme possède un paramètre cubique a pouvant être calculé avec la formule

$$a = \frac{1}{16}[f_{xxx} + f_{xyy} + g_{xxy} + g_{yyy}] + \frac{1}{16\omega}[f_{xy}(f_{xx} + f_{yy}) - g_{xy}(g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx}g_{xx} + f_{yy}g_{yy}] \quad (4.0.7)$$

Il est important de préciser que, dans ce calcul, chaque dérivée est évaluée en l'état stationnaire $(0, 0)$.

On souhaite appliquer le théorème de Hopf et ainsi calculer le coefficient cubique et déterminer la stabilité du cycle limite; appliqué au système (1.4.1), ceci demande deux transformations pour arriver à la forme (4.0.6). Tout d'abord, on veut que notre état stationnaire devienne l'origine. Une fois le système centré, on peut commencer à appliquer des transformations pour arriver à la forme normale du système, mais toujours en 3 dimensions. Pour ramener le système à (4.0.6), on va devoir se ramener sur la variété centre. Guckenheimer et Holmes énonce le théorème suivant pour l'existence de la variété centre :

Théorème 4.0.2 (Théorème de la variété centre pour les flux). *Soit f un vecteur C^r de \mathbb{R}^n qui s'annule à l'origine ($f(0) = 0$) et soit $A = Df(0)$. En divisant le spectre de A en trois parties, σ_s , σ_c et σ_u avec*

$$Re\lambda \begin{cases} < 0 & \text{si } \lambda \in \sigma_s, \\ = 0 & \text{si } \lambda \in \sigma_c, \\ > 0 & \text{si } \lambda \in \sigma_u. \end{cases}$$

Soit les espaces propres (généralisés) de σ_s , σ_c et σ_u définis comme E^s , E^c et E^u respectivement. Alors il existe des variétés C^r invariantes stables et instables, définies comme W^s et W^u , tangentes à E^s et E^u en 0 et une variété centre C^{r-1} , notée W^c , tangente à E^c en 0. Les variétés W^s , W^u et W^c sont toutes invariantes pour le flux de f . Les variétés stables et instables sont uniques, mais W^c ne l'est pas nécessairement.

Ce théorème dit qu'essentiellement, si on divise les différentes directions du système en 3 parties, stables, instables et dans la variété centre, on peut suivre les directions stables et se ramener dans la variété centre. Le théorème de la variété centre implique qu'un système est localement topologiquement équivalent, au point de bifurcation, à

$$\begin{aligned}
\bar{x}' &= f(\bar{x}), \\
\bar{y}' &= -\bar{y}; & (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) &\in W^c \times W^s \times W^u, \\
\bar{z}' &= \bar{z}.
\end{aligned} \tag{4.0.8}$$

On doit maintenant déterminer le système de degré inférieur. Si on considère la variété instable comme vide (techniquement, ne comprenant que l'origine), ce qui est le cas dans notre système, et la partie linéaire du système est diagonale par bloc, ce qui est aussi le cas une fois dans la forme normale, on arrive au système suivant :

$$\begin{aligned}
x' &= Bx + f(x, y) \\
y' &= Cy + g(x, y)
\end{aligned} \quad (x, y) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m, \tag{4.0.9}$$

Les matrices B et C sont carrées de dimensions $n \times n$ et $m \times m$ respectivement et leurs valeurs propres ne contiennent aucune partie réelle nulle. Les fonctions f et g s'annulent en l'origine, tout comme leur premières dérivées. Puisque la variété centre est tangente à E^c (l'espace $y = 0$), on peut représenter localement la variété centre comme

$$W^c = \{(x, y) | y = h(x)\}; \quad h(0) = Dh(0) = 0, \tag{4.0.10}$$

où $h : U \rightarrow \mathbb{R}^m$ est défini sur un voisinage $U \subset \mathbb{R}^n$ de l'origine. Notre système devient alors

$$x' = Bx + f(x, h(x)). \tag{4.0.11}$$

Le théorème suivant assure que l'analyse du système sur la variété centre reflète le comportement du système contenant la variété stable.

Théorème 4.0.3 (Henry(1981), Carr(1981)). *Si l'origine $x = 0$ de (4.0.11) est localement asymptotiquement stable (respectivement instable), alors l'origine de (4.0.9) est aussi localement asymptotiquement stable (respectivement instable).*

Cela implique que si on ramène le système à sa forme normale en 3 dimensions et que l'on réécrit localement, près de l'origine, la variété stable en fonction des variables dans la variété centre, on peut analyser le système bidimensionnel avec le théorème de Hopf et déterminer le type de cycle limite qui apparaît.

Chapitre 5

Analyse de la bifurcation

Au chapitre 3, on a déterminé l'existence du paramètre ϵ_{crit} au moment de la bifurcation. On peut approximer sa valeur numériquement pour ensuite déterminer le type de la bifurcation et donc le type de cycle limite qui apparaît ou disparaît. Pour ce faire, on analyse le linéarisé du système.

$$J = \begin{pmatrix} \dot{j}_{11} & \dot{j}_{12} & \dot{j}_{13} \\ \dot{j}_{21} & \dot{j}_{22} & \dot{j}_{23} \\ \dot{j}_{31} & \dot{j}_{32} & \dot{j}_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{-A}{\epsilon+I} - \frac{\delta BI}{(\delta+N_n)^2} & 0 & \frac{-A(1-N_n)}{(\epsilon+I)^2} - \frac{BN_n}{\delta+N_n} \\ 2N_n & -1 & 0 \\ \frac{CI}{\epsilon+I} & 1 & \frac{-C\epsilon(1-N_n)}{(\epsilon+I)^2} \end{pmatrix} \quad (5.0.1)$$

Cette matrice a pour base les vecteurs propres associés aux valeurs propres. On peut déterminer les valeurs propres et vecteurs propres de cette matrice pour ramener le système sous sa forme de Jordan à l'aide d'une transformation linéaire T . Cette matrice sera donc formée d'un bloc complexe et d'une valeur propre réelle comme

$$T^{-1}JT = \left(\begin{array}{cc|c} 0 & -\omega & 0 \\ \omega & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & \lambda \end{array} \right) \quad (5.0.2)$$

5.1. Première transformation du système

Tout d'abord, on doit centrer notre système à l'origine. On applique alors une première transformation où on déplace le point d'équilibre. Cela n'altérera pas notre Jacobien, mais est nécessaire pour la deuxième transformation vers la forme normale. On peut simplement poser des nouvelles variables u , v et w comme un déplacement de notre état et où le système en (u, v, w) possède comme état stationnaire l'origine $(0, 0, 0)$.

$$u = N_n - N_\epsilon \Leftrightarrow N_n = u + N_\epsilon$$

$$v = I_m - I_m^\epsilon \Leftrightarrow I_m = v + I_m^\epsilon$$

$$w = I - I_\epsilon \Leftrightarrow I = w + I_\epsilon$$

On fait donc une translation de l'état $(N_\epsilon, I_m^\epsilon, I_\epsilon)$, l'état stationnaire du système en (N_n, I_m, I) , vers $(0,0,0)$, le nouveau système en (u, v, w) (Il est à noter que $(u', v', w') = (N'_n, I'_m, I')$). Alors

$$\begin{aligned} \frac{dN_n}{dt} &= f(N_n, I_m, I) = A \frac{(1 - N_n)}{\epsilon + I} - B \frac{IN_n}{\delta + N_n} \\ \frac{dI_m}{dt} &= g(N_n, I_m, I) = N_n^2 - I_m \\ \frac{dI}{dt} &= h(N_n, I_m, I) = I_m - C \frac{(1 - N_n)I}{\epsilon + I} \end{aligned} \quad (5.1.1)$$

Ce système en (N_n, I_m, I) devient en (u, v, w) , mais contient des constantes supplémentaires soient les valeurs de l'état stationnaire du système de départ, à la bifurcation. Ces valeurs sont notées $(N_\epsilon, I_m^\epsilon, I_\epsilon)$:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= f(u, v, w) = A \frac{(1 - (u + N_\epsilon))}{\epsilon + (w + I_\epsilon)} - B \frac{(w + I_\epsilon)(u + N_\epsilon)}{\delta + (u + N_\epsilon)} \\ \frac{dv}{dt} &= g(u, v, w) = (u + N_\epsilon)^2 - (v + I_m^\epsilon) \\ \frac{dw}{dt} &= h(u, v, w) = (v + I_m^\epsilon) - C \frac{(1 - (u + N_\epsilon))(w + I_\epsilon)}{\epsilon + (w + I_\epsilon)} \end{aligned} \quad (5.1.2)$$

Ce système possède le même jacobien que le système précédent on va pouvoir lui appliquer une deuxième transformation, mais tout d'abord, on veut expliciter les termes linéaires, d'ordre 2 et d'ordre 3 des fonctions f , g et h . On veut mettre le système sous la forme :

$$\begin{pmatrix} u' \\ v' \\ w' \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} u \\ v \\ w \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} F(u, v, w) \\ G(u, v, w) \\ H(u, v, w) \end{pmatrix} \quad (5.1.3)$$

Pour ce faire, on détermine la partie linéaire de chaque terme des fonctions f , g et h qui sont composées des termes d'ordres supérieurs. Les parties linéaires des fonctions proviennent notamment des termes rationnels. Il faut alors les écrire sous forme de série pour pouvoir déterminer explicitement les termes d'ordres supérieurs.

$$\begin{aligned} \frac{1}{\epsilon + w + I_\epsilon} &= \frac{1}{\epsilon + I_\epsilon} \frac{1}{1 - \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon}\right)} \\ &= \frac{1}{\epsilon + I_\epsilon} \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon}\right)^n \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{\epsilon + I_\epsilon} \left(1 - \frac{w}{\epsilon + I_\epsilon} + \frac{w^2}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{w^3}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon} \right)^n \right)$$

De façon équivalente, on peut écrire la partie rationnelle en u :

$$\begin{aligned} \frac{1}{\delta + u + N_\epsilon} &= \frac{1}{\delta + N_\epsilon} \frac{1}{1 - \left(\frac{-u}{\delta + N_\epsilon} \right)} \\ &= \frac{1}{\delta + N_\epsilon} \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{-u}{\delta + N_\epsilon} \right)^n \\ &= \frac{1}{\delta + N_\epsilon} \left(1 - \frac{u}{\delta + N_\epsilon} + \frac{u^2}{(\delta + N_\epsilon)^2} - \frac{u^3}{(\delta + N_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-u}{\delta + N_\epsilon} \right)^n \right) \end{aligned}$$

Les fonctions f , g et h peuvent désormais s'écrire comme la somme de leur partie linéaire et des termes d'ordres supérieurs. Puisque les termes d'ordre 4 et plus ne sont pas pertinents pour l'analyse, ils ne seront pas déterminés explicitement. À cause de la longueur des calculs, ils sont présentés en Annexe pour alléger la lecture.

On remarque que le terme constant représente l'équation de N'_n et est donc égal à zéro puisqu'il est évalué à notre état stationnaire. On obtient donc une équation possédant des termes d'ordres 1 à 3 explicitement :

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= \left(-\frac{A}{\epsilon + I_\epsilon} - \frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) u + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{B N_\epsilon}{\delta + N_\epsilon} \right) w \\ &\quad + \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 + \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) uw \\ &\quad + \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 + \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) u^3 + \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 w \\ &\quad + \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) u w^2 + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4 \end{aligned}$$

où \mathcal{O}^4 dénote tous les termes de quatrième degré et de degrés supérieurs en u , v et w ($u^4, u w^3, \dots$). On détermine aussi l'équation de $\frac{dv}{dt} = g(u, v, w)$:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= g(u, v, w) = (u + N_\epsilon)^2 - (v + I_m^\epsilon) \\ &= N_\epsilon^2 - I_m^\epsilon + 2N_\epsilon u - v + u^2 = 2N_\epsilon u - v + u^2 \end{aligned}$$

Encore une fois, le terme constant vaut 0 ce qui nous laisse les termes linéaires en u et en v et un terme quadratique en u^2 . Pour l'équation de $\frac{dw}{dt}$, on utilise la même décomposition que pour $\frac{du}{dt}$:

$$\begin{aligned}\frac{dw}{dt} &= \left(\frac{CI_\epsilon}{\epsilon + I_\epsilon} \right) u + v + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) w + \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) uw \\ &\quad + \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 + \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) uw^2 + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4\end{aligned}$$

Les termes d'ordres 1, 2 et 3 maintenant explicites, on peut voir le système sous la forme de l'équation (5.1.3). Les fonctions F , G et H sont maintenant définies comme suit :

$$\begin{aligned}F(u, v, w) &= \left(\frac{\delta BI_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 + \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) uw \\ &\quad + \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 + \left(\frac{-\delta BI_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) u^3 + \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 w \\ &\quad + \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) uw^2 + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4 \\ G(u, v, w) &= u^2 \\ H(u, v, w) &= \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) uw + \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 + \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) uw^2 \\ &\quad + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4\end{aligned}$$

Le système centré en zéro n'est pas suffisant pour l'analyse que l'on souhaite faire. On doit rapporter notre système dans une base orthogonale pour suivre la direction de λ vers la variété centre. On pourra ensuite analyser le système bidimensionnel.

5.2. Transformation linéaire du système

Pour arriver à la variété centre, on doit tout d'abord déterminer la transformation ramenant le système sous sa forme normale. On calcule pour cela les vecteurs propres $\{v_i | i = 1, 2, 3\}$ de la matrice J . Les colonnes 1 et 2 de la matrice T représentent les parties réelles et imaginaires des composantes du vecteur propre associé à une des valeurs propres complexes. Il est important de noter que les vecteurs propres associés aux valeurs propres conjuguées sont aussi conjugués. La troisième colonne provient du troisième vecteur propre de la dernière valeur propre qui est réelle

$$T = \begin{pmatrix} t_{11} & t_{12} & t_{13} \\ t_{21} & t_{22} & t_{23} \\ t_{31} & t_{32} & t_{33} \end{pmatrix}$$

On applique cette transformation au système d'équations en (u, v, w) . Le système canonique (x, y, z) est transformé par T pour arriver en (u, v, w) . On peut aussi déterminer le vecteur des dérivées en fonction des variables (x, y, z) .

$$\begin{pmatrix} u \\ v \\ w \end{pmatrix} = T \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{pmatrix} u' \\ v' \\ w' \end{pmatrix} = T \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix}$$

On remplace les variables (u, v, w) par (x, y, z) dans notre système (5.1.3). Pour simplifier la lecture, on dénote le vecteur (u, v, w) comme \vec{u} et le vecteur des dérivées comme \vec{u}' .

$$\vec{u}' = J\vec{u} + \begin{pmatrix} F(\vec{u}) \\ G(\vec{u}) \\ H(\vec{u}) \end{pmatrix} \quad (5.2.1)$$

On applique la transformation T aux deux membres de cette équation de telle sorte qu'on ait un nouveau système de coordonnées en (x, y, z) , qu'on dénote \vec{x} :

$$T\vec{x}' = \vec{u}' = J\vec{u} + \begin{pmatrix} F(\vec{u}) \\ G(\vec{u}) \\ H(\vec{u}) \end{pmatrix} = JT\vec{x} + \begin{pmatrix} F(T\vec{x}) \\ G(T\vec{x}) \\ H(T\vec{x}) \end{pmatrix}$$

On est amené à un nouveau système qui, sous forme vectorielle, s'écrit comme

$$\vec{x}' = T^{-1}JT\vec{x} + T^{-1} \begin{pmatrix} F(T\vec{x}) \\ G(T\vec{x}) \\ H(T\vec{x}) \end{pmatrix} \quad (5.2.2)$$

On connaît déjà la forme de $T^{-1}JT$, mais on doit réarranger les termes des fonctions F , G et H pour expliciter les termes d'ordres 2 et 3 en x , y et z . On commence par la fonction F :

$$\begin{aligned} F(u, v, w) &= \left(\frac{\delta BI_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 + \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) uw \\ &+ \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 + \left(\frac{-\delta BI_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) u^3 + \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 w \\ &+ \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) uw^2 + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4 \end{aligned}$$

On peut remplacer les variables u , v et w par leur équivalence en (x, y, z) ce qui revient à une combinaison linéaire des éléments de T et de (x, y, z) :

$$u = t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z$$

$$v = t_{21}x + t_{22}y + t_{23}z$$

$$w = t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z$$

En réarrangeant les termes sous une forme de polynôme en (x, y, z) , on peut écrire la fonction F comme une somme de polynômes. On transforme la fonction G de la même façon, ainsi que la fonction H :

$$G(u, v, w) = u^2$$

$$G(x, y, z) = (t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z)^2$$

$$G(x, y, z) = t_{11}^2x^2 + t_{12}^2y^2 + t_{13}^2z^2 + 2t_{11}t_{12}xy + 2t_{11}t_{13}xz + 2t_{12}t_{13}yz$$

Puisque les calculs et les termes sont longs, on simplifie l'écriture des fonctions en utilisant des indices indiquant à quel produit de variables il est rattaché, les détails se retrouvant toutefois en Annexe :

$$F(x, y, z) = F_{x^2}x^2 + F_{y^2}y^2 + F_{z^2}z^2 + F_{xy}xy + F_{xz}xz + F_{yz}yz + F_{x^3}x^3 + F_{y^3}y^3 + F_{z^3}z^3 \\ + F_{x^2y}x^2y + F_{x^2z}x^2z + F_{xy^2}xy^2 + F_{xz^2}xz^2 + F_{y^2z}y^2z + F_{yz^2}yz^2 + F_{xyz}xyz$$

De façon équivalente, on écrit G et H comme

$$G(x, y, z) = G_{x^2}x^2 + G_{y^2}y^2 + G_{z^2}z^2 + G_{xy}xy + G_{xz}xz + G_{yz}yz$$

$$H(x, y, z) = H_{x^2}x^2 + H_{y^2}y^2 + H_{z^2}z^2 + H_{xy}xy + H_{xz}xz + H_{yz}yz + H_{x^3}x^3 + H_{y^3}y^3 + H_{z^3}z^3 \\ + H_{x^2y}x^2y + H_{x^2z}x^2z + H_{xy^2}xy^2 + H_{xz^2}xz^2 + H_{y^2z}y^2z + H_{yz^2}yz^2 + H_{xyz}xyz$$

On souhaite écrire le système formellement comme la partie linéaire sous la forme de Jordan ou la forme normale et les parties non linéaires comme un seul vecteur.

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\omega & 0 \\ \omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathcal{F}(x, y, z) \\ \mathcal{G}(x, y, z) \\ \mathcal{H}(x, y, z) \end{pmatrix} \quad (5.2.3)$$

Selon cette notation, on doit simplement obtenir le vecteur $(\mathcal{F}, \mathcal{G}, \mathcal{H})$ à partir de $T^{-1} \times (F, G, H)^T$. Pour expliciter les termes et ne pas avoir plus de t_{ij} qu'il n'y en a déjà, on va poser $T^{-1} = S$.

$$\begin{aligned}
\mathcal{F} &= s_{11}F + s_{12}G + s_{13}H \\
\mathcal{G} &= s_{21}F + s_{22}G + s_{23}H \\
\mathcal{H} &= s_{31}F + s_{32}G + s_{33}H
\end{aligned} \tag{5.2.4}$$

Pour avoir explicitement les coefficients qui forment chaque fonction, en utilisant la notation introduite plus haut, on aurait $\mathcal{F}_{x^2} = s_{11}F_{x^2} + s_{12}G_{x^2} + s_{13}H_{x^2}$ pour le coefficients de x^2 et en appliquant la même logique, on obtient alors notre vecteur de termes nonlinéaires. Par contre, il est important de noter que la fonction \mathcal{G} possède des termes d'ordre 3 à cause des fonctions F et H , malgré que G n'en contienne pas. Dans ces cas, on considère, par exemple, $G_{x^3} = 0$ et ce pour tous les termes d'ordre 3 :

$$\begin{aligned}
\mathcal{F}(x, y, z) &= \mathcal{F}_{x^2}x^2 + \mathcal{F}_{y^2}y^2 + \mathcal{F}_{z^2}z^2 + \mathcal{F}_{xy}xy + \mathcal{F}_{xz}xz + \mathcal{F}_{yz}yz + \mathcal{F}_{x^3}x^3 \\
&\quad + \mathcal{F}_{y^3}y^3 + \mathcal{F}_{z^3}z^3 + \mathcal{F}_{x^2y}x^2y + \mathcal{F}_{x^2z}x^2z + \mathcal{F}_{xy^2}xy^2 + \mathcal{F}_{xz^2}xz^2 \\
&\quad + \mathcal{F}_{y^2z}y^2z + \mathcal{F}_{yz^2}yz^2 + \mathcal{F}_{xyz}xyz + \mathcal{O}^4 \\
\mathcal{G}(x, y, z) &= \mathcal{G}_{x^2}x^2 + \mathcal{G}_{y^2}y^2 + \mathcal{G}_{z^2}z^2 + \mathcal{G}_{xy}xy + \mathcal{G}_{xz}xz + \mathcal{G}_{yz}yz + \mathcal{G}_{x^3}x^3 \\
&\quad + \mathcal{G}_{y^3}y^3 + \mathcal{G}_{z^3}z^3 + \mathcal{G}_{x^2y}x^2y + \mathcal{G}_{x^2z}x^2z + \mathcal{G}_{xy^2}xy^2 + \mathcal{G}_{xz^2}xz^2 \\
&\quad + \mathcal{G}_{y^2z}y^2z + \mathcal{G}_{yz^2}yz^2 + \mathcal{G}_{xyz}xyz + \mathcal{O}^4 \\
\mathcal{H}(x, y, z) &= \mathcal{H}_{x^2}x^2 + \mathcal{H}_{y^2}y^2 + \mathcal{H}_{z^2}z^2 + \mathcal{H}_{xy}xy + \mathcal{H}_{xz}xz + \mathcal{H}_{yz}yz + \mathcal{H}_{x^3}x^3 \\
&\quad + \mathcal{H}_{y^3}y^3 + \mathcal{H}_{z^3}z^3 + \mathcal{H}_{x^2y}x^2y + \mathcal{H}_{x^2z}x^2z + \mathcal{H}_{xy^2}xy^2 + \mathcal{H}_{xz^2}xz^2 \\
&\quad + \mathcal{H}_{y^2z}y^2z + \mathcal{H}_{yz^2}yz^2 + \mathcal{H}_{xyz}xyz + \mathcal{O}^4
\end{aligned}$$

5.3. Transformation vers la variété centre

Après avoir subi ces transformations, notre système est enfin dans la forme souhaitée (5.2.3). On peut alors appliquer le théorème de la variété centre qui assure que si on suit la direction stable du système, on peut projeter notre système dans la variété centre. Le théorème de Henry et Carr assure aussi que l'analyse de la stabilité du système dans la variété centre est la même que dans le système initial. Pour projeter le système, on doit définir une transformation $z = \tau(x, y)$ puisque z est la seule direction stable. La fonction $\tau(x, y)$ sera d'ordre 2 au minimum pour ne pas affecter la linéarisation du système en l'état et donc n'affectera pas l'orthogonalité du système. Cela implique la forme suivante pour la transformation : $\tau(x, y) = \alpha x^2 + \beta xy + \gamma y^2 + \mathcal{O}^3$. Si les coefficients d'ordre 2 étaient tous

nuls, il faudrait aller se rendre à l'ordre 3, mais ce ne sera pas nécessaire dans le cas présent. En posant cette transformation, on observe alors qu'elle doit satisfaire l'équation de z' . Sans oublier que si on dérive par rapport à t , on obtient une équation qui fait intervenir les dérivées x' et y' :

$$\begin{aligned} z &= \tau(x, y) = \alpha x^2 + \beta xy + \gamma y^2 + \mathcal{O}^3 \\ \Rightarrow z' &= \frac{\partial \tau}{\partial x} x' + \frac{\partial \tau}{\partial y} y' + \mathcal{O}^3 \\ z' &= (2\alpha x + \beta y)x' + (\beta x + 2\gamma y)y' + \mathcal{O}^3 \end{aligned} \quad (5.3.1)$$

Il faut alors que cette équation pour z' corresponde à l'équation de z' dans le système soit $\lambda z + \mathcal{H}(x, y, z)$ ce qui revient à résoudre l'équation suivante :

$$2\alpha x x' + \beta y x' + \beta x y' + 2\gamma y y' + \mathcal{O}^3 = \lambda \tau(x, y) + \mathcal{H}(x, y, \tau(x, y)) \quad (5.3.2)$$

De cette équation, on substitue x' et y' ainsi que $\tau(x, y)$ et on manipule le tout pour tenter d'obtenir les paramètres α , β et γ . On réécrit le membre de gauche en substituant les dérivées x' et y' :

$$\begin{aligned} z' &= 2\alpha x x' + \beta y x' + \beta x y' + 2\gamma y y' + \mathcal{O}^3 \\ &= 2\alpha x(-\omega y + \mathcal{F}) + \beta y(-\omega y + \mathcal{F}) + \beta x(\omega x + \mathcal{G}) + 2\gamma y(\omega x + \mathcal{G}) + \mathcal{O}^3 \\ &= \beta \omega x^2 + 2\omega(\gamma - \alpha)xy - \beta \omega y^2 + 2\alpha x \mathcal{F} + \beta y \mathcal{F} + \beta x \mathcal{G} + 2\gamma y \mathcal{G} + \mathcal{O}^3 \\ &= \beta \omega x^2 + 2\omega(\gamma - \alpha)xy - \beta \omega y^2 + \mathcal{O}^3 \end{aligned} \quad (5.3.3)$$

On remarque que les termes provenant des produits de x et y avec les fonctions \mathcal{F} et \mathcal{G} sont d'ordre 3 au minimum puisque \mathcal{F} et \mathcal{G} sont au moins d'ordre 2. De plus, les termes polynômiaux en xz , yz et z^2 , puisque $z = \tau(x, y)$ est d'ordre 2 au minimum, seront à leur tour d'un ordre supérieur à deux. Pour ces raisons, tous ces termes sont donc considérés dans \mathcal{O}^3 . Par la suite, on explicite le membre de droite de (5.3.2) :

$$\begin{aligned} z' &= \lambda \tau(x, y) + \mathcal{H}(x, y, \tau(x, y)) \\ &= \lambda(\alpha x^2 + \beta xy + \gamma y^2 + \mathcal{O}^3) + \mathcal{H}_{x^2} x^2 + \mathcal{H}_{xy} xy + \mathcal{H}_{y^2} y^2 + \mathcal{O}_{\mathcal{H}}^3 \\ &= (\lambda \alpha + \mathcal{H}_{x^2})x^2 + (\lambda \beta + \mathcal{H}_{xy})xy + (\lambda \gamma + \mathcal{H}_{y^2})y^2 + \mathcal{O}^3 \end{aligned} \quad (5.3.4)$$

Les coefficients de x^2 , xy et y^2 des équations (5.3.3) et (5.3.4) doivent être égaux et cela mène à un système de 3 équations et 3 variables à déterminer :

$$\begin{cases} \beta \omega & = \lambda \alpha + \mathcal{H}_{x^2} \\ 2\omega(\gamma - \alpha) & = \lambda \beta + \mathcal{H}_{xy} \\ -\beta \omega & = \lambda \gamma + \mathcal{H}_{y^2} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \alpha = \frac{\beta \omega - \mathcal{H}_{x^2}}{\lambda} \\ \gamma = \frac{-\beta \omega - \mathcal{H}_{y^2}}{\lambda} \end{cases} \quad (5.3.5)$$

$$\begin{aligned}
\lambda\beta + \mathcal{H}_{xy} &= 2\omega(\gamma - \alpha) \\
\Rightarrow \lambda\beta + \mathcal{H}_{xy} &= 2\omega \left(\frac{-\beta\omega - \mathcal{H}_{y^2}}{\lambda} - \frac{\beta\omega - \mathcal{H}_{x^2}}{\lambda} \right) \\
\Rightarrow \left(\lambda + \frac{4\omega^2}{\lambda} \right) \beta &= 2\omega \left(\frac{\mathcal{H}_{x^2}}{\lambda} - \frac{\mathcal{H}_{y^2}}{\lambda} \right) - \mathcal{H}_{xy} \\
\Rightarrow \beta &= \frac{2\omega \left(\frac{\mathcal{H}_{x^2}}{\lambda} - \frac{\mathcal{H}_{y^2}}{\lambda} \right) - \mathcal{H}_{xy}}{\left(\lambda + \frac{4\omega^2}{\lambda} \right)} \tag{5.3.6} \\
\Rightarrow \begin{cases} \alpha &= \frac{2\omega^2 \left(\frac{\mathcal{H}_{x^2}}{\lambda} - \frac{\mathcal{H}_{y^2}}{\lambda} \right) - \omega\mathcal{H}_{xy}}{\lambda^2 + 4\omega^2} - \frac{\mathcal{H}_{x^2}}{\lambda} \\ \gamma &= \frac{-2\omega^2 \left(\frac{\mathcal{H}_{x^2}}{\lambda} - \frac{\mathcal{H}_{y^2}}{\lambda} \right) + \omega\mathcal{H}_{xy}}{\lambda^2 + 4\omega^2} - \frac{\mathcal{H}_{y^2}}{\lambda} \end{cases}
\end{aligned}$$

Puisque les coefficients de la transformation $\tau(x, y)$ sont déterminés, on peut introduire la transformation dans le modèle (5.2.3) pour le rendre à 2 dimensions et donc simplement en (x, y) :

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\omega \\ \omega & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f(x, y) \\ g(x, y) \end{pmatrix} \tag{5.3.7}$$

Cela implique que les termes d'ordres 2 et 3 contenant la variable z vont changer d'ordre dans les fonctions \mathcal{F} et \mathcal{G} :

$$\begin{aligned}
\mathcal{F}(x, y, z) &= \mathcal{F}_{x^2}x^2 + \mathcal{F}_{y^2}y^2 + \mathcal{F}_{z^2}z^2 + \mathcal{F}_{xy}xy + \mathcal{F}_{xz}xz + \mathcal{F}_{yz}yz + \mathcal{F}_{x^3}x^3 + \mathcal{F}_{y^3}y^3 \\
&\quad + \mathcal{F}_{z^3}z^3 + \mathcal{F}_{x^2y}x^2y + \mathcal{F}_{x^2z}x^2z + \mathcal{F}_{xy^2}xy^2 + \mathcal{F}_{xz^2}xz^2 + \mathcal{F}_{y^2z}y^2z \\
&\quad + \mathcal{F}_{yz^2}yz^2 + \mathcal{F}_{xyz}xyz + \mathcal{O}^4 \\
&= \mathcal{F}_{x^2}x^2 + \mathcal{F}_{y^2}y^2 + \mathcal{F}_{z^2}\tau(x, y)^2 + \mathcal{F}_{xy}xy + \mathcal{F}_{xz}x\tau(x, y) + \mathcal{F}_{yz}y\tau(x, y) \\
&\quad + \mathcal{F}_{x^3}x^3 + \mathcal{F}_{y^3}y^3 + \mathcal{F}_{z^3}\tau(x, y)^3 + \mathcal{F}_{x^2y}x^2y + \mathcal{F}_{x^2z}x^2\tau(x, y) + \mathcal{F}_{xy^2}xy^2 \\
&\quad + \mathcal{F}_{xz^2}x\tau(x, y)^2 + \mathcal{F}_{y^2z}y^2\tau(x, y) + \mathcal{F}_{yz^2}y\tau(x, y)^2 + \mathcal{F}_{xyz}xy\tau(x, y) + \mathcal{O}^4
\end{aligned}$$

Les termes τ^2 et τ^3 ainsi que les termes d'ordres 3 contenant τ sont tous d'ordre 4, 5 ou 6 en (x, y) et seront donc inclus dans le terme \mathcal{O}^4 . De plus, les termes restant doivent être manipulés pour retourner à la forme de \mathcal{F} avant la transformation :

$$\begin{aligned}
\mathcal{F}(x, y, z) &= \mathcal{F}_{x^2}x^2 + \mathcal{F}_{y^2}y^2 + \mathcal{F}_{xy}xy + \mathcal{F}_{xz}x\tau(x, y) + \mathcal{F}_{yz}y\tau(x, y) \\
&\quad + \mathcal{F}_{x^3}x^3 + \mathcal{F}_{y^3}y^3 + \mathcal{F}_{x^2y}x^2y + \mathcal{F}_{xy^2}xy^2 + \mathcal{O}^4 \\
&= \mathcal{F}_{x^2}x^2 + \mathcal{F}_{y^2}y^2 + \mathcal{F}_{xy}xy + \mathcal{F}_{xz}x(\alpha x^2 + \beta xy + \gamma y^2)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \mathcal{F}_{yz}y(\alpha x^2 + \beta xy + \gamma y^2) + \mathcal{F}_{x^3}x^3 + \mathcal{F}_{y^3}y^3 + \mathcal{F}_{x^2y}x^2y \\
& + \mathcal{F}_{xy^2}xy^2 + \mathcal{O}^4 \\
= & \mathcal{F}_{x^2}x^2 + \mathcal{F}_{y^2}y^2 + \mathcal{F}_{xy}xy + \mathcal{F}_{xz}\alpha x^3 + \mathcal{F}_{xz}\beta x^2y + \mathcal{F}_{xz}\gamma xy^2 \\
& + \mathcal{F}_{yz}\alpha x^2y + \mathcal{F}_{yz}\beta xy^2 + \mathcal{F}_{yz}\gamma y^3 + \mathcal{F}_{x^3}x^3 + \mathcal{F}_{y^3}y^3 \\
& + \mathcal{F}_{x^2y}x^2y + \mathcal{F}_{xy^2}xy^2 + \mathcal{O}^4 \\
f(x, y) = & \mathcal{F}_{x^2}x^2 + \mathcal{F}_{y^2}y^2 + \mathcal{F}_{xy}xy + (\mathcal{F}_{x^3} + \mathcal{F}_{xz}\alpha)x^3 + (\mathcal{F}_{y^3} + \mathcal{F}_{yz}\gamma)y^3 \\
& + (\mathcal{F}_{x^2y} + \mathcal{F}_{xz}\beta + \mathcal{F}_{yz}\alpha)x^2y + (\mathcal{F}_{xy^2} + \mathcal{F}_{xz}\gamma + \mathcal{F}_{yz}\beta)xy^2 + \mathcal{O}^4
\end{aligned}$$

On adapte la fonction \mathcal{G} en ajustant les termes en z :

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}(x, y, z) &= \mathcal{G}_{x^2}x^2 + \mathcal{G}_{y^2}y^2 + \mathcal{G}_{z^2}z^2 + \mathcal{G}_{xy}xy + \mathcal{G}_{xz}xz + \mathcal{G}_{yz}yz \\
&= \mathcal{G}_{x^2}x^2 + \mathcal{G}_{y^2}y^2 + \mathcal{G}_{z^2}\tau(x, y)^2 + \mathcal{G}_{xy}xy + \mathcal{G}_{xz}x\tau(x, y) + \mathcal{G}_{yz}y\tau(x, y) \\
&= \mathcal{G}_{x^2}x^2 + \mathcal{G}_{y^2}y^2 + \mathcal{G}_{xy}xy + \mathcal{G}_{xz}x(\alpha x^2 + \beta xy + \gamma y^2) + \mathcal{G}_{yz}y(\alpha x^2 + \beta xy + \gamma y^2) + \mathcal{O}^4 \\
g(x, y) &= \mathcal{G}_{x^2}x^2 + \mathcal{G}_{y^2}y^2 + \mathcal{G}_{xy}xy + \mathcal{G}_{xz}\alpha x^3 + (\mathcal{G}_{xz}\beta + \mathcal{G}_{yz}\alpha)x^2y \\
&+ (\mathcal{G}_{xz}\gamma + \mathcal{G}_{yz}\beta)xy^2 + \mathcal{G}_{yz}\gamma y^3 + \mathcal{O}^4
\end{aligned}$$

5.4. Analyse de la variété centre

Les deux fonctions nous donnent la forme du système (5.3.7) et cela complète les transformations du système puisque sous cette forme, on peut appliquer directement le théorème de Hopf qui nous demande de vérifier le coefficient cubique a et on pourra ainsi déterminer la stabilité du cycle limite. Le coefficient a est calculé comme

$$\begin{aligned}
a &= \frac{1}{16}[f_{xxx} + f_{xyy} + g_{xxy} + g_{yyy}] \\
&+ \frac{1}{16\omega}[f_{xy}(f_{xx} + f_{yy}) - g_{xy}(g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx}g_{xx} + f_{yy}g_{yy}]
\end{aligned} \tag{5.4.1}$$

où chaque dérivée partielle est évaluée en $(0, 0)$ soit notre état stationnaire. Cela implique donc que chaque dérivée partielle ne provient que d'un seul terme puisque les autres s'annulent lors de la dérivation ou quand ils sont évalués en notre état. Donc,

$$\begin{aligned}
a &= \frac{1}{16}[6(\mathcal{F}_{x^3} + \mathcal{F}_{xz}\alpha) + 2(\mathcal{F}_{xy^2} + \mathcal{F}_{xz}\gamma + \mathcal{F}_{yz}\beta) + 2(\mathcal{G}_{xz}\beta + \mathcal{G}_{yz}\alpha) + 6\mathcal{G}_{yz}\gamma] \\
&+ \frac{1}{16\omega}[\mathcal{F}_{xy}(2\mathcal{F}_{x^2} + 2\mathcal{F}_{y^2}) - \mathcal{G}_{xy}(2\mathcal{G}_{x^2} + 2\mathcal{G}_{y^2}) - 4\mathcal{F}_{x^2}\mathcal{G}_{x^2} + 4\mathcal{F}_{y^2}\mathcal{G}_{y^2}]
\end{aligned}$$

Si on évalue numériquement tous les termes nécessaires au calcul du coefficient cubique a , on obtient alors la valeur $-4.598088799801797 \times 10^4$. Puisque le coefficient est négatif, selon le théorème de Hopf, on aura l'apparition d'un cycle stable pour des valeurs du paramètre de bifurcation ϵ plus petite que ϵ_{crit} , soit la valeur au moment de la bifurcation. De plus, par le théorème de Henry et Carr, on est assuré que l'analyse locale de l'origine dans (5.2.3) est la même que celle de (5.3.7). On conclut alors que le cycle stable qui apparaît dans la variété centre, apparaît aussi dans le système tridimensionnel avec les mêmes propriétés.

Chapitre 6

Diagrammes de bifurcation

On sait maintenant quel type de bifurcation apparaît. On veut donc vérifier jusqu'où s'étend le résultat. Localement, on observe qu'un cycle stable apparaît lorsque l'état perd sa stabilité, mais comment le cycle réagit-il lorsqu'on s'éloigne de la bifurcation ? Pour tenter d'obtenir le plus d'information, on va passer par des simulations avec le logiciel XPPAUT [6]. On peut alors simuler jusqu'à atteindre l'état stable pour ensuite varier le paramètre de bifurcation pour situer la bifurcation et faire apparaître le cycle limite. En continuant les branches du cycle, on peut simuler le comportement du cycle qui s'éloigne de la bifurcation. Les diagrammes de ce chapitre possèdent différentes couleurs représentant différents résultats. En rouge et en noir, on observe respectivement l'état stationnaire stable et instable en vert et en bleu, le cycle limite respectivement stable et instable. Les diagrammes considèrent la variable N_n et comment elle varie en fonction des paramètres de bifurcations choisis. Dans le système (1.4.1), le paramètre de bifurcation est ϵ , mais pour ce qui est de (1.2.1), on utilisera k_t . Le paramètre k_{tl} agit de la même façon sur le système et donc il n'est pas pertinent de l'illustrer. Il est pertinent de mentionner que les intervalles pour les valeurs des paramètres n'ont pas nécessairement de sens physique ou physiologique, mis à part qu'elles doivent être positives puisque ce sont à la base des concentrations. Cela dit, on voulait pousser la simulation pour observer les limites du modèle.

6.1. Diagrammes de bifurcation du modèle à 3 variables

Le diagramme 6.1 démontre bien comment le système possède un cycle limite stable comme analysé précédemment. Il apparaît à la bifurcation et persiste lorsque l'état stationnaire est instable. De plus, on observe que le cycle conserve sa stabilité peu importe la valeur du paramètre. La simulation corrobore l'analyse théorique, mais permet aussi d'extrapoler le comportement du cycle stable. On observe une forme quadratique localement, mais qui s'accroît lorsque le paramètre de bifurcation, ϵ , diminue.

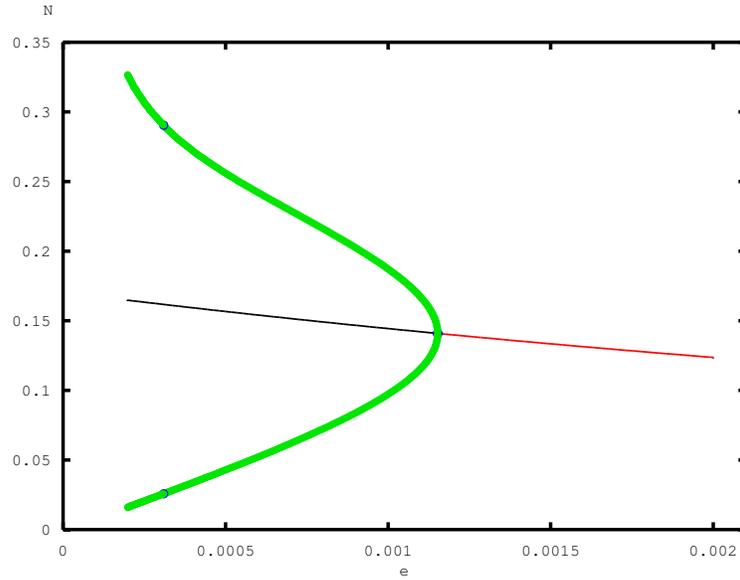


FIGURE 6.1. Diagramme de bifurcation de la variable N_n en fonction de ϵ qui varie de 2×10^{-4} à 2×10^{-3} .

6.2. Diagrammes de bifurcation du modèle à 4 variables

Dans le système (1.2.1), les paramètres sont, pour la plupart, ceux du système initial. En variant le paramètre k_t , et en posant le nouveau paramètre, N_{tot} , à certaines valeurs, on peut observer une différence majeure dans leur diagramme de bifurcation.

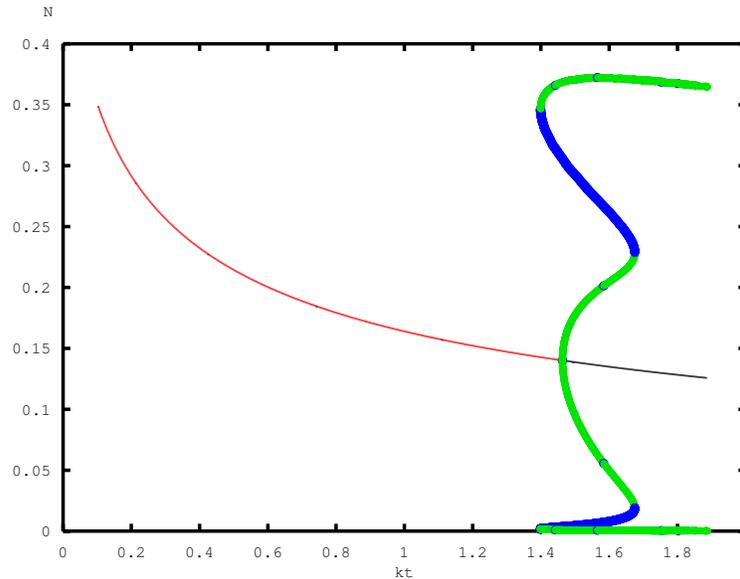


FIGURE 6.2. Diagramme de bifurcation avec $N_{tot} = 0.5$

En prenant une valeur très petite de notre paramètre N_{tot} , on observe que le cycle limite perd sa stabilité pour une certaine valeur de k_t . Le cycle change de direction et regagne sa

stabilité à une valeur moins grande de k_t . Si on utilise une valeur plus grande de N_{tot} , soit 2, on observe un comportement différent, mais aussi que la bifurcation apparaît pour une différente valeur de k_t .

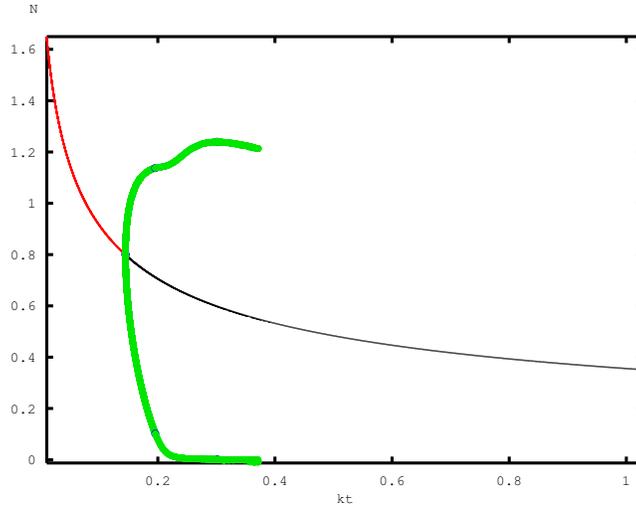


FIGURE 6.3. Diagramme de bifurcation avec $N_{tot} = 2$

Dans le diagramme 6.3, le cycle limite ne perd jamais sa stabilité, malgré une forme moins quadratique que vu dans le système tridimensionnel. Cela amène alors à vouloir déterminer s'il y a une valeur de N_{tot} telle que le cycle limite commence à perdre sa stabilité et la regagne aussitôt. Aux alentours de 1.07, on observe cette transition momentanée de la stabilité du cycle limite.

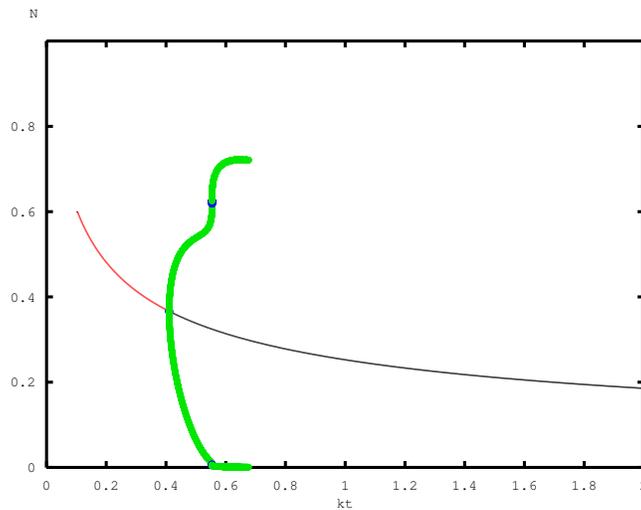


FIGURE 6.4. Diagramme de bifurcation avec $N_{tot} = 1.07$

6.3. Discussion sur le modèle à 7 variables

Le modèle à 4 variables possède déjà plusieurs différences dans le diagramme de bifurcation par rapport au modèle tridimensionnel. Si on y ajoute 3 autres dimensions pour revenir au système à 7 dimensions, on complique énormément l'analyse. On sait que par les théorèmes vus, le système à 7 dimensions devrait posséder localement une bifurcation surcritique, tout comme le modèle analysé. Pour ce qui est du diagramme de bifurcation, il existe d'autres méthodes pour tracer le diagramme. Une analyse préliminaire s'est révélée inconcluante pour générer le diagramme de bifurcation qui aurait permis de comparer avec le modèle à 4 dimensions. On soupçonne un problème de conditionnement élevé dans le système. Néanmoins, le système à 4 dimensions présente suffisamment de différences avec le modèle à 3 dimensions pour conclure que l'analyse présentée n'est qu'une analyse locale de la bifurcation qui s'étend au système à 7 dimensions. Globalement, chaque modèle possède ses subtilités et ses nuances au niveau des cycles limites comme il a été observé entre les modèles à 3 et 4 dimensions.

Chapitre 7

Simulations avec les autres paramètres

Dans les chapitres précédents, on a analysé la bifurcation qu'une variation du paramètre ϵ engendre. Lors de l'analyse et des simulations, on a conservé les autres paramètres constant pour simplifier l'analyse et les simulations, mais on peut se demander si l'analyse faite peut s'appliquer à chacun des autres paramètres. En d'autres termes, pourrait-on choisir un autre paramètre et observer une bifurcation de Hopf dans le système tridimensionnel ? En utilisant le logiciel XPPAUT encore une fois, on peut simuler le comportement du système face à la variation des autres paramètres. On veut donc faire varier un paramètre à la fois, ce qui revient à fixer ϵ à une valeur entre 2×10^{-5} et 2×10^{-3} .

7.1. Paramètre A

Le paramètre A était fixé à 0.007 lors de l'analyse précédente, mais variera entre 0.0007 et 0.07 dans cette section. On utilise donc des valeurs qui vont de dix fois plus petit à dix fois plus grand que le paramètre original.

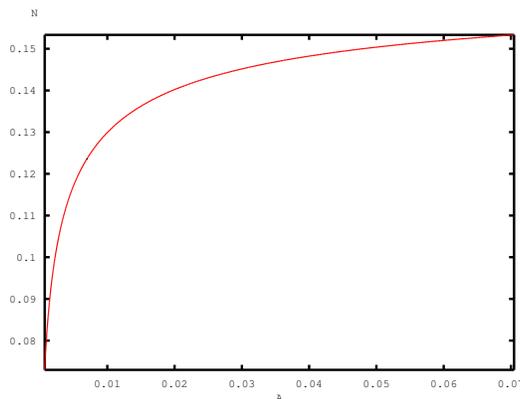


FIGURE 7.1. Diagramme de bifurcation pour $\epsilon = 0.002$.

Si on choisit la valeur de ϵ comme la plus grande possible et donc se traduisait par la stabilité de l'état stationnaire, on observe que la stabilité est conservée pour toute les valeurs

de A choisies. Par contre, on veut tenter d'observer une bifurcation avec le paramètre A et donc en choisissant une valeur de ϵ dix fois plus petite, on obtient un tout autre résultat.

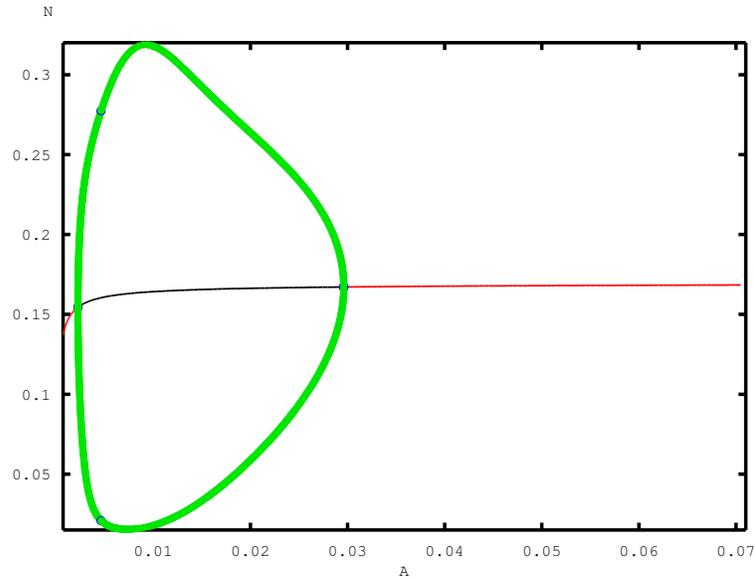


FIGURE 7.2. Diagramme de bifurcation pour $\epsilon = 0.0002$.

Dans le diagramme 7.2, on observe non pas une mais deux bifurcations de Hopf. En allant de gauche à droite, l'état commence stable et perd sa stabilité lors de la bifurcation. Cela fait apparaître un cycle limite stable qui va perdurer tant que l'état est instable. Par la suite, une deuxième bifurcation apparaît et signifie la fin du cycle limite et le retour de la stabilité de l'état. Avec le premier paramètre, on observe déjà une différence au niveau du diagramme de bifurcation puisque le graphique 7.2 possède deux bifurcations de Hopf contrairement à 6.1.

7.2. Paramètre B

Le paramètre B est d'une ordre de grandeur totalement différent des autres paramètres. Pour son analyse, on va pouvoir l'augmenter près de 3000 au plus. Par contre, la valeur minimale sera dix fois plus petite que le paramètre de base soit 95.45. Cela dit, on observe dans le diagramme 7.3 que l'on obtient un diagramme de bifurcation similaire à 6.1. Il possède qu'une seule bifurcation de Hopf, mais si on modifie le paramètre ϵ comme pour A , on aimerait voir un résultat comme en 7.2

Si on regarde ce qui se passe pour une valeur de ϵ plus petite, on conserve une forme similaire pour le diagramme et on y voit une seule bifurcation de Hopf dans le diagramme 7.4. Pour ce qui est de l'état stationnaire, il est instable pour les plus petites valeurs de B et gagne sa stabilité lorsque le cycle stable disparaît, comme on s'y attend. Il est à noter que

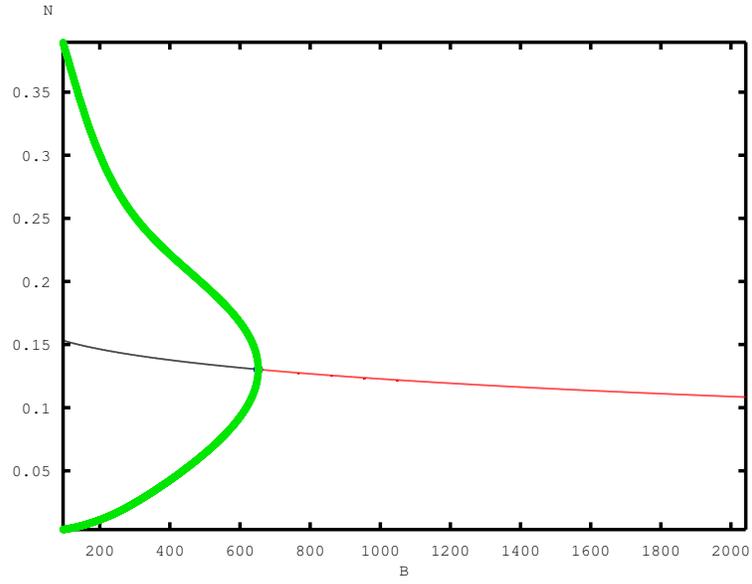


FIGURE 7.3. Diagramme de bifurcation pour $\epsilon = 0.002$.

pour des valeurs plus petites, il est probable qu'une deuxième bifurcation apparaisse, mais une telle valeur n'aurait pas de sens biologique puisque 95.45 est déjà exagéré.

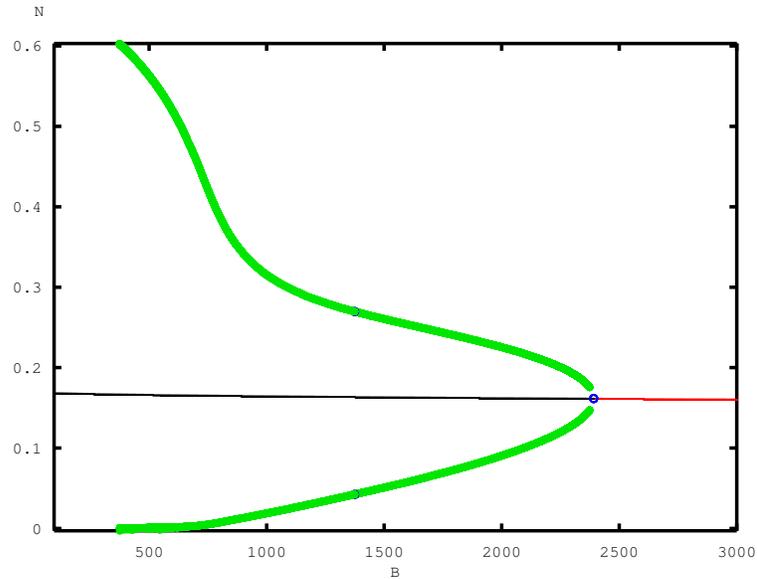


FIGURE 7.4. Diagramme de bifurcation pour $\epsilon = 0.0002$.

7.3. Paramètre C

Tout comme pour A , on va faire varier C entre des valeurs dix fois plus petites jusqu'à dix fois plus grandes que la valeur initiale. Les résultats sont similaires pour ce qui est de la

grande valeur de ϵ et donc en analysant directement une valeur plus petite, deux bifurcations de Hopf apparaissent.

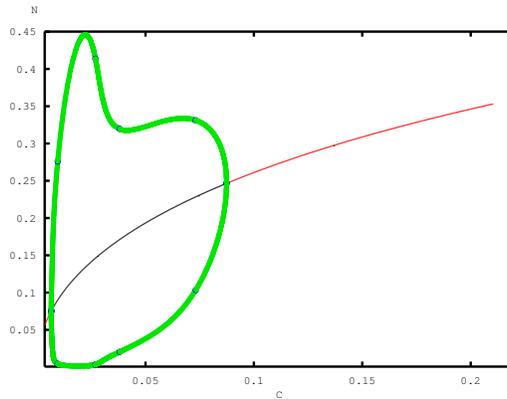


FIGURE 7.5. Diagramme de bifurcation pour $\epsilon = 0.0002$.

On observe deux transitions de stabilité de l'état stationnaire soit stable vers instable et instable vers stable. Pendant la période instable, le cycle stable apparaît et reste stable pour toute sa durée. Malgré une forme différente, l'analyse du graphique est analogue à celle effectuée avec le paramètre A .

7.4. Paramètre δ

Finalement, le paramètre δ qui, comme ϵ , apparaît au dénominateur dans le système (1.4.1) et pourrait générer un diagramme de bifurcation similaire.

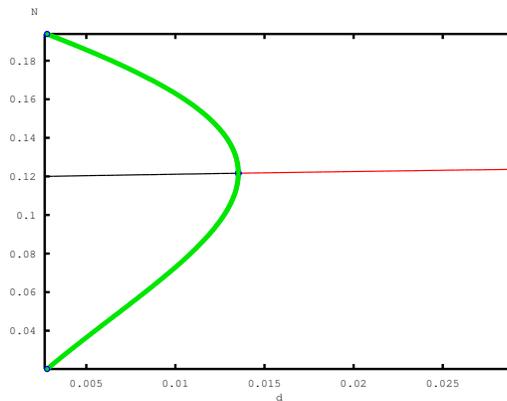


FIGURE 7.6. Diagramme de bifurcation pour $\epsilon = 0.002$.

Sans surprise, le diagramme de bifurcation 7.6 est similaire à 6.1. On n'observe qu'une seule bifurcation et rien de différent si ce n'est que pour la forme du cycle limite stable.

Chapitre 8

Conclusions

Krishna et al. ont créé un modèle simplifié qui, pour certaines valeurs de paramètres, faisait apparaître des oscillations dans la quantité de NF- κ B. Le but était donc de déterminer mathématiquement l'origine de ses oscillations et d'analyser de façon théorique ce qu'on observait dans les simulations, soit le cycle limite stable. À partir du modèle (1.4.1), on a commencé par déterminer l'existence de l'état stationnaire. En posant les variations égales à zéro, on a déterminé, par une méthode numérique avec le polynôme de degré cinq l'existence de l'état stationnaire. On a aussi utilisé une méthode graphique pour une démonstration plus visuelle de l'existence. Une fois l'existence assurée, on voulait déterminer la stabilité de l'état pour savoir approximativement pour quelles valeurs de ϵ les oscillations apparaissaient. Pour ce faire, on a extrait du jacobien du système le polynôme caractéristique et on y a appliqué le théorème de Routh-Hurwitz. Ce théorème donnait une condition pour la stabilité de l'état stationnaire et celle-ci coïncidait avec la valeur critique de ϵ pour l'apparition des oscillations. De plus, on observait, en cette même valeur critique, une bifurcation de Hopf puisque l'état changeait de nature, instable vers stable ou vice versa. Par la suite, les théorèmes du chapitre quatre ont mis la table pour toutes les transformations que le système allait subir dans le chapitre suivant, mais surtout donnait une direction à l'analyse. On a transformé le système sous sa forme normale pour ensuite le projeter dans sa variété centre où on a calculé le coefficient cubique de la transformation en coordonnées polaires. Ce coefficient a déterminé que l'on était en présence d'une bifurcation de Hopf surcritique puisque, lors de la bifurcation, un cycle limite stable apparaissait.

Les simulations faites par la suite servaient surtout à confirmer l'analyse locale faite dans les chapitres précédents. Lorsqu'on traçait le diagramme de bifurcation, on a observé que l'analyse théorique des chapitres précédents n'était qu'une analyse locale de la bifurcation. Cela impliquait que l'on ne savait pas comment le cycle réagirait si on s'éloignait suffisamment de la bifurcation. Ce phénomène devint plus clair lorsqu'on a tracé le diagramme de bifurcation du système (1.2.1) avec XPPAUT. On voyait que localement le système se comportait comme en trois dimensions, mais que dépendamment du paramètre N_{tot} , on obtenait

des différences majeures entre les diagrammes des différents modèles. La différence majeure provenait du diagramme 6.2 où l'on observait le cycle limite qui changeait de nature à deux reprises.

Finalement, on a recréé les diagrammes de bifurcations en fonction des autres paramètres et on obtient des résultats intéressants pour certains paramètres. Il se pourrait que l'on puisse obtenir une deuxième bifurcation pour chaque paramètre, mais les valeurs n'auraient plus de sens physiologique et donc n'est pas aussi pertinent à analyser. Par exemple, on pourrait obtenir une deuxième bifurcation pour une valeur de ϵ négative, mais il est impossible d'avoir une telle valeur de ce paramètre dans le contexte du système.

Toute cette analyse a permis de comprendre le comportement du système tridimensionnel localement. Puisque cette même analyse se transpose aux deux autres modèles, on a une meilleure compréhension de l'apparition des oscillations dans le modèle à 7 dimensions. À l'aide de XPPAUT, on a même pu simuler les diagrammes de bifurcation des modèles tridimensionnels et quadridimensionnels pour tenter de voir globalement l'allure du système. Une analyse globale de ces systèmes serait bénéfique pour comprendre non seulement le changement de nature du cycle limite en 4 dimensions, mais pour éventuellement analyser globalement le système heptadimensionnel dont les diagrammes de bifurcations sont absents. Ce genre d'analyse plus approfondie permettrait de cibler la bifurcation avec les paramètres initiaux, mais aussi de déterminer l'amplitude des oscillations pour différentes valeurs initiales. De plus, on pourrait observer les effets, aussi petits soient-ils, des réactions lentes qui ont été négligées en comparant le comportement global des systèmes quadridimensionnels et heptadimensionnels. On pourrait alors vérifier si les simplifications faites étaient justifiées ou nécessaires pour déterminer quel modèle est le plus approprié pour simuler ce genre d'interactions.

Bibliographie

- [1] Krishna, S., Jensen, M. H. et Sneppen, K. (2006). *Minimal model of spiky oscillations in NF- κ B signaling*, 103(29), 10840-10845. doi :10.1073/pnas.0604085103
- [2] Guckenheimer, J. et Holmes, P. (1983). *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields*. New York, États-Unis : Springer-Verlag New York.
- [3] Di Stefano, J.J., Stubberud, A.R. et Williams, I.J. (1990). *Schaum's outline of theory and problems of feedback and control systems* (2^e éd.). McGraw-Hill. New-York, États-Unis.
- [4] Chaplain, M., Ptashnyk, M. et Sturrock, M. (2015). *Hopf bifurcation in a gene regulatory network model : Molecular movement causes oscillations*. 25(6), 1179-1215. doi :10.1142/S021820251550030X
- [5] Wiggins, S. (1990). *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical System and Chaos* (1^{ère} éd., vol. 2). New York, États-Unis : Springer-Verlag New York.
- [6] Ermentrout, B. (2002). *Simulating, analyzing, and animating dynamical system : a guide to XPPAUT for researchers and students*. Society for Industrial and Applied Mathematics. Philadelphia, Pa.
- [7] Hoffman, A., Levchenko, A., Scott, M. L., Baltimore, D. (2002). *The I κ B-NF- κ B signaling Module : Temporal Control and Selective Gene Activation*, 298(5596), 1241-1245. doi :10.1126/science.1071914

Annexe A

Calcul du polynôme caractéristique

$$\begin{aligned} Q(\lambda) &= \left(\frac{-A}{\epsilon + I} - \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} - \lambda \right) (-1 - \lambda) \left(\frac{-C\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} - \lambda \right) \\ &\quad + \left(\frac{-A(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} - \frac{BN_n}{\delta + N_n} \right) (2N_n) \\ &\quad - \left(\frac{-A(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} - \frac{BN_n}{\delta + N_n} \right) (-1 - \lambda) \left(\frac{CI}{\epsilon + I} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Q(\lambda) &= \left(\frac{A}{\epsilon + I} + \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} + \lambda \right) \left(\frac{-C\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} - \lambda \right) \\ &\quad + \left(\left(\frac{A}{\epsilon + I} + \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} \right) \lambda + \lambda^2 \right) \left(\frac{-C\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} - \lambda \right) \\ &\quad + \left(\frac{-A(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} - \frac{BN_n}{\delta + N_n} \right) (2N_n) \\ &\quad + \left(\frac{CI}{\epsilon + I} \right) \left(\frac{-A(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} - \frac{BN_n}{\delta + N_n} \right) \\ &\quad + \left(\frac{CI}{\epsilon + I} \right) \left(\frac{-A(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} - \frac{BN_n}{\delta + N_n} \right) \lambda \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Q(\lambda) &= - \left(\frac{AC\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^3} + \frac{BC\delta\epsilon I(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2(\delta + N_n)^2} + \frac{2AN_n(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} \right) \\ &\quad - \left(\frac{2BN_n^2}{\delta + N_n} + \frac{ACI(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^3} + \frac{BCIN_n}{(\epsilon + I)(\delta + N_n)} \right) \\ &\quad - \lambda \left(\frac{A}{\epsilon + I} + \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} + \frac{C\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} + \frac{AC\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^3} \right) \\ &\quad - \lambda \left(\frac{BC\delta\epsilon I(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2(\delta + N_n)^2} + \frac{ACI(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^3} + \frac{BCIN_n}{(\epsilon + I)(\delta + N_n)} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -\lambda^2 \left(1 + \frac{A}{\epsilon + I} + \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} + \frac{C\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} \right) \\
& -\lambda^3
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
Q(\lambda) = & -\lambda^3 - \lambda^2 \left(1 + \frac{A}{\epsilon + I} + \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} + \frac{C\epsilon(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} \right) \\
& -\lambda \left(\frac{A}{\epsilon + I} + \frac{\delta BI}{(\delta + N_n)^2} + \frac{C(A + \epsilon)(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} + \frac{BC\delta\epsilon I(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2(\delta + N_n)^2} + \frac{BCIN_n}{(\epsilon + I)(\delta + N_n)} \right) \\
& - \left(\frac{A(C + 2N_n)(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2} + \frac{BC\delta\epsilon I(1 - N_n)}{(\epsilon + I)^2(\delta + N_n)^2} + \frac{2BN_n^2}{\delta + N_n} + \frac{BCIN_n}{(\epsilon + I)(\delta + N_n)} \right)
\end{aligned}$$

Annexe B

Transformation du système vers (u,v,w).

B.1. Calcul de u' .

$$\begin{aligned}
\frac{du}{dt} = f(u, v, w) &= A \frac{(1 - (u + N_\epsilon))}{\epsilon + (w + I_\epsilon)} - B \frac{(w + I_\epsilon)(u + N_\epsilon)}{\delta + (u + N_\epsilon)} \\
&= \frac{A(1 - N_\epsilon)}{\epsilon + I_\epsilon} \left(1 - \frac{w}{\epsilon + I_\epsilon} + \frac{w^2}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{w^3}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon} \right)^n \right) \\
&\quad - \frac{Au}{\epsilon + I_\epsilon} \left(1 - \frac{w}{\epsilon + I_\epsilon} + \frac{w^2}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{w^3}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon} \right)^n \right) \\
&\quad - \frac{Bwu}{\delta + N_\epsilon} \left(1 - \frac{u}{\delta + N_\epsilon} + \frac{u^2}{(\delta + N_\epsilon)^2} - \frac{u^3}{(\delta + N_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-u}{\delta + N_\epsilon} \right)^n \right) \\
&\quad - \frac{BuI_\epsilon}{\delta + N_\epsilon} \left(1 - \frac{u}{\delta + N_\epsilon} + \frac{u^2}{(\delta + N_\epsilon)^2} - \frac{u^3}{(\delta + N_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-u}{\delta + N_\epsilon} \right)^n \right) \\
&\quad - \frac{BwN_\epsilon}{\delta + N_\epsilon} \left(1 - \frac{u}{\delta + N_\epsilon} + \frac{u^2}{(\delta + N_\epsilon)^2} - \frac{u^3}{(\delta + N_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-u}{\delta + N_\epsilon} \right)^n \right) \\
&\quad - \frac{BI_\epsilon N_\epsilon}{\delta + N_\epsilon} \left(1 - \frac{u}{\delta + N_\epsilon} + \frac{u^2}{(\delta + N_\epsilon)^2} - \frac{u^3}{(\delta + N_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-u}{\delta + N_\epsilon} \right)^n \right) \\
&= \frac{A(1 - N_\epsilon)}{\epsilon + I_\epsilon} - \frac{BI_\epsilon N_\epsilon}{\delta + N_\epsilon} + \left(-\frac{A}{\epsilon + I_\epsilon} - \frac{BI_\epsilon}{\delta + N_\epsilon} + \frac{BI_\epsilon N_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) u \\
&\quad + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{BN_\epsilon}{\delta + N_\epsilon} \right) w + \left(\frac{BI_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^2} - \frac{BI_\epsilon N_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 \\
&\quad + \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{B}{\delta + N_\epsilon} + \frac{BN_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) uw + \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 \\
&\quad + \left(\frac{-BI_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} + \frac{BI_\epsilon N_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) u^3 + \left(\frac{B}{(\delta + N_\epsilon)^2} - \frac{BN_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 w \\
&\quad + \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) uw^2 + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left(-\frac{A}{\epsilon + I_\epsilon} - \frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) u + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{B N_\epsilon}{\delta + N_\epsilon} \right) w \\
&\quad + \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 + \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) uw \\
&\quad + \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 + \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) u^3 + \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) u^2 w \\
&\quad + \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) uw^2 + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4
\end{aligned}$$

B.2. Calcul de w' .

$$\begin{aligned}
\frac{dw}{dt} &= h(u, v, w) = (v + I_m^\epsilon) - C \frac{(1 - (u + N_\epsilon))(w + I_\epsilon)}{\epsilon + (w + I_\epsilon)} \\
&= I_m^\epsilon - \frac{C(1 - N_\epsilon)I_\epsilon}{\epsilon + w + I_\epsilon} + \frac{C I_\epsilon u}{\epsilon + w + I_\epsilon} + v - \frac{C(1 - N_\epsilon)w}{\epsilon + w + I_\epsilon} + \frac{Cuw}{\epsilon + w + I_\epsilon} \\
&= I_m^\epsilon - \frac{C(1 - N_\epsilon)I_\epsilon}{\epsilon + I_\epsilon} \left(1 - \frac{w}{\epsilon + I_\epsilon} + \frac{w^2}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{w^3}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon} \right)^n \right) \\
&\quad + \frac{C I_\epsilon u}{\epsilon + I_\epsilon} \left(1 - \frac{w}{\epsilon + I_\epsilon} + \frac{w^2}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{w^3}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon} \right)^n \right) \\
&\quad + v - \frac{C(1 - N_\epsilon)w}{\epsilon + I_\epsilon} \left(1 - \frac{w}{\epsilon + I_\epsilon} + \frac{w^2}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{w^3}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon} \right)^n \right) \\
&\quad + \frac{Cuw}{\epsilon + I_\epsilon} \left(1 - \frac{w}{\epsilon + I_\epsilon} + \frac{w^2}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{w^3}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} + \sum_{n=4}^{\infty} \left(\frac{-w}{\epsilon + I_\epsilon} \right)^n \right) \\
&= I_m^\epsilon - \frac{C(1 - N_\epsilon)I_\epsilon}{\epsilon + I_\epsilon} + \left(\frac{C I_\epsilon}{\epsilon + I_\epsilon} \right) u + v + \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)I_\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{C(1 - N_\epsilon)}{\epsilon + I_\epsilon} \right) w \\
&\quad + \left(\frac{-C I_\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} + \frac{C}{\epsilon + I_\epsilon} \right) uw + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)I_\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} + \frac{C(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) w^2 \\
&\quad + \left(\frac{C I_\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} - \frac{C}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) uw^2 + \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)I_\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} - \frac{C(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^3 + \mathcal{O}^4 \\
&= \left(\frac{C I_\epsilon}{\epsilon + I_\epsilon} \right) u + v + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) w + \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) uw \\
&\quad + \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 + \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) uw^2 + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4
\end{aligned}$$

Annexe C

Transformation du système vers (x,y,z).

C.1. Calcul de F(x,y,z)

$$\begin{aligned} F(x, y, z) &= \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) (t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z)^2 \\ &\quad + \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) (t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z)(t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z) \\ &\quad + \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) (t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z)^2 + \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) (t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z)^3 \\ &\quad + \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) (t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z)^2 (t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z) \\ &\quad + \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) (t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z)(t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z)^2 \\ &\quad + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) (t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z)^3 + \mathcal{O}^4 \\ \\ &= \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) (t_{11}^2 x^2 + t_{12}^2 y^2 + t_{13}^2 z^2 + 2t_{11}t_{12}xy + 2t_{11}t_{13}xz + 2t_{12}t_{13}yz) \\ &\quad + \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) (t_{11}t_{31}x^2 + t_{12}t_{32}y^2 + t_{13}t_{33}z^2 \\ &\quad \quad + (t_{11}t_{32} + t_{12}t_{31})xy + (t_{13}t_{32} + t_{33}t_{12})yz + (t_{11}t_{33} + t_{13}t_{31})xz) \\ &\quad + \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) (t_{31}^2 x^2 + t_{32}^2 y^2 + t_{33}^2 z^2 + 2t_{31}t_{32}xy + 2t_{31}t_{33}xz + 2t_{32}t_{33}yz) \\ &\quad + \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) (t_{11}^3 x^3 + t_{12}^3 y^3 + t_{13}^3 z^3 + 3t_{11}^2 t_{12} x^2 y + 3t_{11} t_{12}^2 x y^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + 3t_{11}^2 t_{13} x^2 z + 3t_{11} t_{13}^2 x z^2 + 3t_{12}^2 t_{13} y^2 z + 3t_{12} t_{13}^2 y z^2 + 6t_{11} t_{12} t_{13} x y z) \\
& + \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) (t_{11}^2 t_{31} x^3 + (t_{12}^2 t_{31} + 2t_{11} t_{12} t_{32}) x y^2 + (t_{13}^2 t_{31} + 2t_{11} t_{13} t_{33}) x z^2 + (t_{11}^2 t_{32} + 2t_{11} t_{12} t_{31}) x^2 y \\
& \quad + (2t_{11} t_{13} t_{31} + t_{11}^2 t_{33}) x^2 z + (2t_{12} t_{13} t_{31} + 2t_{11} t_{12} t_{33} + 2t_{11} t_{13} t_{32}) x y z + t_{12}^2 t_{32} y^3 \\
& \quad + (t_{13}^2 t_{32} + 2t_{12} t_{13} t_{33}) y z^2 + (2t_{12} t_{13} t_{32} + t_{12}^2 t_{33}) y^2 z + t_{13}^2 t_{33} z^3) \\
& + \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) (t_{11} t_{31}^2 x^3 + (t_{11} t_{32}^2 + 2t_{12} t_{31} t_{32}) x y^2 + (t_{11} t_{33}^2 + 2t_{13} t_{31} t_{33}) x z^2 + (t_{12} t_{31}^2 + 2t_{11} t_{31} t_{32}) x^2 y \\
& \quad + (t_{13} t_{31}^2 + 2t_{11} t_{31} t_{33}) x^2 z + (2t_{11} t_{32} t_{33} + 2t_{13} t_{31} t_{32} + 2t_{12} t_{31} t_{33}) x y z \\
& \quad + t_{12} t_{32}^2 y^3 + (t_{12} t_{33}^2 + 2t_{13} t_{32} t_{33}) y z^2 + (2t_{12} t_{32} t_{33} + t_{13} t_{32}^2) y^2 z + t_{13} t_{33}^2 z^3) \\
& + \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) (t_{31}^3 x^3 + t_{32}^3 y^3 + t_{33}^3 z^3 + 3t_{31}^2 t_{32} x^2 y + 3t_{31} t_{32}^2 x y^2 \\
& \quad + 3t_{31}^2 t_{33} x^2 z + 3t_{31} t_{33}^2 x z^2 + 3t_{32}^2 t_{33} y^2 z + 3t_{32} t_{33}^2 y z^2 + 6t_{31} t_{32} t_{33} x y z) + \mathcal{O}^4 \\
& = x^2 \left(t_{11}^2 \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + t_{11} t_{31} \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) + t_{31}^2 \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
& \quad + y^2 \left(t_{12}^2 \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + t_{12} t_{32} \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) + t_{32}^2 \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
& \quad + z^2 \left(t_{13}^2 \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + t_{13} t_{33} \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) + t_{33}^2 \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
& \quad + x y \left(2t_{11} t_{12} \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + (t_{11} t_{32} + t_{12} t_{31}) \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) + 2t_{31} t_{32} \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
& \quad + x z \left(2t_{11} t_{13} \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + (t_{11} t_{33} + t_{13} t_{31}) \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) + 2t_{31} t_{33} \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
& \quad + y z \left(2t_{12} t_{13} \left(\frac{\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + (t_{12} t_{33} + t_{13} t_{32}) \left(\frac{A}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} - \frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^2} \right) + 2t_{32} t_{33} \left(\frac{A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
& \quad + x^3 \left(t_{11}^3 \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + t_{11}^2 t_{31} \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + t_{11} t_{31}^2 \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + t_{31}^3 \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& \quad + y^3 \left(t_{12}^3 \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + t_{12}^2 t_{32} \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + t_{12} t_{32}^2 \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + t_{32}^3 \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& \quad + z^3 \left(t_{13}^3 \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + t_{13}^2 t_{33} \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) + t_{13} t_{33}^2 \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + t_{33}^3 \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& \quad + x^2 y \left(3t_{11}^2 t_{12} \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + (t_{11}^2 t_{32} + 2t_{11} t_{12} t_{31}) \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) \right. \\
& \quad \left. + (t_{12} t_{31}^2 + 2t_{11} t_{31} t_{32}) \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{31}^2 t_{32} \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + x^2 z \left(3t_{11}^2 t_{13} \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + (t_{11}^2 t_{33} + 2t_{11} t_{13} t_{31}) \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) \right. \\
& \quad \left. + (t_{13} t_{31}^2 + 2t_{11} t_{31} t_{33}) \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{31}^2 t_{33} \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + xy^2 \left(3t_{11} t_{12}^2 \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + (t_{31} t_{12}^2 + 2t_{11} t_{12} t_{32}) \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) \right. \\
& \quad \left. + (t_{11} t_{32}^2 + 2t_{12} t_{31} t_{32}) \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{31} t_{32}^2 \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + xz^2 \left(3t_{11} t_{13}^2 \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + (t_{31} t_{13}^2 + 2t_{11} t_{13} t_{33}) \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) \right. \\
& \quad \left. + (t_{11} t_{33}^2 + 2t_{13} t_{31} t_{33}) \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{31} t_{33}^2 \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + yz^2 \left(3t_{12} t_{13}^2 \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + (t_{32} t_{13}^2 + 2t_{12} t_{13} t_{33}) \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) \right. \\
& \quad \left. + (t_{12} t_{33}^2 + 2t_{13} t_{32} t_{33}) \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{32} t_{33}^2 \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + y^2 z \left(3t_{12}^2 t_{13} \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + (t_{12}^2 t_{33} + 2t_{12} t_{13} t_{32}) \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) \right. \\
& \quad \left. + (t_{13} t_{32}^2 + 2t_{12} t_{32} t_{33}) \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{32}^2 t_{33} \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + xyz \left(6t_{11} t_{12} t_{13} \left(\frac{-\delta B I_\epsilon}{(\delta + N_\epsilon)^4} \right) + (2t_{12} t_{13} t_{31} + 2t_{11} t_{12} t_{33} + 2t_{11} t_{32} t_{13}) \left(\frac{\delta B}{(\delta + N_\epsilon)^3} \right) \right. \\
& \quad \left. + (2t_{11} t_{32} t_{33} + 2t_{12} t_{31} t_{33} + 2t_{31} t_{32} t_{13}) \left(\frac{-A}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 6t_{31} t_{32} t_{33} \left(\frac{-A(1 - N_\epsilon)}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) + \mathcal{O}^4
\end{aligned}$$

C.2. Calcul de $H(x,y,z)$

$$\begin{aligned}
H(u, v, w) &= \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) uv + \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) w^2 + \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) uw^2 \\
&\quad + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) w^3 + \mathcal{O}^4 \\
H(x, y, z) &= \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) (t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z)(t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z) \\
&\quad + \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) (t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z)^2 \\
&\quad + \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) (t_{11}x + t_{12}y + t_{13}z)(t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z)^2 \\
&\quad + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) (t_{31}x + t_{32}y + t_{33}z)^3 + \mathcal{O}^4 \\
&= \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) (t_{11}t_{31}x^2 + t_{12}t_{32}y^2 + t_{13}t_{33}z^2 \\
&\quad + (t_{11}t_{32} + t_{12}t_{31})xy + (t_{13}t_{32} + t_{33}t_{12})yz + (t_{11}t_{33} + t_{13}t_{31})xz) \\
&\quad + \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) (t_{31}^2x^2 + t_{32}^2y^2 + t_{33}^2z^2 + 2t_{31}t_{32}xy + 2t_{31}t_{33}xz + 2t_{32}t_{33}yz) \\
&\quad + \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) (t_{11}t_{31}^2x^3 + (t_{11}t_{32}^2 + 2t_{12}t_{31}t_{32})xy^2 + (t_{11}t_{33}^2 + 2t_{13}t_{31}t_{33})xz^2 \\
&\quad + (t_{12}t_{31}^2 + 2t_{11}t_{31}t_{32})x^2y + (t_{13}t_{31}^2 + 2t_{11}t_{31}t_{33})x^2z \\
&\quad + (2t_{11}t_{32}t_{33} + 2t_{13}t_{31}t_{32} + 2t_{12}t_{31}t_{33})xyz + t_{12}t_{32}^2y^3 + (t_{12}t_{33}^2 + 2t_{13}t_{32}t_{33})yz^2 \\
&\quad + (2t_{12}t_{32}t_{33} + t_{13}t_{32}^2)y^2z + t_{13}t_{33}^2z^3) \\
&\quad + \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) (t_{31}^3x^3 + t_{32}^3y^3 + t_{33}^3z^3 + 3t_{31}^2t_{32}x^2y + 3t_{31}t_{32}^2xy^2 \\
&\quad + 3t_{31}^2t_{33}x^2z + 3t_{31}t_{33}^2xz^2 + 3t_{32}^2t_{33}y^2z + 3t_{32}t_{33}^2yz^2 + 6t_{31}t_{32}t_{33}xyz) + \mathcal{O}^4 \\
&= x^2 \left(t_{11}t_{31} \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) + t_{31}^2 \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
&\quad + y^2 \left(t_{12}t_{32} \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) + t_{32}^2 \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
&\quad + z^2 \left(t_{13}t_{33} \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) + t_{33}^2 \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
&\quad + xy \left((t_{11}t_{32} + t_{12}t_{31}) \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) + 2t_{31}t_{32} \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + xz \left((t_{11}t_{33} + t_{13}t_{31}) \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) + 2t_{31}t_{33} \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
& + yz \left((t_{12}t_{33} + t_{13}t_{32}) \left(\frac{C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^2} \right) + 2t_{32}t_{33} \left(\frac{C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right) \\
& + x^3 \left(t_{11}t_{31}^2 \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + t_{31}^3 \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + y^3 \left(t_{12}t_{32}^2 \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + t_{32}^3 \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + z^3 \left(t_{13}t_{33}^2 \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + t_{33}^3 \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + x^2y \left((t_{12}t_{31}^2 + 2t_{11}t_{31}t_{32}) \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{31}^2t_{32} \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + x^2z \left((t_{13}t_{31}^2 + 2t_{11}t_{31}t_{33}) \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{31}^2t_{33} \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + xy^2 \left((t_{11}t_{32}^2 + 2t_{12}t_{31}t_{32}) \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{31}t_{32}^2 \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + xz^2 \left((t_{11}t_{33}^2 + 2t_{13}t_{31}t_{33}) \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{31}t_{33}^2 \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + yz^2 \left((t_{12}t_{33}^2 + 2t_{13}t_{32}t_{33}) \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{32}t_{33}^2 \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + y^2z \left((t_{13}t_{32}^2 + 2t_{12}t_{32}t_{33}) \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) + 3t_{32}^2t_{33} \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right) \\
& + xyz \left((2t_{11}t_{32}t_{33} + 2t_{13}t_{31}t_{32} + 2t_{12}t_{31}t_{33}) \left(\frac{-C\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^3} \right) \right. \\
& \quad \left. + 6t_{31}t_{32}t_{33} \left(\frac{-C(1 - N_\epsilon)\epsilon}{(\epsilon + I_\epsilon)^4} \right) \right)
\end{aligned}$$

