



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I 336 (2003) 559–564



Équations aux dérivées partielles

Un modèle non-linéaire de prolifération cellulaire : extinction des cellules et invariance

A nonlinear cellular proliferation model: cells dying out and invariance

Mostafa Adimy, Fabien Crauste

Département de mathématiques appliquées, université de Pau, avenue de l'Université, 64000 Pau, France

Reçu le 7 octobre 2002 ; accepté après révision le 3 mars 2003

Présenté par Pierre-Louis Lions

Résumé

Dans cette Note, nous étudions un système non-linéaire structuré en âge et maturité décrivant un modèle de production des cellules sanguines dans la moëlle osseuse. Le modèle résultant est une équation aux dérivées partielles du premier ordre faisant apparaître un retard distribué en temps et une dépendance non-locale dans la variable maturité. Nous prouvons que l'unicité des solutions ne dépend que des cellules de petites maturités (cellules souches) et nous donnons un résultat d'invariance. *Pour citer cet article : M. Adimy, F. Crauste, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I 336 (2003).*

© 2003 Académie des sciences/Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

This Note analyses a nonlinear age-maturity structured system which arises as a model of the blood cellular production in the bone marrow. The resulting model is a nonlinear first-order partial differential equation in which there is a distributed temporal delay and a retardation in the maturation variable. We prove that uniqueness of solutions depends only on small maturity cells (stem cells) and we give a result of invariance. *To cite this article: M. Adimy, F. Crauste, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I 336 (2003).*

© 2003 Académie des sciences/Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Abridged English version

We study, in this paper, a nonlinear singular transport system which arises as a model of the production of blood cells in the bone marrow. This model is a generalisation of a system proposed by Mackey in 1978 [5] and studied numerically by Mackey and Rey in 1993 [6]. It is described by a system of two age-maturity structured partial differential equations (1), (2). We suppose that the cell cycle is divided in two phases: the proliferating and the resting phase. We denote by $p(t, m, a)$ (resp. $n(t, m, a)$) the population density in the proliferating phase (resp. resting phase) depending on time $t \geq 0$, maturity m and age a . The maturity variable m , which means the concentration of

Adresses e-mail : mostafa.adimy@univ-pau.fr (M. Adimy), fabien.crauste@univ-pau.fr (F. Crauste).

what composes a cell, such as proteins or other elements one can measure experimentally, can be taken in the two phases from $m = 0$ to $m = 1$. The proliferating phase duration is assumed to be finite and cells in this phase can be lost by apoptosis at a rate γ . At the end of this stage (the point of cytokinesis), a cell divides and gives two daughter cells, which enter directly the resting phase. If the maturation of the mother cell at the point of cytokinesis is m , the maturation of a daughter cell at birth is assumed to be $g(m)$, with $g \in C^1[0, 1]$, $g(m) < m$ for all $m \in (0, 1)$ and g is increasing on the interval $[0, 1]$. In the resting phase, cells can either return to the proliferating phase at a rate β and complete the cycle or die (cellular differentiation) at a rate δ . A cell can remain indefinitely in the resting phase. The nature of the signal which triggers the reintroduction from the resting to the proliferating phase is not clearly known. However, according to Sachs [8], this signal depends on some proteins at some levels of maturity. So we can correctly suppose that the maturation of a cell and the total number of resting cells N , defined by $N(t, m) = \int_0^{+\infty} n(t, m, a) da$, determine the capacity of a cell for entering the next proliferating phase (see the boundary condition (4)). We assume that cells of both types age with unitary velocity and mature with a velocity $V(m)$ (see Eq. (5)) satisfying $V \in C^1[0, 1]$, $V(m) > 0$ for $m \in (0, 1]$, $V(0) = 0$ (which gives the singularity) and

$$\int_0^m \frac{ds}{V(s)} = +\infty, \quad \text{for } m \in (0, 1].$$

In their studies, Mackey and Rey [6], Mackey and Rudnicki [7], Dyson et al. [3] and Adimy and Pujo-Menjouet [1] have restricted the model by assuming that all cells divide exactly at the same age. In [4], Dyson et al. studied an age and maturity structured model by considering that the cell division could occur at any age. They presented the basic theory of existence and uniqueness and properties of the solution operator. However, in their model, they considered only one phase (the proliferating one) and the intermediary flux between the two phases was not represented. But it seems that the resting phase is an important stage in the cellular replication: 95% of stem cells are in this phase (see [9]). We suppose here that the time required for a cell to divide is distributed with a density $a \mapsto k(m, a)$ supported on $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ so $0 < \underline{\tau} \leq a \leq \bar{\tau} < +\infty$. Then we obtain the boundary condition (3). This hypothesis is in keeping with the experiments of Bradford et al. [2] on mice.

Integrating Eq. (1) by using the boundary conditions (3) and (4), we obtain a partial differential equation (6) with time distributed delay and a nonlocal dependence in the maturity variable. Since we want to investigate the influence of stem cells on the global population, we focus our study on Eq. (6) which describes the process of division.

We show in Theorem 2.1 that, if the proliferation phase duration is long enough ($\underline{\tau} > \tau_0$), the population of stem cells influences the behaviour of the total population after a fixed time; in fact, if there is no stem cells in the initial stage, then we obtain the population's dying out after a fixed time in Corollary 2.2. Biologically, this result corresponds to the aplastic anemia, a disease which can be caused by an injury or a destruction of stem cells (it is believed that the major blood diseases are due to a destruction of stem cells).

We complete this result with Theorem 3.1, which deals with an invariance result: when the mortality in the resting phase is high or when only few cells are introduced from the resting phase to the proliferating phase, then the total population is dominated by the population of stem cells. This result is a first step to prove a general result of global stability of the system.

1. Introduction

A l'origine de notre travail se trouve un modèle introduit par Mackey en 1978 [5]. Il s'agit d'un modèle non-linéaire structuré en âge et maturité, décrivant la production des cellules sanguines dans la moëlle osseuse. Ces cellules (globules rouges, blancs et plaquettes) ont toutes une existence limitée et sont donc renouvelées de façon continue (10^{13} cellules/jour [9]). Ce processus de renouvellement s'appuie sur une grande réserve de cellules souches (cellules de petites maturités) dans toute la moëlle osseuse, d'où leur rôle fondamental dans la production cellulaire. Plus précisément, les cellules souches donnent d'abord naissance, par division, à des cellules

progéniteurs (*committed stem cells*) et, à la fin de cette étape, elles se transforment irréversiblement en cellules totalement différenciées qui ne se divisent plus. Ces dernières cellules quittent la moëlle osseuse, entrent dans la circulation sanguine et meurent après quelques jours.

Nous nous intéressons, dans cette Note, au processus de prolifération cellulaire dans la moëlle osseuse, depuis les cellules souches jusqu'à la différenciation, qui est considérée ici comme une mortalité naturelle.

Nous supposons que la vie d'une cellule est divisée en deux phases : une phase de prolifération et une phase de repos. Dans la phase de prolifération (phase active du développement cellulaire), dont la durée est limitée, les cellules augmentent leur maturité puis se divisent, donnant chacune naissance à deux cellules filles, ou meurent par apoptose (suicide cellulaire) avec un taux γ . Chacune des cellules filles entre ensuite immédiatement dans la phase de repos, où, contrairement à la phase de prolifération, elle peut demeurer toute sa vie. Elle peut aussi y mourir avec un taux δ , correspondant à la différenciation cellulaire, ou bien être introduite dans la phase de prolifération avec un taux β . La nature du signal déclenchant la réintroduction dans la phase de prolifération est mal connue. Cependant, dans certaines populations de cellules souches, il semble être contrôlé par différentes protéines à différents niveaux de maturité (Sachs [8]). Il est donc naturel de supposer que le niveau de maturité et le nombre total de cellules dans la phase de repos déterminent le passage des cellules de la phase de repos vers la phase de prolifération (voir condition (4)). La maturité m , dans ce modèle, est une notion différente de la taille (utilisée dans les modèles classiques de mitose), c'est une variable décrivant le niveau de développement d'une cellule (quantité d'ADN ou d'ARN synthétisé, taux de mitochondries, ...). Il existe des cellules de maturité aussi petite que l'on veut (cellules primitives) dans la moëlle osseuse. Ces cellules déterminent le comportement de toute la population de cellules sanguines. Cette maturité sera supposée continue et choisie entre $m = 0$ et $m = 1$.

Dans le modèle introduit par Mackey en 1978 [5] et qui a été étudié par Mackey et Rey en 1993 [6], Mackey et Rudnicki en 1994 [7], Dyson et al. en 1996 [3] et Adimy et Pujo-Menjouet en 2001 [1], les auteurs ont considéré le cas particulier où les cellules se divisent au bout d'un même temps fixe τ . Des expériences faites sur des souris par des biologistes (Bradford et al. [2]) ont montré que l'âge de la cytocinèse (la division proprement dite) n'est pas le même pour toutes les cellules. Dyson et al. [4], en 2000, ont étudié un modèle structuré en âge et maturité en supposant que la cytocinèse pouvait survenir à n'importe quel âge. Dans leur modèle, la division est représentée par la condition de bord

$$p(t, m, 0) = \int_0^{+\infty} \beta(a) p(t, m, a) da,$$

qui ne tient compte que d'une seule phase, la phase de prolifération. Les échanges entre les deux phases, de repos et de prolifération, n'apparaissent donc pas. Or, il semble que la phase de repos soit une étape importante dans le processus de réplication cellulaire dans la moëlle osseuse : à chaque instant, 95% des cellules souches sont au repos [9]. Nous considérerons, dans notre travail, un cadre général où la cytocinèse est distribuée selon une densité de support $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$, avec $0 < \underline{\tau} < \bar{\tau} < +\infty$. Notre but, dans cette Note, est de mettre en évidence l'influence des cellules souches sur le système. Notre étude portera donc sur Éq. (6), qui apparaît comme l'équation principale du processus de division. En supposant que la phase de prolifération est suffisamment longue ($\underline{\tau} > \tau_0$), nous montrons que l'unicité des solutions dépend uniquement des cellules souches et nous en déduisons un résultat d'invariance. Ces résultats sont une première étape pour démontrer des résultats de stabilité des solutions du système.

Les équations de conservation décrivant l'évolution de la population sont les suivantes :

$$\frac{\partial}{\partial t} n(t, m, a) + \frac{\partial}{\partial a} n(t, m, a) + \frac{\partial}{\partial m} (V(m)n(t, m, a)) = -(\delta(m) + \beta(m, N(t, m)))n(t, m, a), \quad (1)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, m, a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t, m, a) + \frac{\partial}{\partial m} (V(m)p(t, m, a)) = -\gamma(m)p(t, m, a), \quad (2)$$

où $n(t, m, a)$ (resp. $p(t, m, a)$) désigne la densité de cellules de maturité m et d'âge $a \in [0, +\infty)$ (resp. $a \in [0, \bar{\tau}]$) dans la phase de repos (resp. de prolifération) au temps $t \in [0, +\infty)$ et $N(t, m) = \int_0^{+\infty} n(t, m, a) da$ est la

population totale de cellules de maturité m dans la phase de repos. Nous supposons que δ , γ et β sont des fonctions continues et positives. Toutes les cellules sont supposées vieillir avec une vitesse unitaire et augmenter leur maturité avec une vitesse V vérifiant $V(0) = 0$, $V(m) > 0$ pour $m \in (0, 1]$, $V \in C^1[0, 1]$ et $\int_0^m \frac{ds}{V(s)} = +\infty$, pour $m \in (0, 1]$. Cette dernière hypothèse signifie qu'une cellule de maturité nulle ne peut jamais atteindre un état où sa maturité serait non nulle.

Exemple 1. Si $V(s) \underset{s \rightarrow 0}{\sim} \alpha s^p$, avec $\alpha > 0$ et $p \geq 1$, alors $\int_0^m \frac{ds}{V(s)} = +\infty$ pour tout $m \in (0, 1]$.

Nous notons $g(m)$ la maturité d'une cellule fille lorsque la maturité de la cellule mère valait m . La fonction $g : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ est supposée continue, strictement croissante et telle que $g(m) < m$ pour $m \in (0, 1)$. De plus, nous supposons que $g \in C^1[0, 1)$ et que $g^{-1}(m) = 1$ si $m > g(1)$. Nous notons aussi k l'application telle que $a \mapsto k(m, a)$ est la densité de support $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ selon laquelle les cellules peuvent se diviser et $m \mapsto k(m, a)$ est la proportion de cellules proliférantes pouvant donner une cellule fille de maturité m après division. Remarquons que $k(m, a) = 0$ si $m \geq g(1)$. En effet, la maturité d'une cellule mère ne pouvant être supérieure à 1, celle d'une cellule fille ne peut excéder la valeur $g(1)$. Nous considérerons donc, dans toute la suite, que la maturité d'une cellule fille est comprise entre 0 et $g(1)$. Les conditions aux bords du problème sont données par

$$n(t, m, 0) = 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} k(m, a) p(t, g^{-1}(m), a) da, \quad (3)$$

et

$$p(t, m, 0) = \beta(m, N(t, m)) N(t, m). \quad (4)$$

La condition (3) signifie qu'une cellule de maturité m peut provenir de cellules d'âges compris entre $\underline{\tau}$ et $\bar{\tau}$. La condition (4) représente le flux de cellules quittant la phase de repos pour la phase de prolifération.

Nous considérons le flot $\pi_s : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$, $s \leq 0$, solution de l'équation différentielle ordinaire

$$\begin{cases} \frac{du}{ds}(s) = V(u(s)), & s \leq 0, \\ u(0) = m, \end{cases} \quad (5)$$

qui représente l'évolution de la maturité des cellules pour atteindre une maturité m à l'instant 0 à partir d'un temps $s \leq 0$. Nous avons $\pi_0(m) = m$, $\pi_s(0) = 0$ et $\pi_s(m) \in (0, 1]$ pour $s \leq 0$ et $m \in (0, 1]$.

Nous pouvons remarquer que π_s peut s'écrire explicitement $\pi_s(m) = h^{-1}(h(m)e^s)$, pour $m \in [0, 1]$ et $s \leq 0$, où $h : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ est définie par $h(0) = 0$ et

$$h(m) = \exp\left(-\int_m^1 \frac{ds}{V(s)}\right), \quad \text{pour } m \in (0, 1].$$

Nous définissons l'application $\Delta : \mathbb{R}^+ \times [0, g(1)] \rightarrow \mathbb{R}^+$ par $\Delta(s, m) = \pi_{-s}(g^{-1}(m))$. Δ est une application décroissante par rapport à s et croissante par rapport à m , et, pour $m \in (0, g(1)]$, $\Delta(s, m) < m$ si et seulement si $s > \int_m^{g^{-1}(m)} \frac{d\theta}{V(\theta)}$.

En intégrant Éq. (1) par rapport à l'âge et en utilisant (3) et (4), nous obtenons l'équation suivante, pour $t \geq \bar{\tau}$ et $m \in [0, g(1)]$,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} N(t, m) + \frac{\partial}{\partial m} (V(m) N(t, m)) &= -(\delta(m) + \beta(m, N(t, m))) N(t, m) \\ &+ 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \zeta(m, a) \beta(\Delta(a, m), N(t-a, \Delta(a, m))) N(t-a, \Delta(a, m)) da, \end{aligned} \quad (6)$$

où $\zeta(m, a) = k(m, a) \exp\{-\int_0^a \gamma(\Delta(s, m)) + V'(\Delta(s, m)) ds\}$, pour $m \in [0, g(1)]$ et $a \geq 0$.

Éq. (6) est une équation de transport singulière avec, dans le second membre, un retard distribué en temps et une dépendance non-locale en maturité qui est elle-même fonction du retard temporel. Les conditions initiales associées à Éq. (6) sont des fonctions définies sur $[0, \bar{\tau}] \times [0, g(1)]$.

2. Extinction de la population

Par des méthodes bien connues et sous des hypothèses classiques sur la partie non-linéaire, nous pouvons démontrer l'existence et l'unicité des solutions de Éq. (6). De plus, en supposant que $\delta(m) + V'(m) \geq 0$ pour tout $m \in [0, g(1)]$, nous pouvons montrer que ces solutions sont positives.

Toutefois, nous voulons obtenir plus que l'unicité. Nous allons montrer, dans le Théorème 2.1, que l'unicité des solutions ne dépend pas de la condition initiale sur tout son domaine de définition $[0, \bar{\tau}] \times [0, g(1)]$ mais seulement sur un domaine restreint $[0, \bar{\tau}] \times [0, b]$, où b est aussi petit que l'on veut (cellules souches). Pour cela, nous avons besoin de régularité sur la fonction β . Nous supposons que l'application $x \mapsto x\beta(m, x)$ est lipshitzienne sur \mathbb{R} , pour tout $m \in [0, g(1)]$, et nous faisons l'hypothèse suivante :

$$\exists C \geq 0, \forall m \in (0, g(1)), \int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \leq C. \tag{7}$$

Cette dernière hypothèse a une interprétation biologique simple. Elle signifie que le temps nécessaire à une cellule de maturité m pour atteindre la maturité $g^{-1}(m)$ de sa mère au moment de sa division est borné. Il est clair que, si la condition (7) est vérifiée, alors

$$\tau_0 := \sup_{m>0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +\infty.$$

De plus, si $\underline{\tau} > \tau_0$, alors $\Delta(a, m) < m$ pour tout $a \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ et $m \in (0, g(1))$.

Exemple 2. Si $V(s) \underset{s \rightarrow 0}{\sim} \alpha s$, avec $\alpha > 0$, alors la condition (7) est réalisée si et seulement si $g'(0) > 0$.

Théorème 2.1. Soient N_1 et N_2 deux solutions de (6). Supposons que $\underline{\tau} > \tau_0$ et qu'il existe $b \in (0, h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}))$ tel que $N_1(t, m) = N_2(t, m)$ pour $(t, m) \in [0, \bar{\tau}] \times [0, b]$. Alors, il existe $\bar{t} \geq 0$ tel que $N_1(t, m) = N_2(t, m)$ pour $m \in [0, g(1)]$ et $t \geq \bar{t}$.

Démonstration. Comme $\underline{\tau} > \tau_0$, alors $0 < h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}) < g(1)$. Nous montrons tout d'abord que $N_1(t, m) = N_2(t, m)$, pour $m \in [0, b]$ et $t \geq 0$, en utilisant le lemme de Gronwall et la méthode des pas. Nous définissons ensuite l'application $\alpha : [0, g(1)] \rightarrow [0, g(1)]$ par $\alpha(m) = \Delta(\underline{\tau}, m)$. α est une application croissante vérifiant $\alpha(m) < m$ pour tout $m \in (0, g(1))$. α est donc inversible et nous notons Λ son inverse. Comme $\alpha(g(1)) = h^{-1}(e^{-\underline{\tau}})$, nous prolongeons Λ par continuité en posant $\Lambda(m) = g(1)$ pour $m \in [h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}), g(1)]$. Considérons les suites croissantes $(b_n)_{n \in \mathbb{N}}$ et $(t_n)_{n \in \mathbb{N}}$ définies par

$$b_{n+1} = \Lambda(b_n), \quad \text{pour } n \in \mathbb{N}, \quad b_0 = b,$$

et

$$t_{n+1} = t_n + \bar{\tau} + \ln\left(\frac{h(b_{n+1})}{h(b_n)}\right), \quad \text{pour } n \in \mathbb{N}, \quad t_0 = 0.$$

Nous montrons par récurrence que si $m \in [0, b_n]$ et $t \geq t_n$ alors $N_1(t, m) = N_2(t, m)$. En remarquant que, par définition de Λ , il existe $M \in \mathbb{N}^*$ tel que $b_M < g(1) = b_{M+1}$, nous posons $\bar{t} = t_{M+1}$ et nous obtenons $N_1(t, m) = N_2(t, m)$ pour $m \in [0, g(1)]$ et $t \geq \bar{t}$. \square

Nous déduisons de ce théorème le corollaire suivant.

Corollaire 2.2. *Si $\underline{\tau} > \tau_0$ et s'il existe $b \in (0, h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}))$ tel que $N(t, m) = 0$ pour $m \in [0, b]$ et $t \in [0, \bar{\tau}]$, alors il existe $\tilde{t} \geq 0$ tel que $N(t, m) = 0$ pour $m \in [0, g(1)]$ et $t \geq \tilde{t}$.*

Ce résultat souligne, dans le cas d'une absence de cellules souches dans le milieu initial, l'extinction de la population après un temps fini \tilde{t} . Ce cas correspond, biologiquement, à l'anémie aplasique.

3. Invariance

Dans cette partie, nous notons N^φ la solution du problème (6) pour une donnée initiale $N = \varphi$ sur $[0, \bar{\tau}] \times [0, g(1)]$. Pour tout réel $b \in (0, g(1))$, nous définissons $\|\cdot\|_b$, pour tout $u \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, g(1)])$, par

$$\|u\|_b := \sup\{|u(t, m)|; (t, m) \in [0, \bar{\tau}] \times [0, b]\}.$$

Nous notons $I := \inf_{m \in [0, g(1)]} (\delta(m) + V'(m))$ et $\tilde{\zeta} := \sup\{|\zeta(m, a)|; (m, a) \in [0, g(1)] \times [0, \bar{\tau}]\}$. Soit K une constante de Lipschitz de l'application $x \mapsto x\beta(m, x)$.

Théorème 3.1. *Si $\underline{\tau} > \tau_0$ et $K(2(\bar{\tau} - \underline{\tau})\tilde{\zeta} + 1) < I$ alors, pour tout $b \in (0, g(1))$ et toute fonction $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, g(1)])$, il existe $\tilde{t} \geq 0$ tel que $|N^\varphi(t, m)| \leq \|\varphi\|_b$, pour $m \in [0, g(1)]$ et $t \geq \tilde{t}$.*

Démonstration. Il est clair que les hypothèses du théorème impliquent que $I > 0$. Soient $b \in (0, g(1))$ et $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, g(1)])$. Nous définissons, pour $t \in [0, \bar{\tau}]$, l'application φ_b par

$$\varphi_b(t, m) = \begin{cases} \varphi(t, m), & \text{si } m \in [0, b], \\ \varphi(t, b), & \text{si } m \in [b, g(1)]. \end{cases}$$

Nous montrons alors que, pour $t \geq \bar{\tau}$ et $m \in [0, g(1)]$, $|N^{\varphi_b}(t, m)| \leq \|\varphi_b\|_{g(1)}$. De plus, comme $\varphi = \varphi_b$ sur $[0, \bar{\tau}] \times [0, b]$, alors, d'après le Théorème 2.1, il existe $\tilde{t} \geq 0$ tel que $N^\varphi(t, m) = N^{\varphi_b}(t, m)$ pour $t \geq \tilde{t}$ et $m \in [0, g(1)]$. Enfin, comme $\|\varphi_b\|_{g(1)} = \|\varphi\|_b$, nous obtenons le résultat attendu. \square

Si l'inégalité $K(2(\bar{\tau} - \underline{\tau})\tilde{\zeta} + 1) < I$ est satisfaite, ce qui est le cas, par exemple, si K est petit ou I grand, alors la population totale dans la phase de repos est dominée, à partir d'un certain temps, par la population de cellules souches dans la phase initiale. Le cas où K est petit correspond, biologiquement, à une faible réintroduction de cellules de la phase de repos vers la phase de prolifération et le cas où I est grand à un fort taux de mortalité dans la phase de repos.

Références

- [1] M. Adimy, L. Pujo-Menjouet, A singular transport model describing cellular division, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I 332 (2001) 1071–1076.
- [2] G. Bradford, B. Williams, R. Rossi, I. Bertoncello, Quiescence, cycling and turnover in the primitive haematopoietic stem cell compartment, *Exper. Hematol.* 25 (1997) 445–453.
- [3] J. Dyson, R. Villella-Bressan, G.F. Webb, A singular transport equation modelling a proliferating maturity structured cell population, *Can. Appl. Math. Quart.* 4 (1996) 65–95.
- [4] J. Dyson, R. Villella-Bressan, G.F. Webb, A nonlinear age and maturity structured model of population dynamics. I: Basic theory, *J. Math. Anal. Appl.* 242 (2000) 93–104.
- [5] M.C. Mackey, Unified hypothesis of the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis, *Blood* 51 (1978) 941–956.
- [6] M.C. Mackey, A. Rey, Multistability and boundary layer development in a transport equation with delayed arguments, *Can. Appl. Math. Quart.* 1 (1993) 61–81.
- [7] M.C. Mackey, R. Rudnicki, Global stability in a delayed partial differential equation describing cellular replication, *J. Math. Biol.* 33 (1994) 89–109.
- [8] L. Sachs, The molecular control of hemopoiesis and leukemia, C. R. Acad. Sci. Paris 316 (1993) 882–891.
- [9] W. Vainchenker, Hématopoïèse et facteurs de croissance, *Encycl. Méd. Chir. Hématologie* 13000 (1991) M85.