

## Pathogénie du psoriasis

La lésion psoriasique est caractérisée par une prolifération épidermique associée à des anomalies de la maturation du kératinocyte et à des phénomènes inflammatoires. La prolifération du kératinocyte pourrait être due à des signaux prolifératifs extrinsèques délivrés par diverses cellules, dont les fibroblastes et les lymphocytes. Cependant, les nombreuses anomalies des systèmes de transduction indiquent l'existence d'un défaut intrinsèque du kératinocyte psoriasique. Enfin, le psoriasis est une génodermatose, et les récents progrès des techniques de biologie moléculaire devraient nous permettre de déterminer les gènes impliqués dans la maladie.

---

Jean-Jacques Guilhou

---

**L**e psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse atteignant 2 % de la population. A côté des formes bénignes habituelles (*figure 1*) existent des psoriasis graves, érythrodermiques, pustuleux ou arthropathiques. Les facteurs étiologiques classiquement reconnus sont l'hérédité (le psoriasis est familial dans 30 % des cas), les infections bactériennes (le psoriasis de l'enfant débute très fréquemment après une rhinopharyngite) et les facteurs psychologiques (les chocs émotifs sont retrouvés dans la moitié des cas avant les poussées ou au début de la maladie).

Cependant, les mécanismes exacts conduisant à la lésion psoriasique sont pour l'instant mal connus malgré les innombrables travaux qui se sont développés depuis une vingtaine d'années. Ces difficultés sont sans doute liées à l'absence de maladie psoriasique chez l'animal, et à l'impossibilité de maintenir le phénotype psoriasique *in vitro* dans les systèmes de peau reconstruite qui sont maintenant à notre disposition. La connaissance des facteurs qui conduisent à la lésion psoriasique est pourtant d'un intérêt plus général que celui de la maladie elle-même, dans la mesure où l'épiderme psoriasique

est un modèle d'hyperprolifération cellulaire bénigne associée à des troubles importants de la différenciation.

### Caractéristiques de la lésion psoriasique

Au microscope (*figure 2*), l'épiderme psoriasique est particulièrement épaissi avec hyperkératose et parakératose (persistance anormale des noyaux dans les couches superficielles), alors que la couche granuleuse (témoin de la maturation normale des kératinocytes) est diminuée ou absente. L'épiderme est envahi par des polynucléaires qui se regroupent en microabcès ainsi que par quelques cellules mononucléées.

Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire essentiellement composé, dans les lésions évolutives, de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activés ; la membrane basale comporte diverses anomalies, en particulier des solutions de continuité permettant l'augmentation des échanges entre épiderme et derme. La microcirculation dermique, très développée, est elle aussi anormale : fenestration des basales qui sont de type veineux dans des segments capillaires artériels, cellules endothéliales hautes et porteuses de molécules d'adhérence [1].

---

#### ADRESSE

J.-J. Guilhou : *professeur de dermatologie*. Service de dermatologie-phlébologie et laboratoire de dermatologie moléculaire, hôpital Saint-Charles, 34059 Montpellier Cedex, France.

Les techniques immuno-histo-chimiques ont permis la mise en évidence de nombreuses cytokines dans l'épiderme (*voir ci-dessous*) et ont précisé les troubles de la kératinisation : blocage de la synthèse de la filagrine et de la lorïcine alors que sont précocement exprimées transglutaminase et involucrine [2] ; présence de kératines anormales K6 et K16 alors que les kératines 1 et 10 sont absentes ou d'apparition retardée ; persistance de transcrits de kératines basales 5 et 14 dans les couches suprabasales. En fait, ces anomalies du programme de différenciation du kératinocyte ne sont pas strictement spécifiques du psoriasis, et les divers anticorps polyclonaux et monoclonaux largement développés ces dernières années n'ont pas permis de mettre en évidence la présence ou l'absence d'un marquage strictement spécifique de l'affection. Les troubles de la cinétique cellulaire, connus depuis trente ans [3], constituent toujours la base principale des travaux de recherche. Le psoriasis est une maladie proliférative de l'épiderme caractérisée par une augmentation considérable (9 à 12 fois) du nombre de mitoses dans les lésions, un temps de transit couche basale-couche cornée très bref et un cycle cellulaire nettement raccourci. La

question est donc de savoir pourquoi le kératinocyte psoriasique prolifère.

### Mécanismes de la prolifération du kératinocyte psoriasique

Cette prolifération peut trouver son origine soit dans les facteurs extra-kératinocytaires (le kératinocyte psoriasique répondant à des signaux extérieurs anormaux de prolifération), soit dans des facteurs intra-kératinocytaires. Dans cette dernière hypothèse, l'anomalie pourrait se situer dans les phénomènes de transduction, ou au niveau du noyau, dans le génome psoriasique (*figure 3*).

### Anomalies des signaux extracellulaires de prolifération

Ces signaux prolifératifs peuvent être délivrés par diverses cellules qui ont été impliquées à tour de rôle dans l'origine du psoriasis.

- Les fibroblastes psoriasiques peuvent, dans certaines conditions de peau reconstruite [4], entraîner la prolifération de kératinocytes normaux. Toutefois, ces résultats ne sont pas obtenus par toutes les équipes [5] et la nature des signaux délivrés par

les fibroblastes psoriasiques n'est pas à ce jour déterminée.

- Les polynucléaires présents dans l'épiderme psoriasique peuvent sécréter des protéases dont l'activité serait d'autant plus importante qu'il existerait un déficit de leurs inhibiteurs [6]. Les travaux portant sur les fonctions des polynucléaires psoriasiques, *in vitro* et *in vivo*, restent discordants [7]. La présence de polynucléaires dans la lésion psoriasique est essentiellement liée à leur attraction par les facteurs chimiotactiques présents dans l'épiderme : fraction C5a du complément, interleukines 6 et 8, métabolites de l'acide arachidonique [8].

- Les cellules de Langerhans, impliquées non seulement dans les phénomènes immunitaires locaux, mais également dans la prolifération et la différenciation épidermique, sont en nombre diminué et anormalement réparties dans les lésions [9].

- Les cellules endothéliales des microvaisseaux psoriasiques ont une structure particulière, voisine de celles des *high endothelial venules* permettant la recirculation des lymphocytes dans les ganglions. Elles portent des molécules d'adhérence et permettent ainsi aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et aux polynucléaires de migrer vers la lésion psoriasique [10].



Figure 1. **Psoriasis vulgaire en plaques, atteinte des jambes.** A côté des plaques de psoriasis, la peau est apparemment normale.

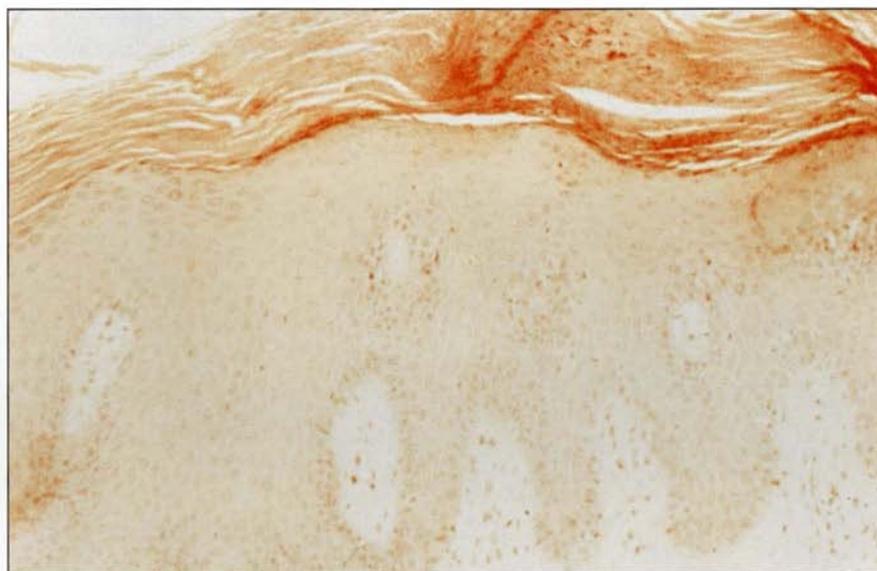


Figure 2. **Histologie d'une peau lésionnelle psoriasique.** Il existe une hyperacanthose épidermique (augmentation du nombre de couches cellulaires) et un allongement des papilles. La couche granuleuse est diminuée voire absente alors que la couche cornée est très épaissie et parakératosique (persistance des noyaux).

## RÉFÉRENCES

1. Heng MCY, Allen SG, Chase DG. High endothelial venules in involved and uninvolved psoriatic skin : recognition by homing receptors on cytotoxic T lymphocytes. *Br J Dermatol* 1988 ; 118 : 315-26.
2. Bernerd F, Magnaldo T, Darmon M. Delayed onset of epidermal differentiation in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 902-10.
3. Van Scott EJ, Ekel TM. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch Dermatol* 1963 ; 88 : 373-81.
4. Saïg Ph, Coulomb B, Lebreton C, Bell E, Dubertret L. Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal keratinocytes in a skin equivalent model *in vitro*. *Science* 1985 ; 230 : 669-72.
5. Priestley GC, Lord R. Fibroblast-keratinocyte interactions in psoriasis : failure of psoriatic fibroblasts to stimulate keratinocyte proliferation *in vitro*. *Br J Dermatol* 1990 ; 123 : 467-72.
6. Dubertret L, Bertaux B, Fosse M, Touraine R. Psoriasis : a defect in the regulation of epidermal proteases, as shown by serial biopsies after cantharidin application. *Br J Dermatol* 1984 ; 110 : 405-10.
7. Guillot B, Coupe M, Alirezai M, Bureau JP, Guilhou JJ. Studies of polymorphonuclear migration into psoriatic skin using a new *in vivo* method. *Arch Dermatol Res* 1989 ; 280 : 477-80.
8. Schroder JM, Gregory H, Young J, Christophers E. Neutrophil-activating proteins in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 241-7.
9. McGregor JM, Barker JNWN, Ross EL, MacDonald DM. Epidermal dendritic cells in psoriasis possess a phenotype associated with antigen presentation : *in situ* expression of  $\beta$ 2-integrins. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 383-8.
10. Chin YH, Falanga V, Taylor JR, Cai JP, Bax J. Adherence of human helper memory T-cell subsets to psoriatic dermal endothelium. *J Invest Dermatol* 1990 ; 94 : 413-7.

• Les anomalies immunitaires sont nombreuses dans le psoriasis [11], et leur intérêt a été relancé par l'efficacité remarquable de la ciclosporine dans la maladie. S'il existe quelques troubles de l'immunité générale, en particulier de la réponse pharmacologique des lymphocytes [12, 13], on insiste actuellement sur les anomalies immunitaires cutanées. Les kératinocytes psoriasiques produisent de fortes quantités d'interleukine 6 et d'interleukine 8. Ces deux cytokines peuvent être responsables non seulement de phénomènes inflammatoires avec attraction et activation de cellules mononucléées et de polynucléaires, mais pourraient également rendre compte de la prolifération excessive des kératinocytes psoriasiques. En outre, ces kératinocytes expriment à leur surface les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ainsi que des molécules d'adhérence (ICAM-1) indiquant qu'une réaction immunitaire se produit dans les lésions [14].

Le derme est le siège d'un infiltrat qui, dans les lésions actives, est essentiellement composé de lymphocytes CD4<sup>+</sup>, DR<sup>+</sup> correspondant à des lymphocytes T activés. Ces cellules peuvent produire de l'interféron  $\gamma$  (retrouvé en grande quantité dans les bulles de succion effectuées dans les lésions psoriasiques) qui pourrait être responsable de l'expression de DR et de molécules d'adhérence sur les kératinocytes.

Enfin, la présence de dendrocytes dermiques produisant de grandes quantités de TNF $\alpha$  a été récemment mise en évidence. Cette cytokine peut induire l'activation des kératinocytes avec production accrue d'IL-6, d'IL-8 et de TGF $\alpha$  [15].

Tous ces éléments indiquent que la peau des psoriasiques est le siège de phénomènes immunitaires complexes dont le rôle précis dans la maladie reste à déterminer, mais qui pourraient constituer un des points d'impact de la ciclosporine [16].

• Divers facteurs de croissance produits dans la peau ou à distance pourraient également être en cause, en particulier une hypersécrétion de GH dont l'augmentation chez le psoriasique n'est toutefois pas confirmée. En outre, l'effet bénéfique de la somatostatine n'a pas été retrouvé dans toutes les études [17].

• Enfin, les anomalies des terminaisons nerveuses et des neuropeptides ont également été démontrées dans les lésions [18, 19] et pourraient rendre compte du rôle du stress dans la maladie.

## Anomalies des phénomènes de transduction

La recherche d'anomalies intrinsèques du kératinocyte psoriasique a permis de démontrer de nombreuses altérations des systèmes de transduction qui permettent de conduire les signaux extracellulaires jusqu'au noyau.

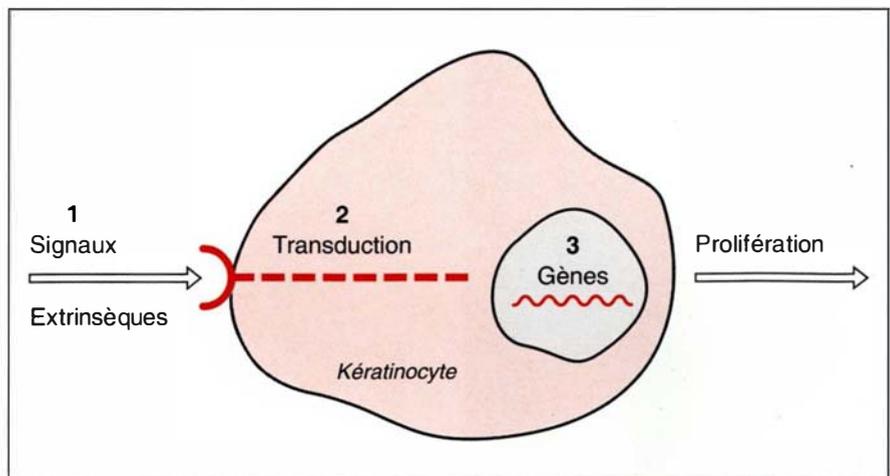


Figure 3. **Mécanismes pathogéniques du psoriasis.** La prolifération du kératinocyte psoriasique peut être due : (1) à des signaux extrinsèques ; (2) à l'altération des systèmes de transduction ; (3) à des anomalies génomiques.

- La voie des nucléotides cycliques et de la protéine kinase A (PKA) a été largement explorée. Le point le plus intéressant est sans doute la diminution de l'activité de la PKA avec altération de ses capacités de liaison à l'AMP cyclique, que l'on retrouve non seulement dans les fibroblastes mais aussi dans les globules rouges. Ce déficit, qui serait corrélé à la gravité des poussées, s'exprime également chez les sujets de famille psoriasique mais ne présentant aucun signe clinique de la maladie. Il est réversible *in vitro* et *in vivo* sous l'effet des rétinoides dont on connaît l'effet thérapeutique dans la maladie [20].

- La voie du phosphatidyl-inositol et de la protéine kinase C (PKC) a été plus récemment explorée et comporte de nombreuses anomalies : augmentation de l'activité de la phospholipase aboutissant à une production très accrue de diacyl glycérol, diminution de l'activité PKC dans l'épiderme alors qu'une activité accrue pourrait exister dans les fibroblastes en culture [21, 22].

- Les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase peuvent être également impliqués. Il existe en effet une nette augmentation des récepteurs de l'EGF (*epidermal growth factor*) qui sont anormalement présents sur toute la hauteur de l'épiderme psoriasique alors qu'ils sont uniquement localisés dans les couches basales de la peau normale [23]. Cette réceptivité accrue des kératinocytes psoriasiques pourrait rendre compte de leur prolifération sous l'action de divers facteurs de croissance, en particulier du TGF $\alpha$  produit notamment par le kératinocyte lui-même.

- Il faut rapprocher de ces anomalies de la transduction, les troubles du métabolisme de l'acide arachidonique, qui sont étroitement liés aux deux systèmes précédents. La voie de la cyclo-oxygénase est partiellement inhibée alors que les 5 et 12 lipoxygénases sont prépondérantes, avec une nette augmentation du leucotriène B<sub>4</sub> et du 12HETE, composés pro-inflammatoires, chimio-attractants et promitotiques [24].

### Anomalies géniques

L'existence de psoriasis familiaux et la coexistence fréquente de la mala-

*m/s n° 4 vol. 9, avril 93*

die chez les jumeaux homozygotes indiquent que le psoriasis est une génodermatose révélée ou aggravée par des facteurs d'environnement. Il est associé à certains antigènes d'histocompatibilité, en particulier CW6 (surtout dans les psoriasis de début précoce) et secondairement B17 et DRW7. Le rôle de ces associations n'est, à ce jour, pas déterminé.

En fait, il est très difficile de déterminer les gènes impliqués dans la maladie, tant les possibilités sont nombreuses. Il pourrait en effet s'agir d'un gène codant pour les facteurs de transduction, pour certaines cytokines ou encore pour des facteurs de croissance, en particulier TGF $\alpha$  dont on a décrit récemment l'expression accrue dans les kératinocytes psoriasiques [25].

Il est également possible que l'anomalie porte non pas sur les séquences codantes des gènes mais sur leurs séquences régulatrices, et c'est à ce niveau que pourraient intervenir les troubles du métabolisme de la vitamine A et de la vitamine D, dont on sait le rôle dans les processus de prolifération et de différenciation [26].

L'existence d'un état prolifératif épidermique a suscité l'étude des oncogènes dont le rôle sera discuté dans la *mini-synthèse* de N. Basset-Séguin (*p. 450 de ce numéro*). Leur étude, comme celle des anti-oncogènes, ne fait que débiter dans le psoriasis [27].

Enfin, le rôle de séquences rétrovirales intégrées dans le génome a également été évoqué sans pouvoir être démontré à ce jour. Cependant, des particules d'allure rétrovirale ont été décrites dans divers tissus psoriasiques sans qu'une activité de transcriptase reverse puisse être clairement démontrée [28]. L'apparition ou l'aggravation du psoriasis au cours du SIDA et son amélioration par l'injection intraveineuse de peptide Tx sont des arguments en faveur de l'origine rétrovirale de la maladie [29]. Il faut noter cependant que la transmission du psoriasis n'est pas horizontale mais verticale, ce qui devrait orienter la recherche vers l'expression anormale de séquences rétrovirales endogènes.

### Voies futures de la recherche

La recherche sur le psoriasis devrait bénéficier largement des progrès de la

biologie moléculaire, du génie génétique et des techniques de reconstruction *in vitro*.

La peau est en effet le seul organe pouvant être reconstruit presque complètement *in vitro* par des méthodes diverses associant en culture derme et épiderme [30, 31]. Cette peau reconstruite donne la possibilité d'étudier des interactions entre le kératinocyte et les diverses cellules possiblement impliquées dans la maladie, en particulier le fibroblaste, la cellule endothéliale et les cellules mononucléées. Elle devrait en outre permettre d'évaluer l'action de divers agents pharmacologiques (connus pour aggraver ou améliorer la maladie) sur l'induction ou, au contraire, la régression du phénotype psoriasique. A ce jour, cependant, la lésion psoriasique n'a pu être totalement reproduite *in vitro* par ces techniques.

Les transfections de kératinocytes normaux avec des gènes hypothétiquement impliqués dans la maladie sont actuellement à l'étude. Elles permettront d'apprécier le rôle de ces gènes dans la prolifération et la différenciation des cellules en culture. Mais les kératinocytes transfectés peuvent également être utilisés sur divers supports pour reconstituer une structure épidermique dans les techniques de peau reconstruite. L'étude de ces épidermes reconstruits avec des cellules transfectées sera d'un très grand intérêt pour la compréhension des mécanismes qui conduisent à la lésion psoriasique.

Enfin, la production de souris transgéniques paraît également très prometteuse. Les animaux transfectés avec le génome du virus de l'immunodéficience humaine présentent une hyperplasie épidermique voisine de celle rencontrée dans le psoriasis, sans pour autant que les phénomènes inflammatoires dermiques soient retrouvés [32].

Grâce à ces nouvelles techniques, on peut espérer localiser les gènes du psoriasis, avec l'espoir d'une thérapeutique génique future qui pourrait guérir une maladie que l'on ne sait, pour le moment, que blanchir ■

\* Octapeptide qui agirait en empêchant la fixation d'un rétrovirus sur les lymphocytes T.

## RÉFÉRENCES

11. Guilhou JJ, Meynadier J, Clot J. New concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978 ; 98 : 585-92.
12. Guilhou JJ, Andary M, Clot J. Immunological aspects of psoriasis. VI. Impairment of isoprenaline and theophylline-induced inhibition of mitogen responsiveness. *Br J Dermatol* 1984 ; 110 : 417-22.
13. Guillot B, Andary M, Guilhou JJ, Clot J. CD 25 positive T cells and interleukin-2 production in psoriasis. *Eur J Dermatol* 1992 ; 2 : 432-4.
14. Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 : 18S-9.
15. Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN, Griffiths CEM, Sarma V, Mitra RS, Elder JT, Kunkel SL, Dixit VM. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol* 1991 ; 138 : 129-40.
16. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Fry L. Psoriasis : a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T-lymphocytes. *Immunol Today* 1986 ; 7 : 256-9.
17. Guilhou JJ. Growth hormone, somatostatin and psoriasis. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 81-2.
18. Andrew SM, Edwards BD, Chalmers RJG, O'Driscoll JB. A quantitative immunohistochemical study of the expression of integrins by nerves in psoriatic and normal skin. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 359-64.
19. Pincelli C, Fantini F, Romualdi P, Sevigiani C, Lesa G, Benassi L, Giannetti A. Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 421-7.
20. Raynaud F, Leduc B, Anderson WB, Evain-Brion D. Retinoid treatment of human psoriatic fibroblasts induces an increase in cyclic AMP-dependent protein kinase activity. *J Invest Dermatol* 1988 ; 89 : 105-10.
21. Horn F, Marks F, Fisher GJ, Marcello CL, Voorhees JJ. Decreased protein kinase C activity in psoriatic versus normal epidermis. *J Invest Dermatol* 1987 ; 88 : 220-2.
22. Raynaud F, Evain-Brion D. Protein kinase C activity in normal and psoriatic cells : cultures of fibroblasts and lymphocytes. *Br J Dermatol* 1991 ; 124 : 542-6.
23. Nanney LB, Stoscheck CM, Magid M, King LE. Altered epidermal growth factor binding and receptor distribution in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1986 ; 86 : 260-5.
24. Voorhees JJ. Leukotrienes and other lipoxygenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 541-7.
25. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, et al. Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *Science* 1989 ; 243 : 811-4.
26. Guilhou JJ, Colette C, Monpoint S, Lancrenon E, Guillot B, Monnier L. Vitamin D metabolism in psoriasis before and after puvatherapy. *Acta Dermatol Venereol* 1990 ; 70 : 351-4.
27. Basset-Séguin N, Escot Ch, Moles JP, Blanchard JM, Kerai C, Guilhou JJ. C-fos and c-jun proto-oncogene expression is decreased in psoriasis : an *in situ* quantitative analysis. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 672-8.
28. Iversen OJ. The expression of retrovirus like particles in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 (suppl) : 41-3.
29. Marcusson JA, Lazega D, Pert CB, Ruff MR, Sundquist KG, Wetterberg L. Peptide T and psoriasis. *Acta Dermatol Venereol (Stockholm)* 1989 ; 146 (suppl) : 117-21.
30. Basset-Séguin N, Culard JF, Kerai C, Bernard F, Watrin A, Demaille J, Guilhou JJ. Reconstituted skin in culture : a simple method with optimal differentiation. *Differentiation* 1990 ; 44 : 232-8.
31. Dubertret L, Coulomb B. Les cultures de peau. *Rev Prat* 1988 ; 38 : 1097-102.
32. Duvic M. Immunology of AIDS related to psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 : 38S-40.

## Summary

### Pathogenesis of psoriasis

Psoriasis is characterized by epidermal hyperplasia associated with altered keratinocyte maturation and inflammatory phenomena. Keratinocyte proliferation might be due to extrinsic proliferative signals possibly delivered by various cells, including fibroblasts and lymphocytes. However, many abnormalities of transduction systems have been described, indicating the occurrence of some intrinsic defect of the psoriatic keratinocyte. Finally psoriasis is a genodermatosis and the recent progresses in molecular biology techniques might help us to determine the genes involved in the disease.

## TIRÉS A PART

J.-J. Guilhou.

## APPEL D'OFFRES 1993 RECHERCHES SUR LES GÉNOMES

Date limite d'expédition  
ou d'arrivée des projets  
au siège du GREG  
le 4 juin 1993 à 18 heures  
Nombre d'exemplaires  
du projet à envoyer : 5  
et de la fiche résumé : 25

L'appel d'offres vise à répondre à l'une des priorités actuelles dans le domaine de la recherche biologique et médicale à savoir l'approfondissement des connaissances sur les génomes. La stratégie concernant l'étude du génome humain est indissociable de celle concernant d'autres génomes. Outre le génome de l'homme et des organismes modèles mentionnés sur l'appel d'offres 1992 (souris, levure, *Bacillus subtilis*, *Arabidopsis thaliana*), le GREG souhaite en 1993 voir développer des recherches concernant les génomes du rat et de la drosophile ainsi que le renforcement de celles concernant la souris et *Arabidopsis thaliana*.

Les huit domaines de recherche suivants sont plus particulièrement concernés :

1. Séquençage génomique systématique.
2. Études d'ADNc.
3. Cartographie génétique, physique et fonctionnelle.
4. Génomes et évolution.
5. Maladies et caractères mono et polygéniques.
6. Bio-informatique.
7. Innovations technologiques orientées vers l'étude des génomes.
8. Répercussions sociales, éthiques, économiques, etc. du développement du programme génomes.

De plus, des projets hautement innovateurs portant sur le génome et ne s'intégrant pas parfaitement dans les domaines décrits ci-dessus ou concernant des espèces différentes de celles indiquées pourront être pris en considération et soutenus en fonction de leur originalité et de leur faisabilité.

### Modalités de présentation des projets

Les demandes devront être rédigées sur un formulaire spécifique. Les personnes intéressées en feront la demande auprès du GREG : par télécopie : au (1) 69 28 93 49 ou par courrier à l'adresse :

GIP - GREG B.P. 25  
91193 Gif-sur-Yvette Cedex, France.