

Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques : des clés pour une optimisation d'usage et une prévention de la résistance

P. M. Tulkens

*Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire
Université Catholique de Louvain (UCL), Brussels, Belgium*

&

International Society of Anti-infective Pharmacology



Université d'été Bayer
Arles, France
12 mai 2001



www.md.ucl.ac.be/facm

www.isap.org

Présentation personnelle

- **Activités scientifiques**

- toxicité des aminosides
- infection intracellulaire
- nouveaux modes d'administration des AB en clinique humaine

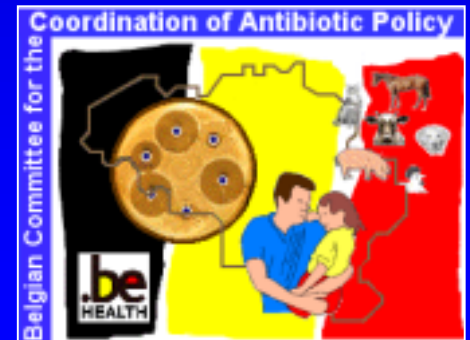
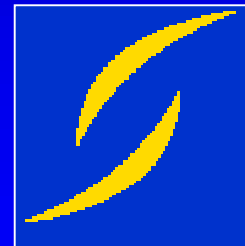
**Administration
uniquotidienne
(1985-1990)**

- **molécules existantes**
- **nouveaux dérivés**

- **Activités réglementaires belges**

- Expert à la Commission d'enregistrement (pour les AB)
- Membre de la Commission de transparence
- Membre du Comité national pour la coordination de la politique antibiotique

**β -lactames en infusion
continue**



Présentation personnelle

- **Activités internationales**

- Membre du Comité éditorial et du Comité de lecture de plusieurs revues scientifiques
- Membre de comités d'experts pour l'Industrie
- Membre fondateur et ancien président (1998-2000) de l'**International Society for Antiinfective Pharmacology (ISAP)**



International Society of Anti-Infective Pharmacology
Founded in 1991

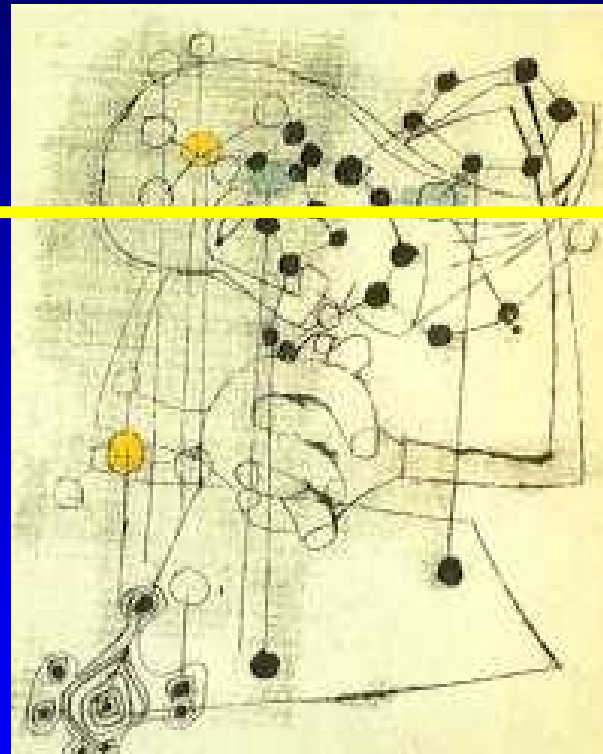
<http://www.isap.org>

Bien utiliser un antibiotique : quel est le problème fondamental ?

molecule

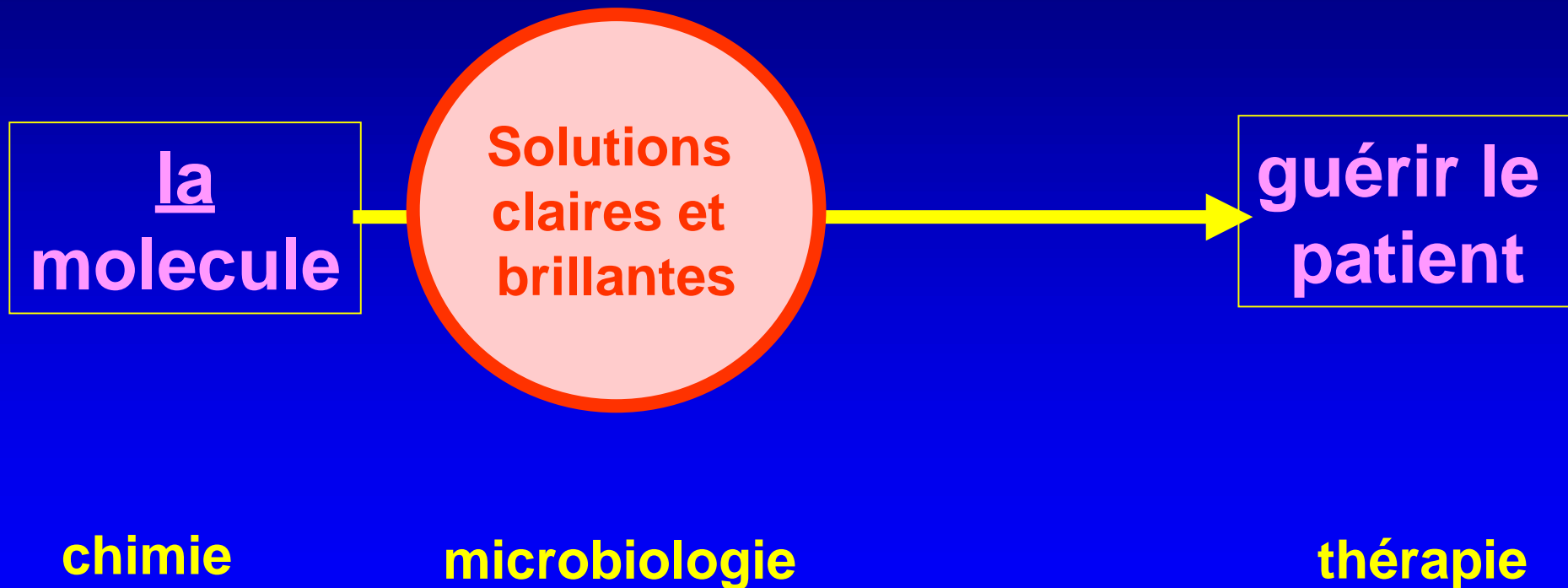


patient

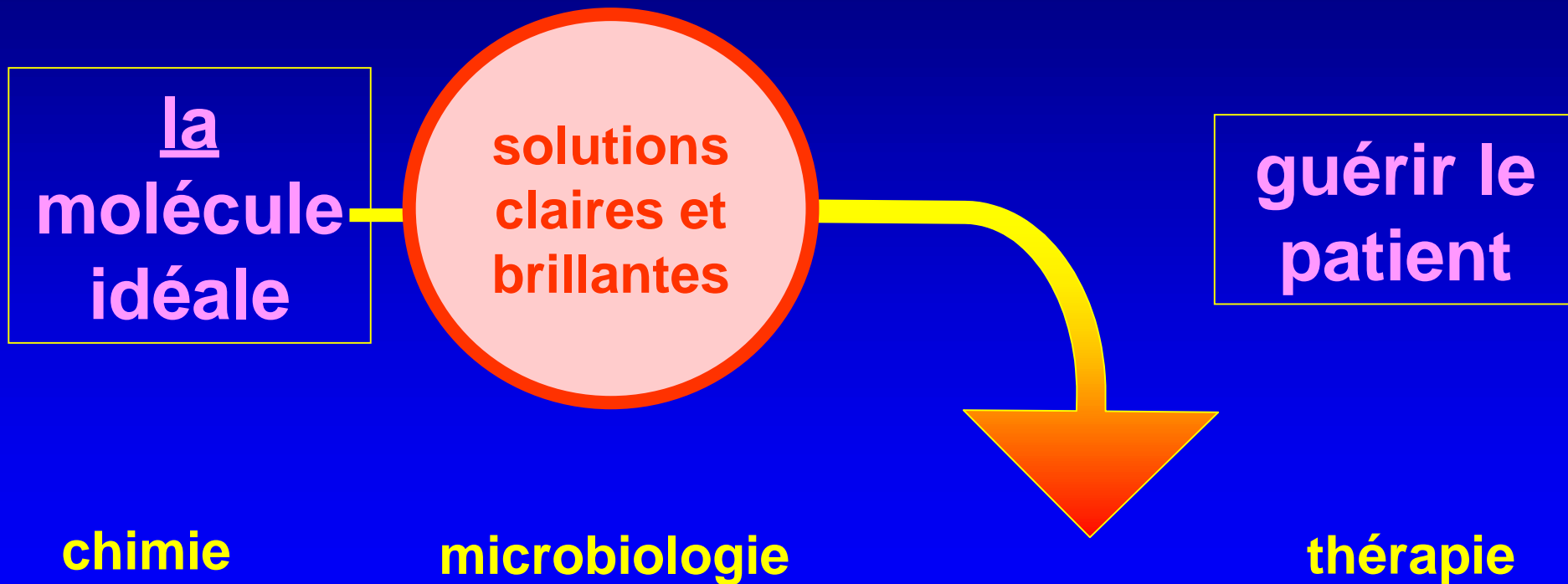


"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

L'antibiotique idéal ...



Est-il toujours idéal ?



Principales causes d'échec antibiotique...

- **Faux échecs**

- diagnostic erroné
- maladie sous-jacente non influencée par les antibiotiques
- manque de patience injustifié
- inactivation de l'antibiotique

- **Echecs dus au patient**

- observance insuffisante (au sens large)
- voie d'administration inadaptée (au sens large)
- sujets immunodéprimés

- **Echecs pharmacologiques**

- **quantité insuffisante de médicament**

- **ignorance des paramètres pharmacodynamiques**

- inactivation *in situ* ou manque de drainage

- **Echecs liés au micro-organisme**

- erreur sur le pathogène

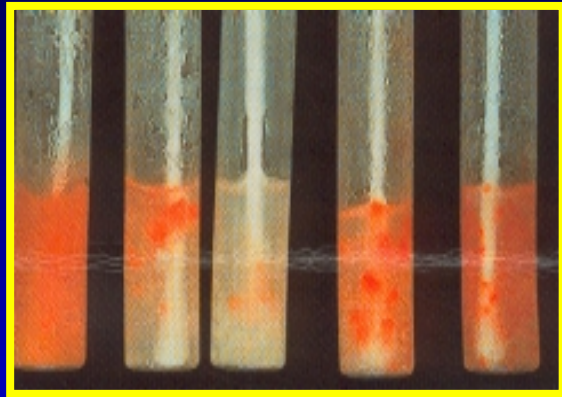
- **résistance acquise pendant le traitement**

- **activité bactericide insuffisante
persistance bactérienne**

- effet inoculum

Adapté de J.C. Pechère (*In Schorderet et coll.*, 1988, 1993, 1998

Les méthodes d'évaluation microbiologiques sont (le plus souvent) statiques



identification



sensibilité



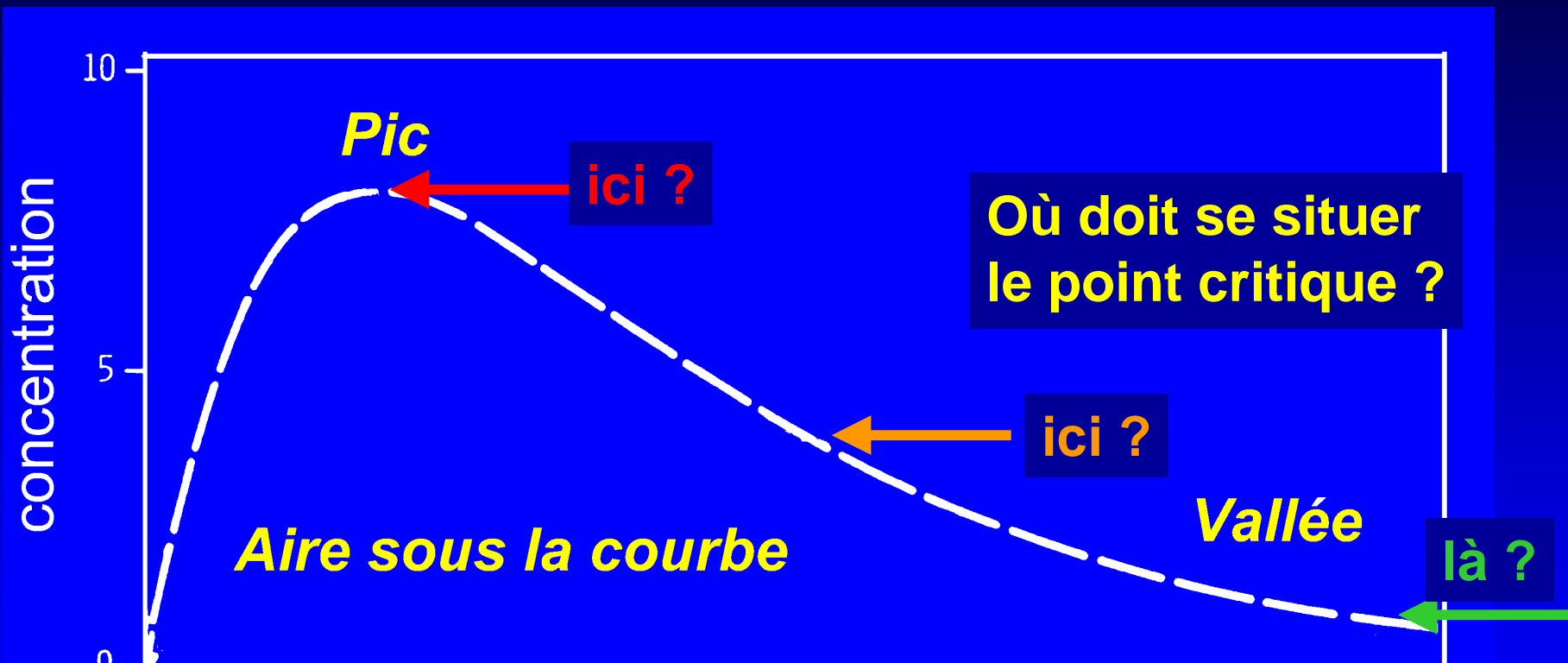
CMI

Point critique



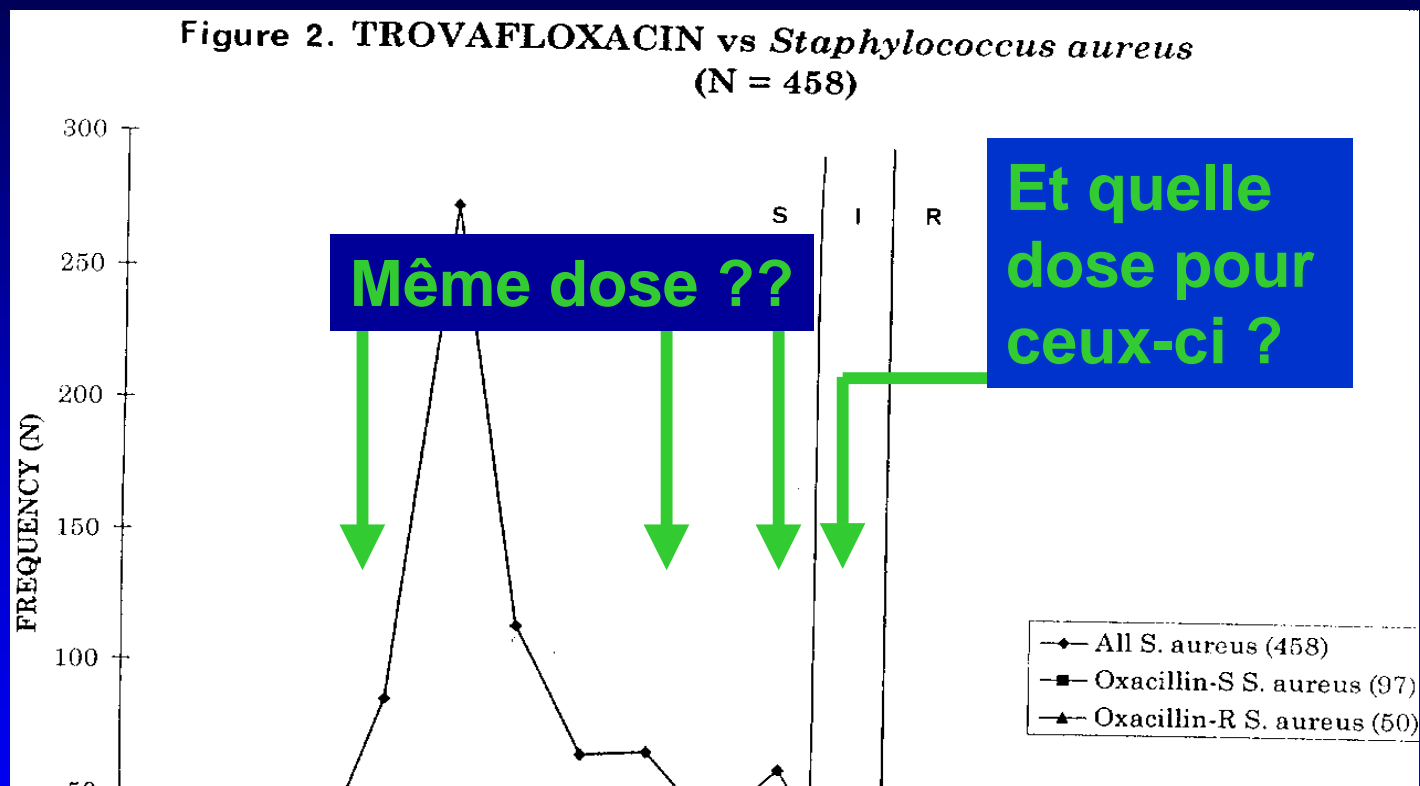
**concentrations
constantes
dans le temps**

Les méthodes statiques sont (souvent) inadaptées pour définir les conditions de sensibilité *in vivo*



Première difficulté:
les points critiques ignorent le caractère variable des taux sériques de l'antibiotique au cours du temps ...

La sensibilité des microorganismes suit une fonction continue (potentiellement) complexe



Deuxième difficulté: les points critiques introduisent des limites quantiques (parfois arbitraires) dans ce qui est fondamentalement une distribution continue de CMI

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des AB

- Pharmacocinétique

Ce que l'**hôte** fait avec le médicament ...

- absorption
- métabolisme
- élimination

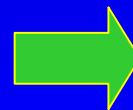


C_{max}
ASC
demi-vie

- Pharmacodynamie

Ce que le médicament fait au **micro-organisme** ...

- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



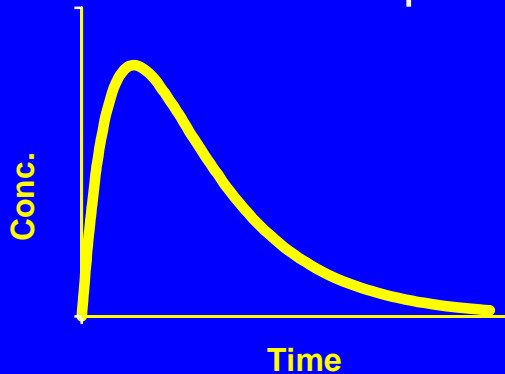
E_{max} ,
vitesse de bactéricidie...
PAE, PASME, ...
résistance

Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

De la pharmacocinétique à la pharmacodynamie ...

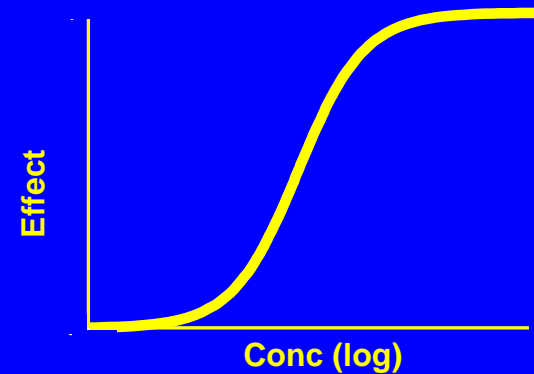
Pharmacocinétique

conc. vs temps



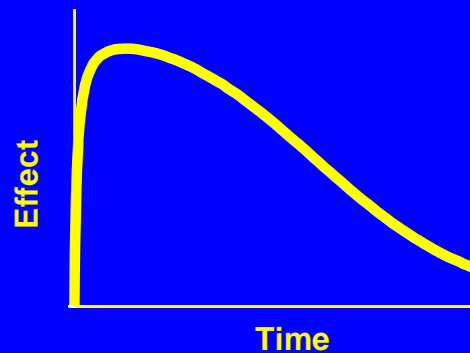
Pharmacodynamie

effet vs conc.



PK/PD

effet vs temps



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie dans le processus de développement et d'enregistrement du médicament

La combinaison et l'intégration des données

- des **modèles in vitro**,
- des **modèles animaux** bien conçus,
- des études **pharmacocinétiques** obtenues au cours des essais cliniques

permettent de définir de façon approfondie
quels sont les paramètres d'**exposition au médicament** qui

- sont le plus liés aux résultats thérapeutiques (**succès** autant qu'**échecs** !!)
- permettent de prédire et de quantifier les **risques de toxicité**

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et efficacité / toxicité ?

- Recherche sur Medline réalisée le 25 avril, 2001 sur :
 - pharmacodynamics, *and*
 - pharmacokinetics, *and*
 - efficacy or toxicity, *and*
 - antibiotic*

 534 references...

**PK/PD et
développement
du médicament**

**Le point
de vue de
la FDA**

The screenshot shows a Netscape browser window with the title "PK/PD - Potential Benefits - Netscape". The address bar shows the URL "www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld007.htm". The main content area displays a blue slide with the following text:

PK/PD - Potential Benefits

- Facilitate Early Selection of Lead Drug Candidate (e.g., Pre-Clinical Screening)
- Select Appropriate Dosage Regimen (e.g., Phase 1/2)
- Better Understand Clinical / Microbiological Outcome (e.g., Phase 3)
- More Efficient Drug Development Program

At the bottom left of the slide, it says "July 1998". At the bottom right, there is a small number "7". The browser's status bar at the bottom shows the URL "http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld008.htm".

<http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/index.htm>

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et résistance aux antibiotiques...

“**Inadequate dosing** of antibiotics is probably an important reason for misuse and **subsequent risk of resistance**.”

A recommendation on proper dosing regimens for different infections would be an important part of a comprehensive strategy.

The possibility to produce such a **dose recommendation based on pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations** will be further investigated in one of the CPMP working parties...”

EMA discussion paper on Antimicrobial resistance,
January 3, 1999 -- EMA/9880/99



**PK/PD et
développement
du médicament**

**Le point
de vue de
l'EMA**

ema The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 16 December 1999
CPMP/EWP/2655/99 draft 4

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

**POINTS TO CONSIDER ON PHARMACOKINETICS AND
PHARMACODYNAMICS IN THE DEVELOPMENT OF
ANTIBACTERIAL MEDICINAL PRODUCTS**

1 of 8 8,26 x 11,69 in

<http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EWP/265599en.pdf>
<http://www.isap.org/1999/Uppsala/intro.htm>

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et résistance ?

- Recherche sur Medline réalisée le 25 avril, 2001 sur :
 - pharmacodynamics, *and*
 - pharmacokinetics, *and*
 - resistance, *and*
 - antibiotic*

 1756 references...

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie : quels sont les buts ?

- **Efficacité:** définir de façon prospective

- la ou les doses journalières qui **seront** efficaces
- le schéma optimal d'administration;
- le risque d'échec par résistance

téicoplanine

aminosides

fluoroquinolones

- **Absence ou minimisation des effets indésirables:**

- caractéristiques de la capture par les organes cibles
- influence des phénomènes de réparation

- **Prevention de la résistance**

- risques associés aux doses faibles
- importance de la vitesse de bactéricidie
- synergie potentielle
- posologies à utiliser en cas de résistance

β -lactames

linézolide

ampicilline x AG

souches GISA

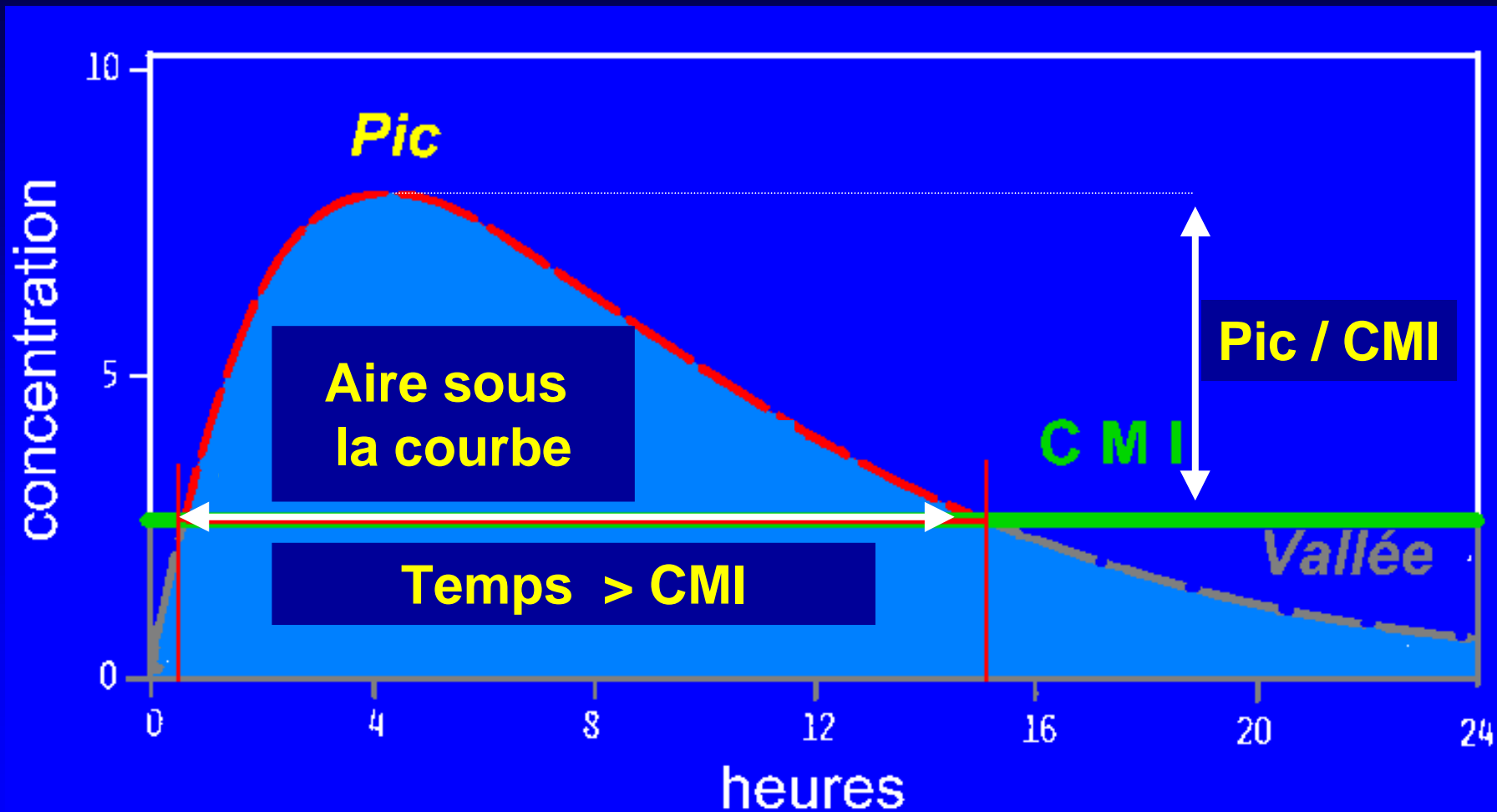
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en 2001 ?

- **Beaucoup d'éléments de base sont acquis et disponibles**
 - **articles de revue**
Craig, Drusano, Schentag, Dalhoff, Zinner, Carbon, ...¹
 - **chapitres de livre**
Mandell, Armstrong, ...
- **les nouvelles molécules sont développées et enregistrées en tenant compte des données PK/PD**
 - moxifloxacine (fluoroquinolone)
 - télithromycine (kétolides)
 - ...
- ➔ **Nous devons appliquer les concepts PK/PD aux molécules anciennes ET à celles plus récentes mais introduites sans base PK/PD solide ...**

Paramètres contrôlant l'efficacité

- **concentration (rapport “ pic / CMI ”)**
- **temps “ au-delà de la CMI ”**
- **rapport ASC / CMI (AUC_{24h} / MIC)ratio**
- **effet post-antibiotique et autres effets persistants**
 - effets subinhibiteurs;
 - effets subinhibiteurs post-exposition;
 - effets de sensibilisation aux leucocytes

Pharmacocinétique → Pharmacodynamie



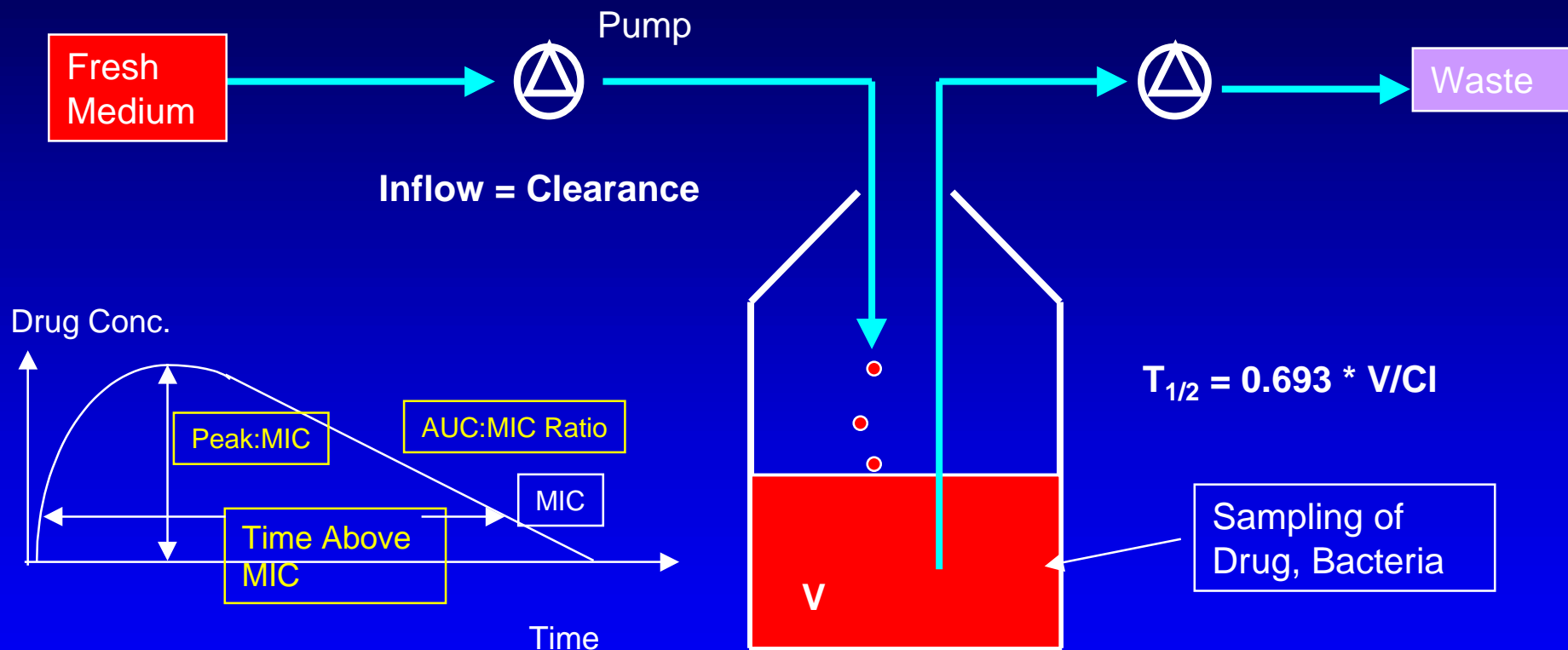
La suite de l'exposé ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?

Méthodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents

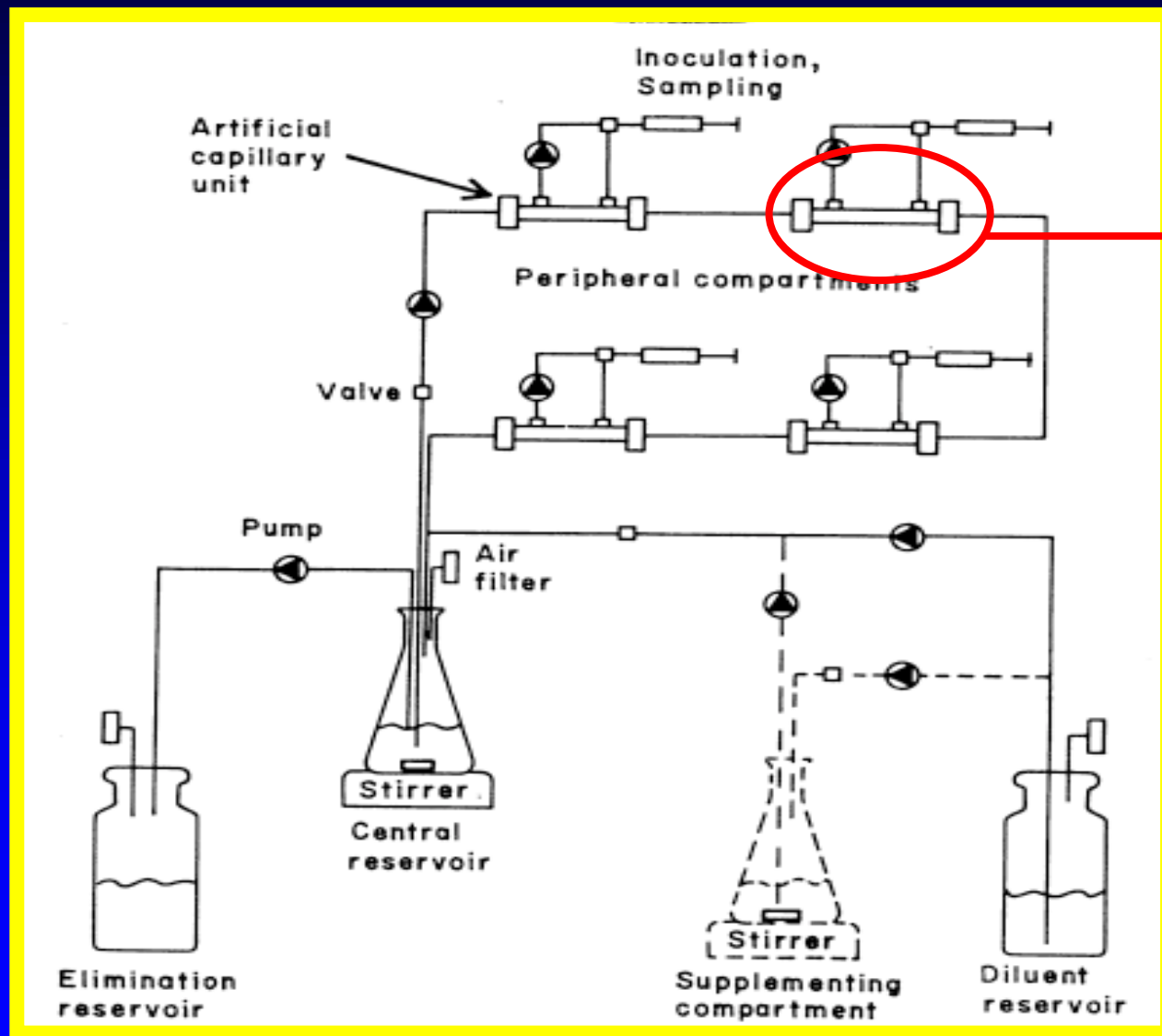
- Modèles dynamiques *in vitro*
- Modèles animaux
- Essais cliniques
- Pharmacocinétique de population et simulations

Un modèle dynamique par dilution: très simple mais efficace...



Adapté de M.N. Dudley, ISAP / FDA Workshop, March 1st, 1999

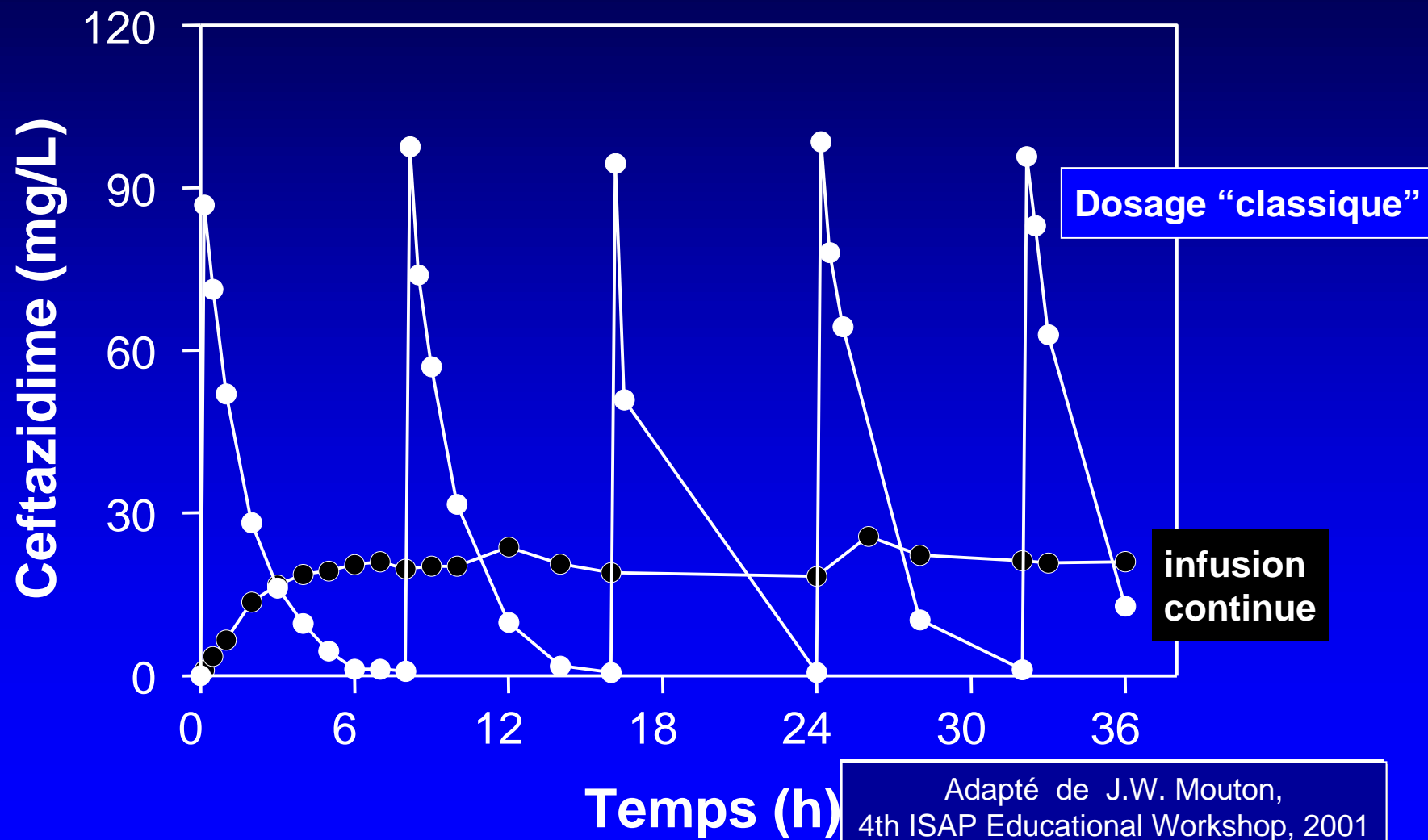
Modèle par diffusion ... (plus sophistiqué)



- **Membranes**
(hollow fibers)
- **dialyzers**
(artificial kidneys)

Adapté de M.N. Dudley,
ISAP / FDA Workshop, 1999

Le but est de mimer les schémas thérapeutiques potentiellement utilisables chez le patient



Modèles animaux

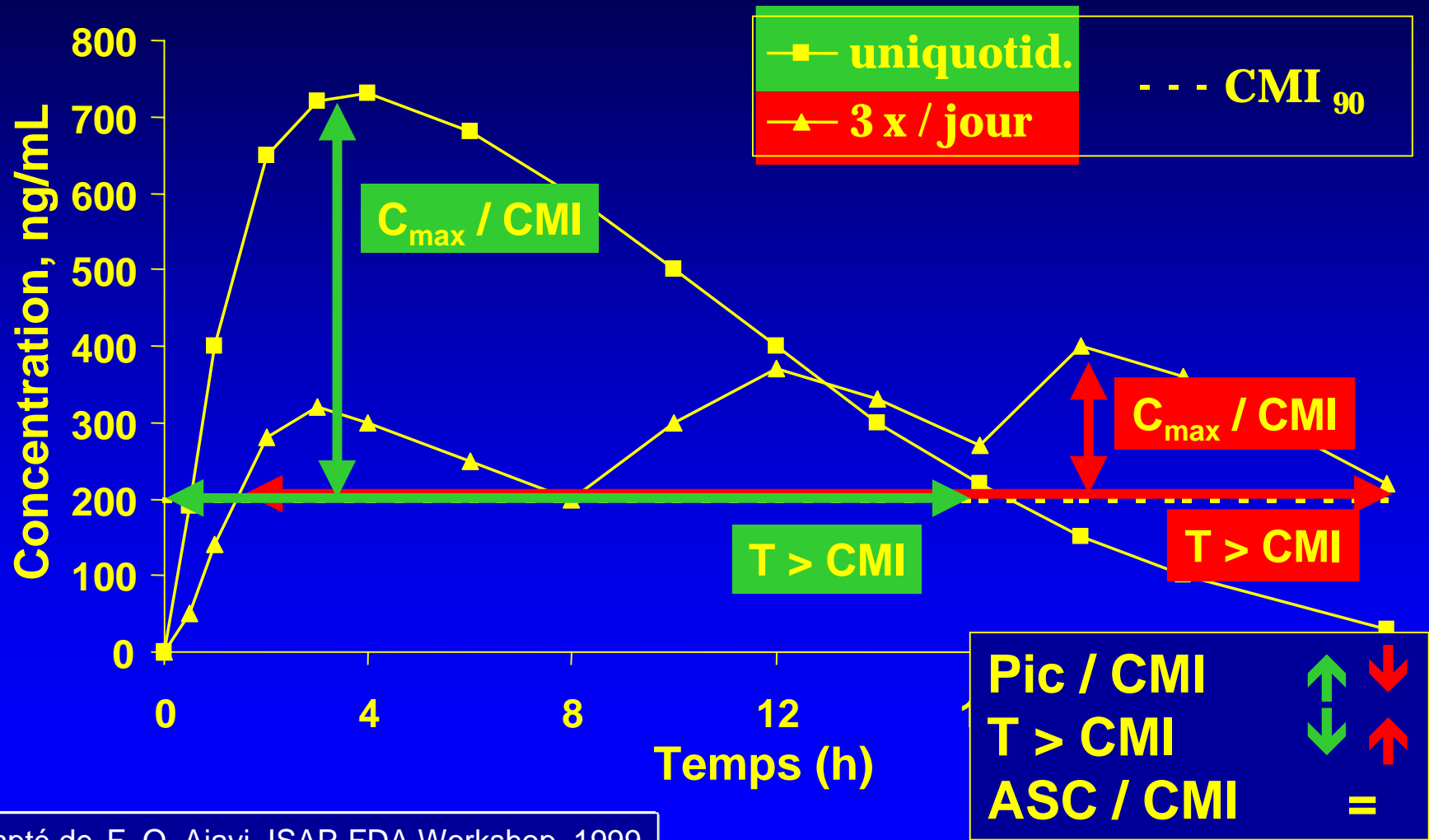
- souris neutropénique
- lapin (endocardite, ...)
- rat, cobaye, ...

Le principal avantage de ces modèles est de permettre d'explorer une TRES large gamme de schémas d'administration, de façon à pouvoir

- **dissocier des paramètres covariants (C_{\max} vs ASC ...)**
- **explorer les “conditions de l'échec”**

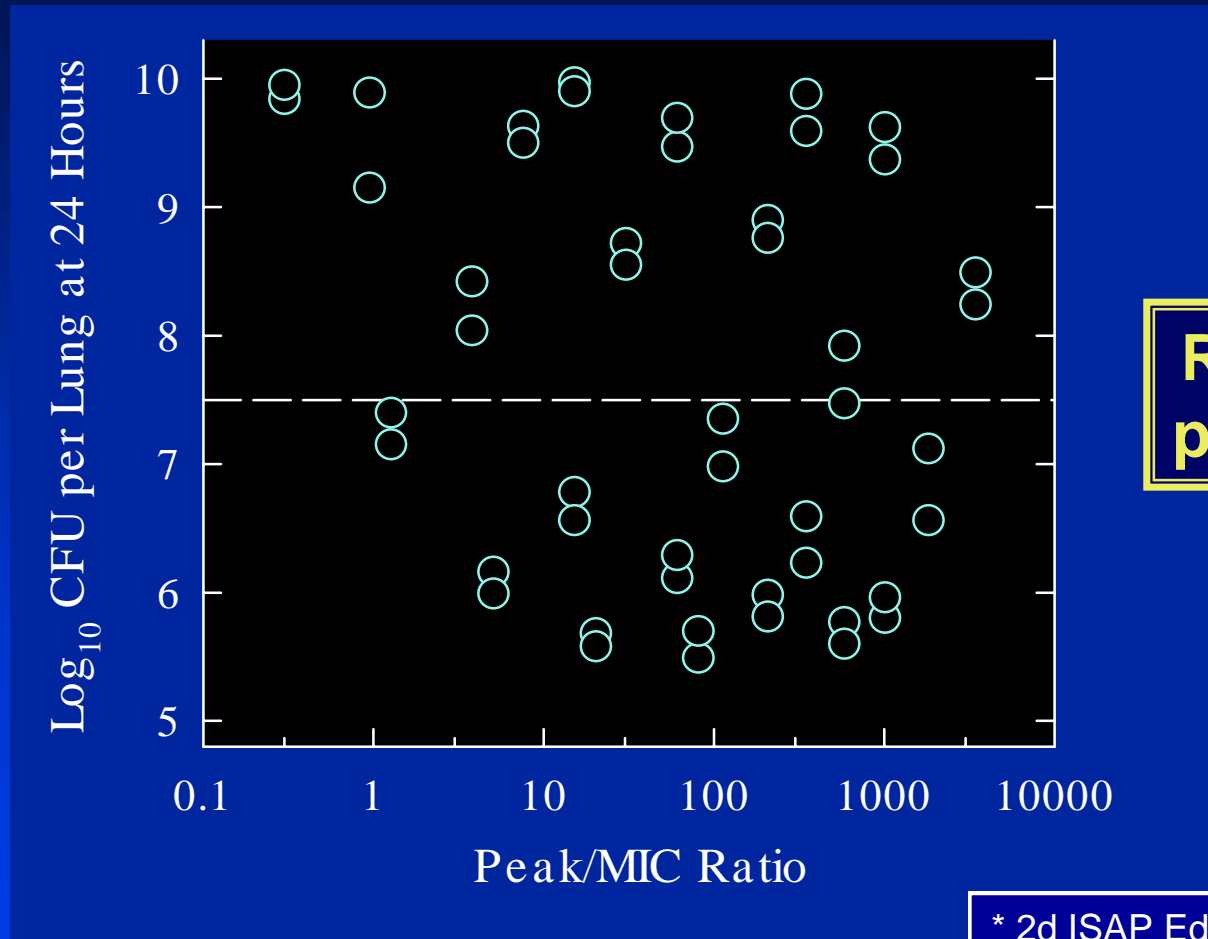
Adapté de W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

Dissocier les co-variables pharmacocinétiques



Adapté de F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

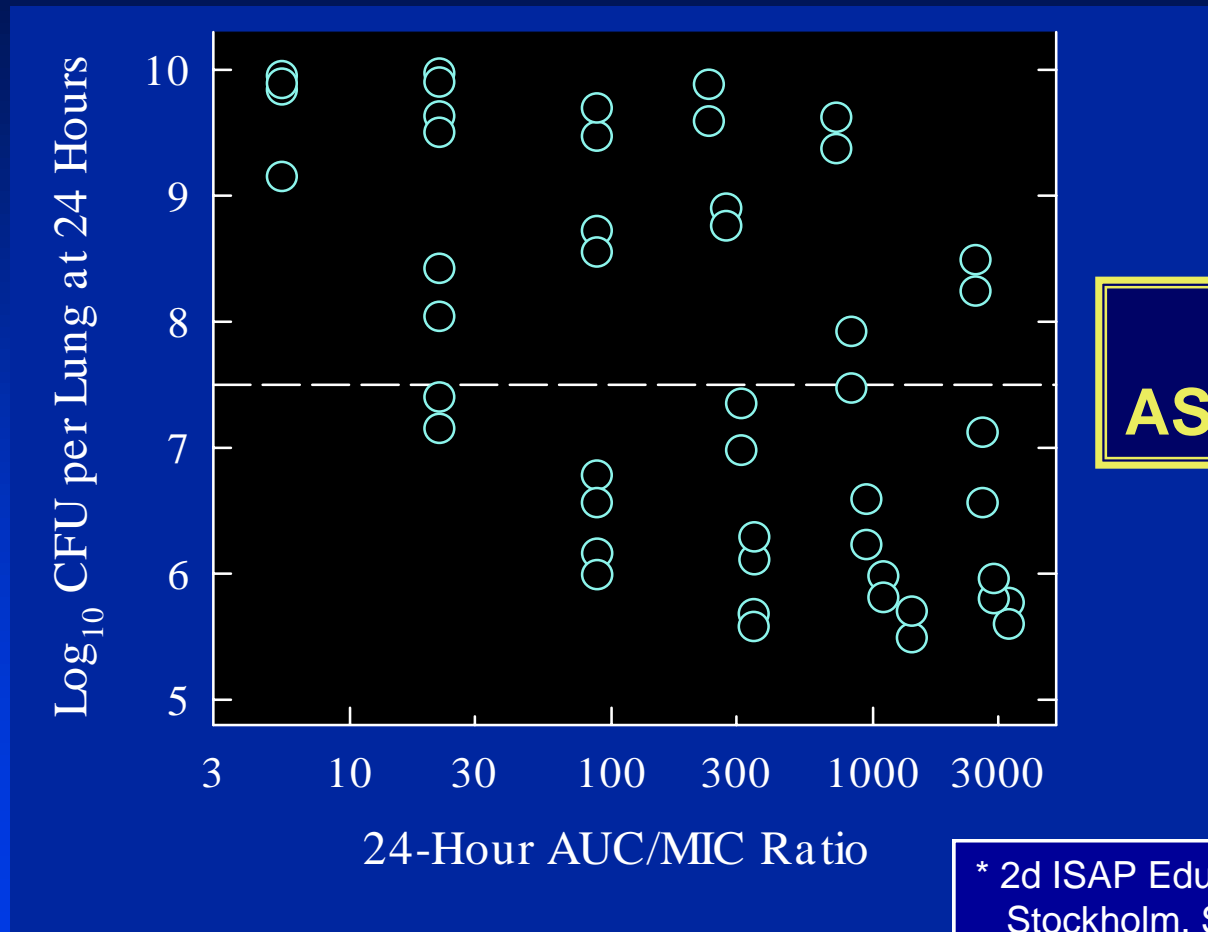
Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une β -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig *)



**Rapport
pic / MIC**

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

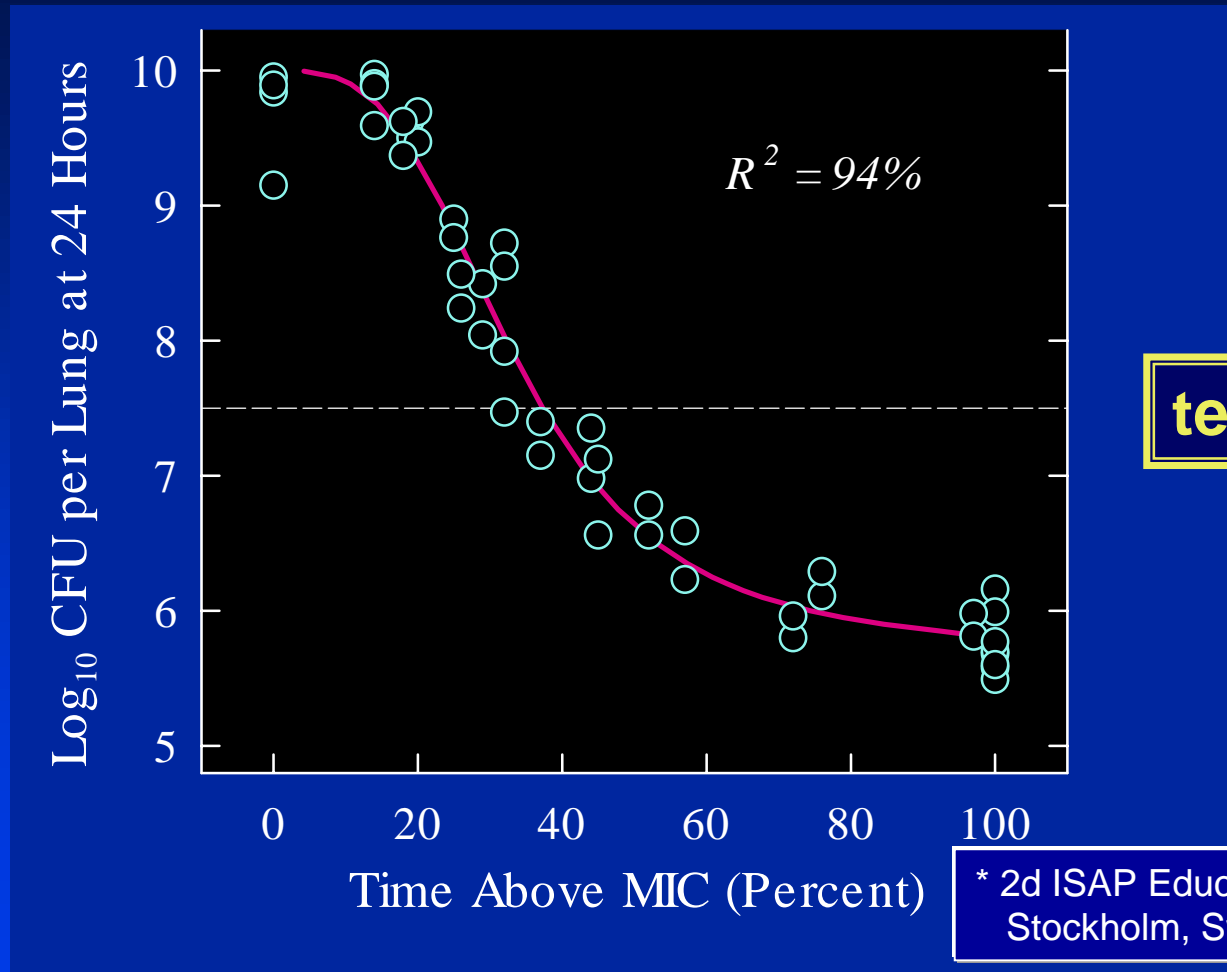
Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une β -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig *)



**Rapport
ASC 24h / MIC**

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une β -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig *)



temps > CMI

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

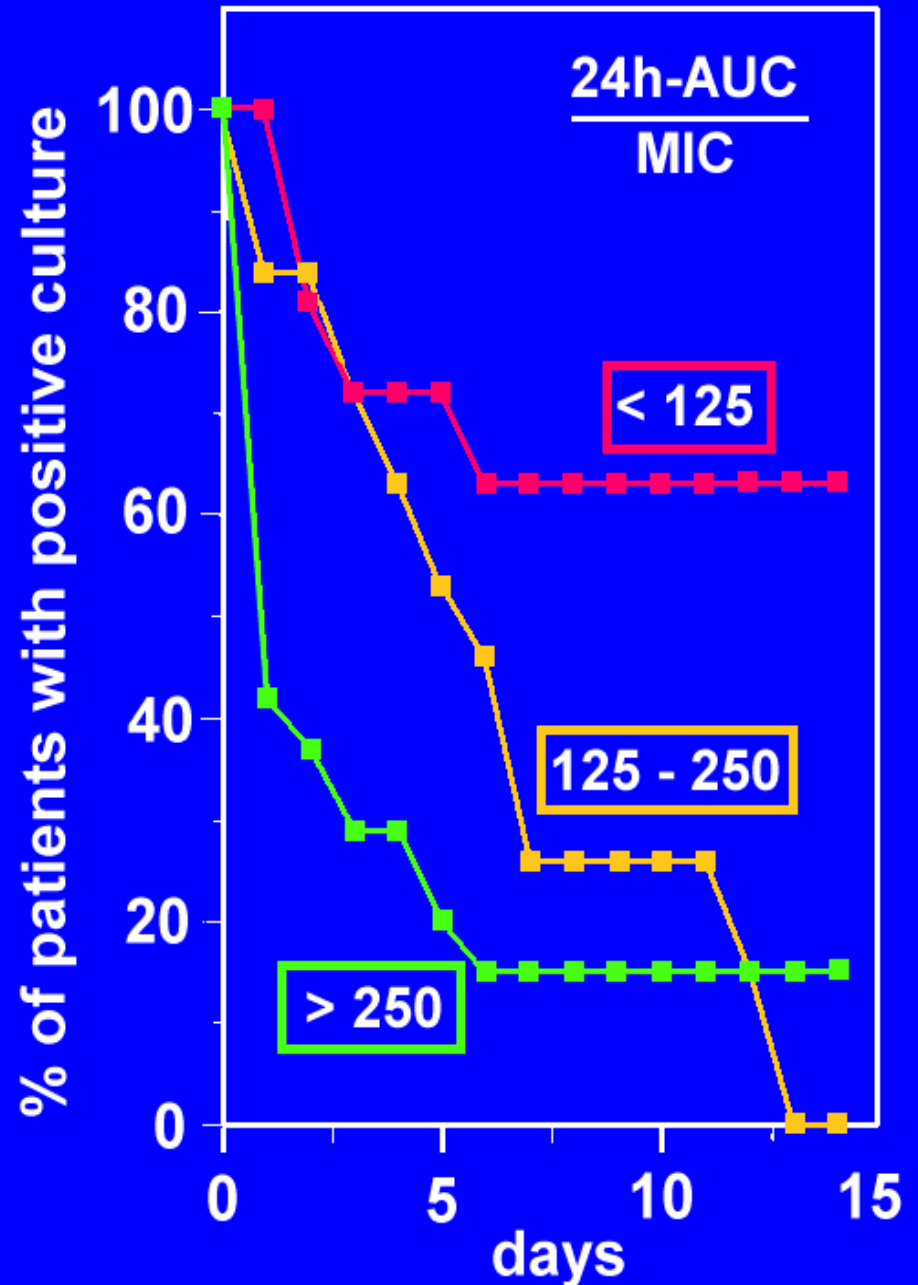
Methodes (suite)

- Modèles dynamiques in vitro
- Modèles animaux
- **Essais cliniques**
- Pharmacocinétique de population et simulations

Fluoroquinolones en clinique

Demonstration du
rôle du rapport
 ASC_{24h} / CMI

Forrest et al., AAC, 1993



ASC_{24h} / CMI : donnée brutes ...

Paramètre	Nbr.Pat.	% Cure microb.		% Cure clinique
CMI (mg/L)				
<0,125	28	82		79
0,125-0,25	13	75	succès	69
0,5	14	54		79
1	9	33	échec	44
2	2	0		0

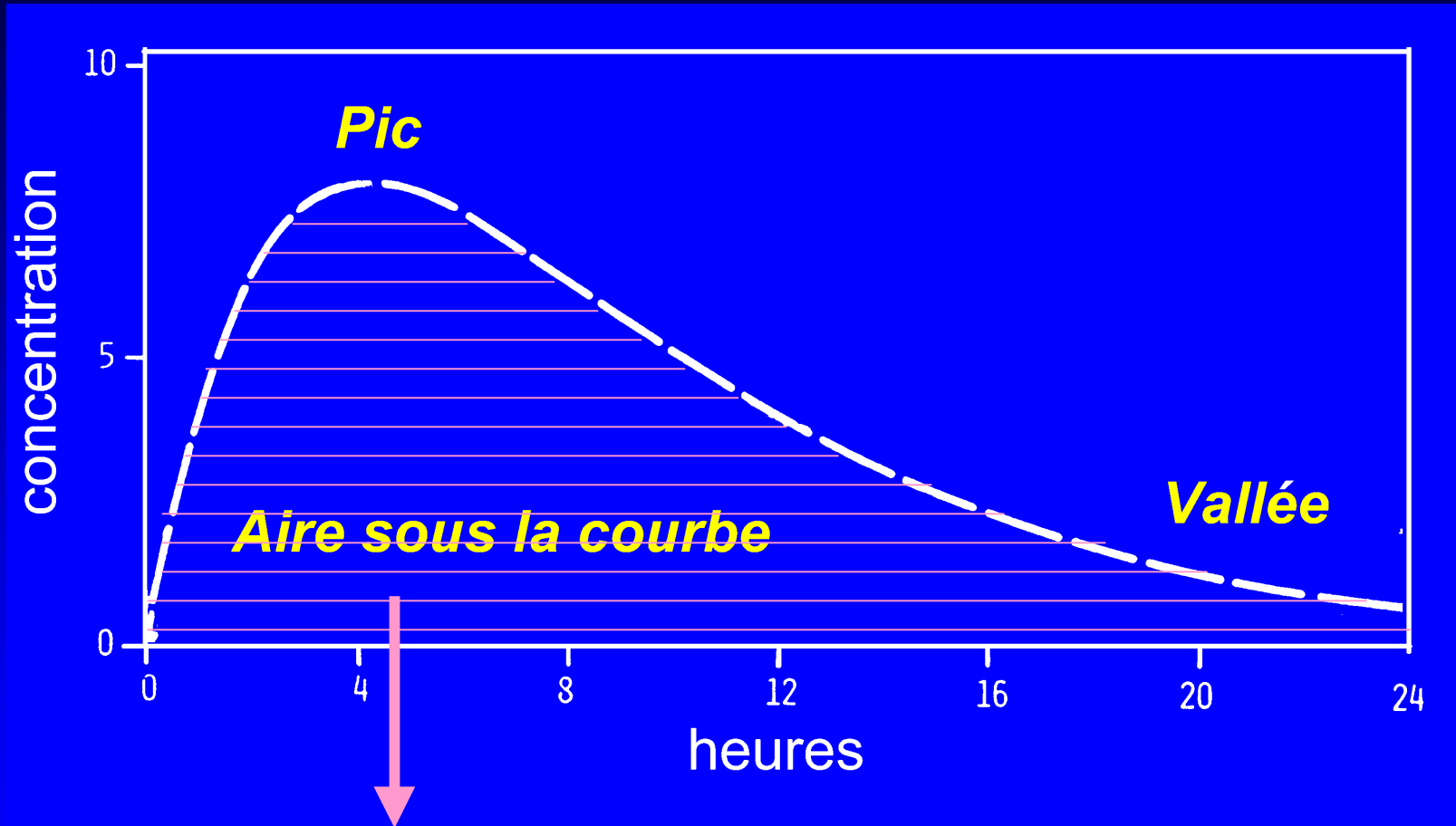
Forrest et al., AAC, 1993

ASC_{24h} / CMI : donnée brutes ...

Paramètre	Nbr.Pat.	% Cure microb.		% Cure clinique
CMI (mg/L)				
<0,125	28	82		79
0,125-0,25	13	75	succès	69
0,5	14	54		79
1	9	33	échec	44
2	2	0		0
ASC_{24h} / CMI				
0-125	19	32	échec	42
125-250	16	81		88
250-1000	14	79	succès	71
1000-5541	15	87		80

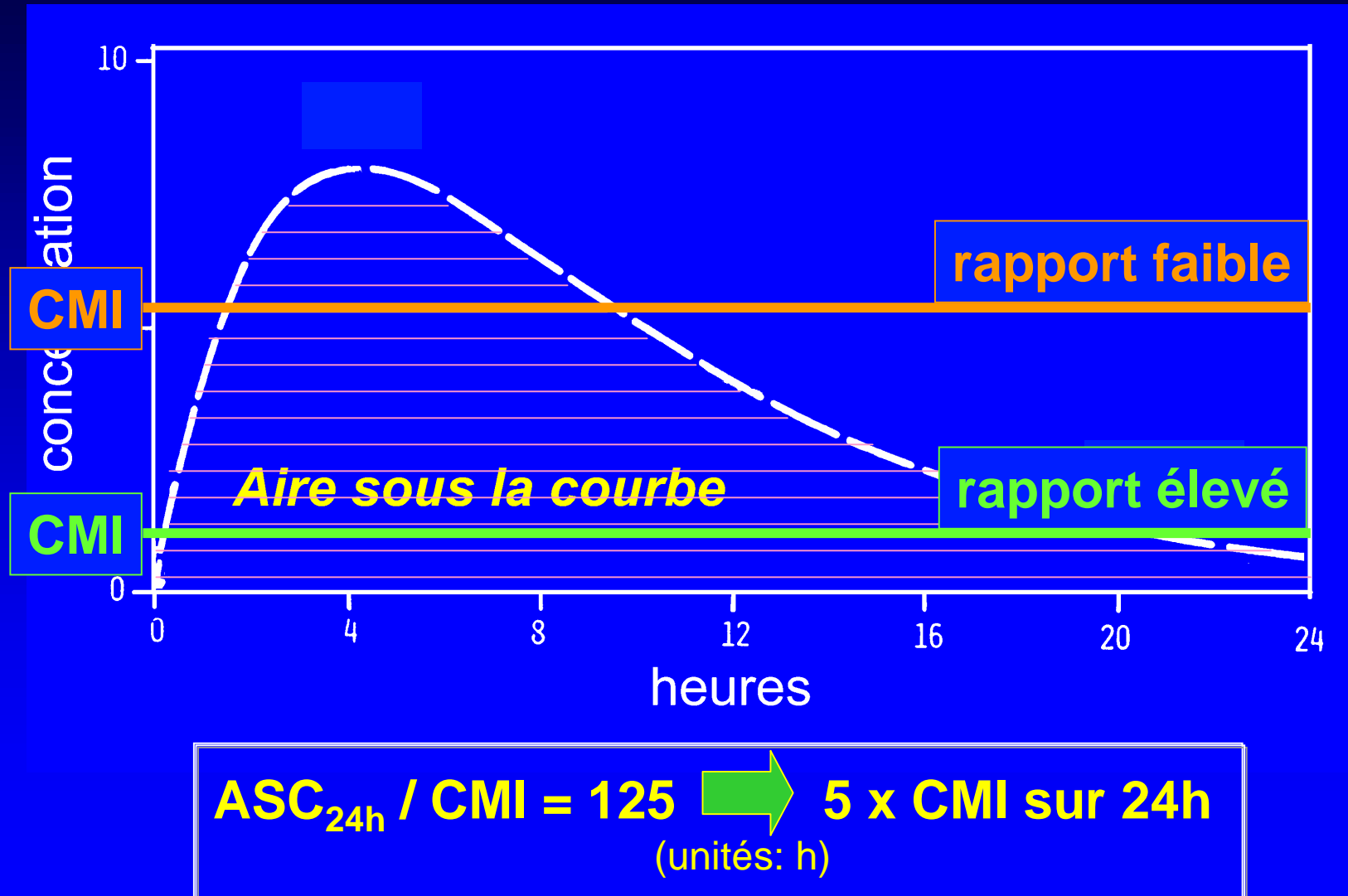
Forrest et al., AAC, 1993

Que veut dire une "ASC_{24h}" ?



$ASC_{24h} = \text{dose}_{24h} / \text{clairance}$
(unités: mg x h x ml⁻¹)

Que veut dire un rapport “ ASC_{24h} / MIC ” (AUIC) ?



Methodes

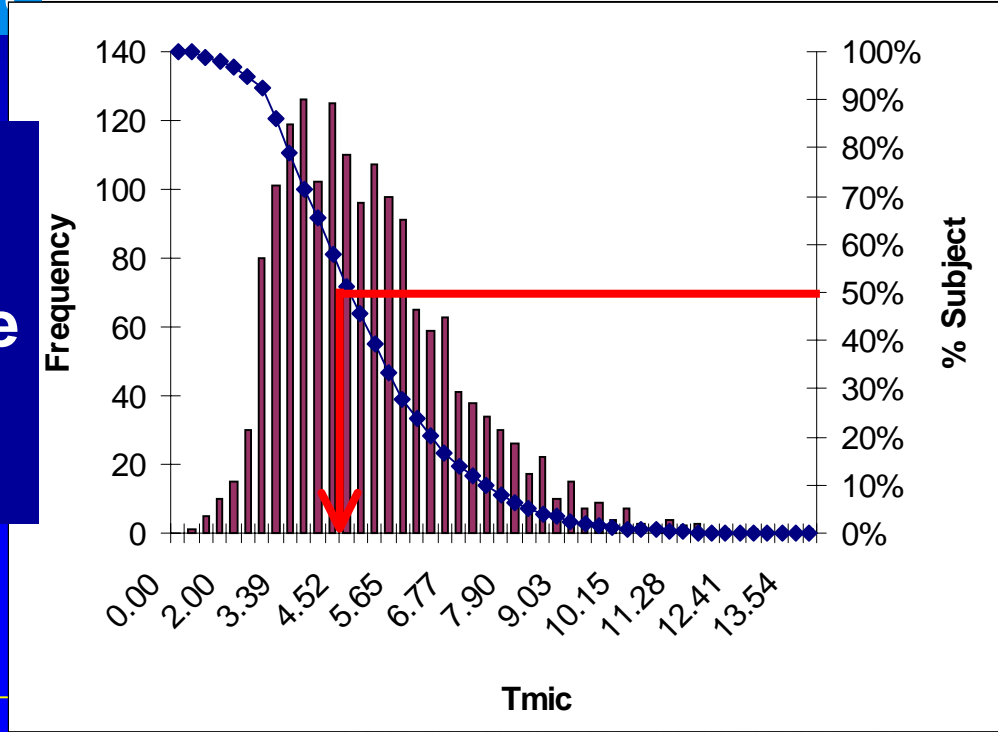
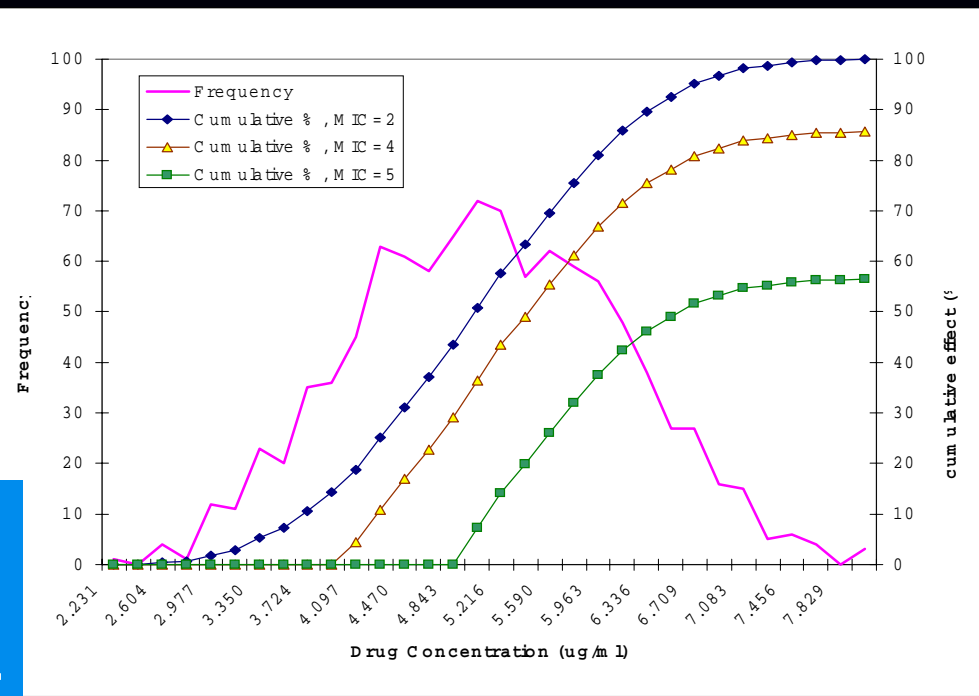
- Modèles dynamiques *in vitro*
- Modèles animaux
- Essais cliniques
- Pharmacocinétique de population et simulations

Fréquences cumulatives au niveau d'une population

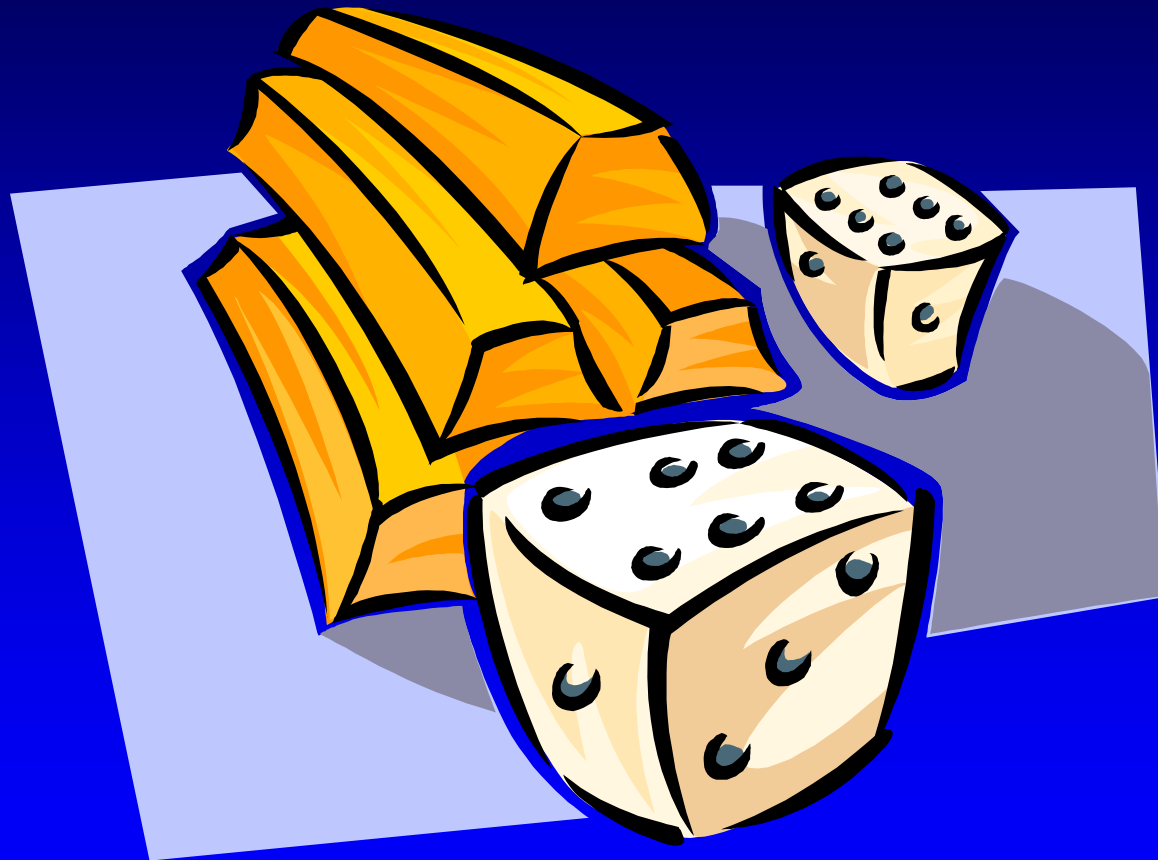
Fréquence directe et fréquence cumulative d'un effet

Exemple: fréquence directe et fréquence cumulative du "T > MIC" au niveau de la population...

H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999

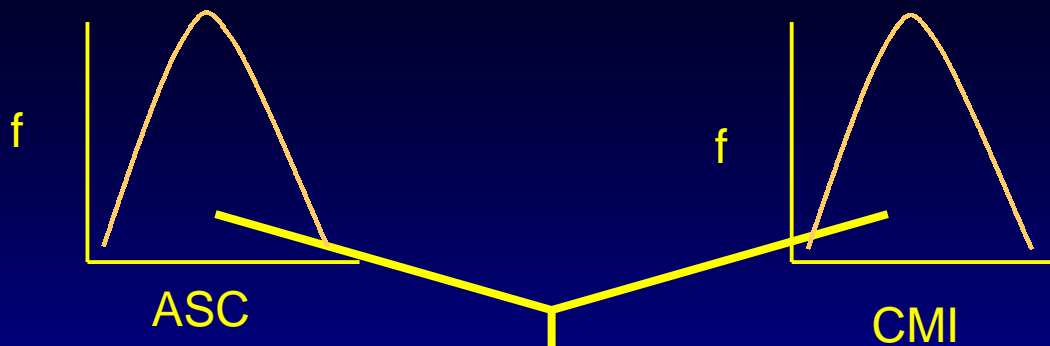


Simulations “Monte Carlo”



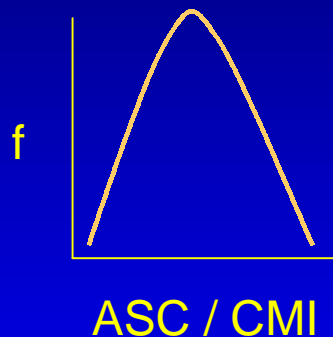
R. Wise, 11th ECCMID, 2001

patients

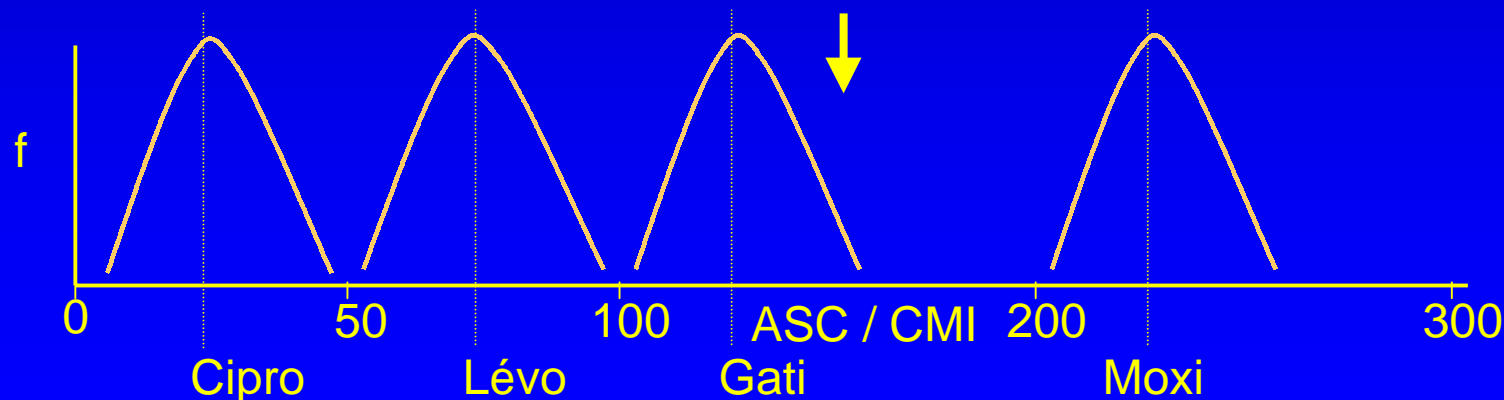


bouillon

Simulation "Monte Carlo"



R. Wise, 11th ECCMID, 2001



Pour suivre ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?

Type de “propriétés PK/PD” des antibiotiques

Les antibiotiques actuellement disponibles peuvent être regroupés en 3 groupes montrant, une dépendance prédominante vis-à-vis soit :

- du temps ($T > CMI$)
- du rapport ASC / CMI
- du rapport ASC / CMI **et** du rapport Pic / CMI

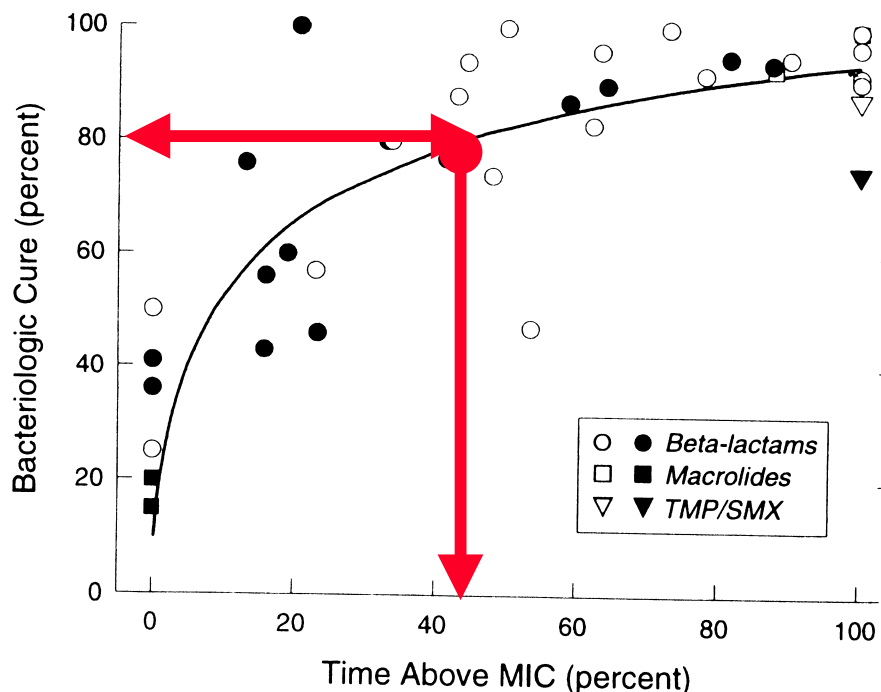
Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (1 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

1. Antibiotiques avec effet **temps-dependent**, pas ou peu d'influence de la concentration, et peu d'effets persistants

AB	paramètre PK/PD	But
β -lactames clindamycine oxazolidinones macrolides flucytosine	Temps au-delà de la CMI	Maximiser ce temps au-delà de la CMI

Relation entre “temps au-delà de la CMI et efficacité pour les β -lactams, les macrolides et le SFX/TMP dans l’otite moyenne



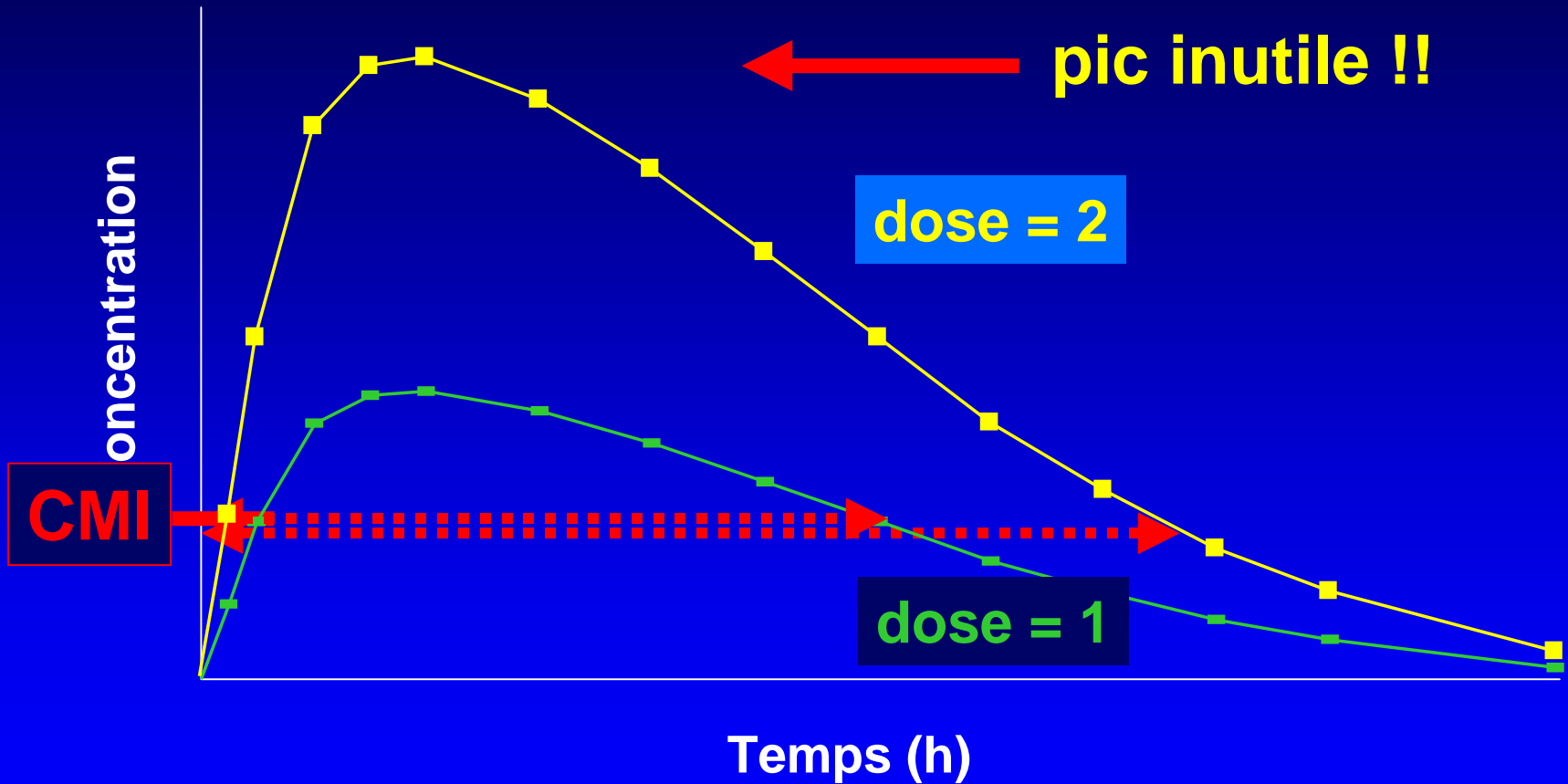
**Le T > CMI
doit dépasser
50 %**

FIG. 1. Relationship between the percentage of time that serum levels exceed the MIC₉₀ and the bacteriologic cure in otitis media caused by *S. pneumoniae* (open symbols) and beta-lactamase-positive and -negative *H. influenzae* (closed symbols). Data available for 10 beta-lactams, 2 macrolides and trimethoprim-sulfamethoxazole. The coefficient of determination was 0.57.

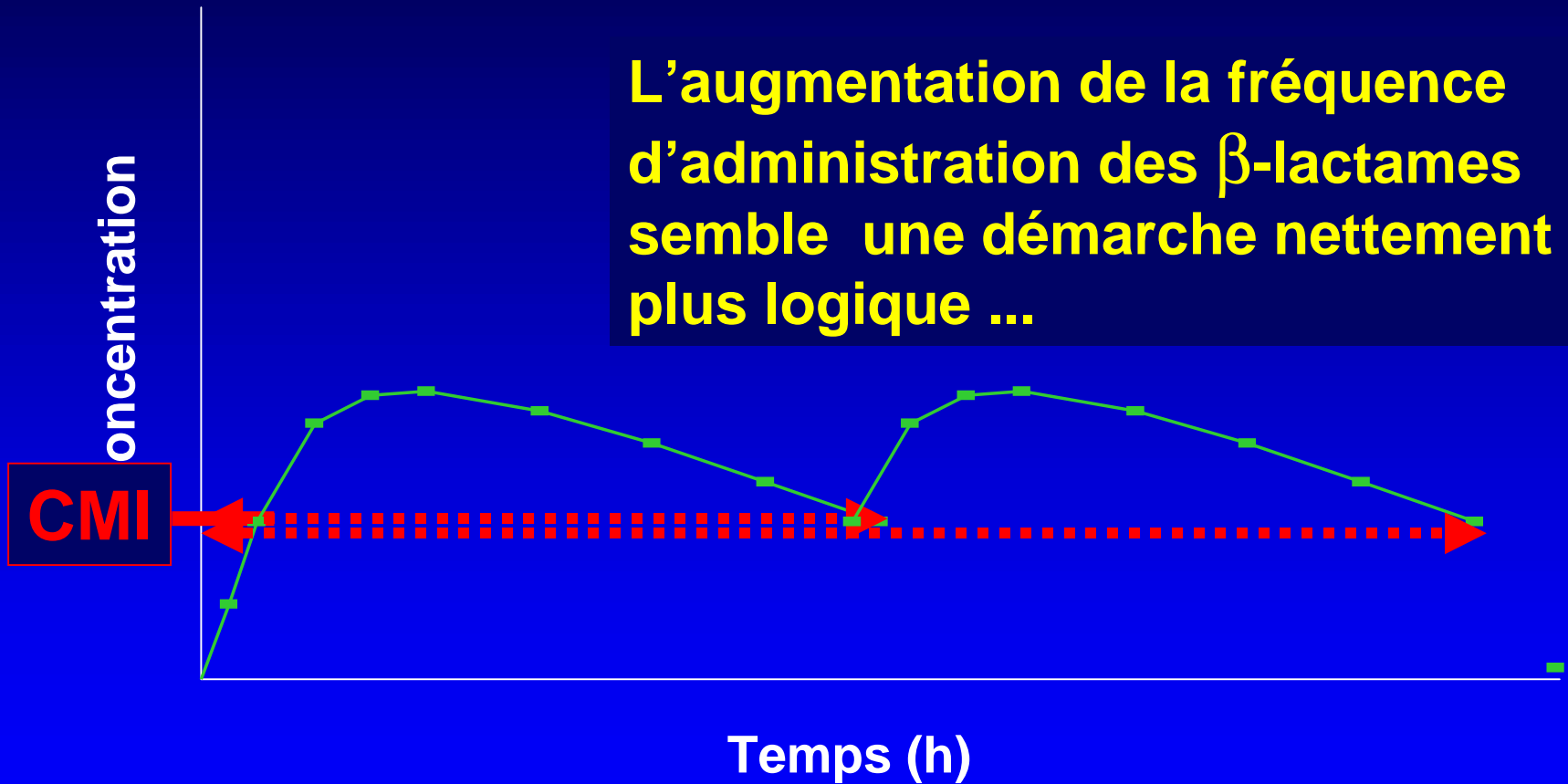
Comment obtenir un $T > CMI$?

- Augmenter la dose unitaire ?
- Augmenter la fréquence d'administration ?

Augmenter la dose unitaire ...



Augmenter la fréquence d'administration ...



β -lactames en infusion continue ?

- forme optimisée d'administration
- possibilité d'obtenir des concentrations stables aux environs de 20 to 40 mg/L

Mais attention ...

- à la stabilité des molécules
 - le noyau β -lactame est intrinsèquement fragile ...
→ temperature !!!
 - incompatibilités avec d'autres molécules devant être également administrées en continu

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (2 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

2. Antibiotiques avec **effet temps-dépendent**, pas ou peu d'influence de la concentration, mais des **effets persistants prononcés**

AB	paramètre PK/PD	But
glycopeptides tétracyclines azithromycine streptogramines fluconazole	rapport $ASC_{24\text{ h}} / \text{CMI}$	Optimiser la quantité d' AB administré

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Antibiotiques AUC / MIC - dépendants et résistance

Nous voyons clairement que la résistance aux

- **macrolides**
- **glycopeptides**
- **tétracyclines**

peut être mise en corrélation avec

- **leur bactéricidie lente et très incomplète;**
- **l'usage de doses trop faibles;**
- **leur usage dans des conditions où l'éradication est impossible.**

Antibiotiques AUC / MIC - dépendants et résistance

Exemples:

- **glycopeptides :**
 - éradication d'une colonisation par des MRSA
 - décontamination sélective du tractus digestif
 - traitement en première intention de la colite associée aux antibiotiques
 - applications topiques ou irrigations
- **macrolides**
 - otite moyenne
 - promotion "bon pour toute infection respiratoire"
- **tétracyclines**
 - doses faibles par crainte de toxicité
 - traitement de l'acné

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (3 de 3)

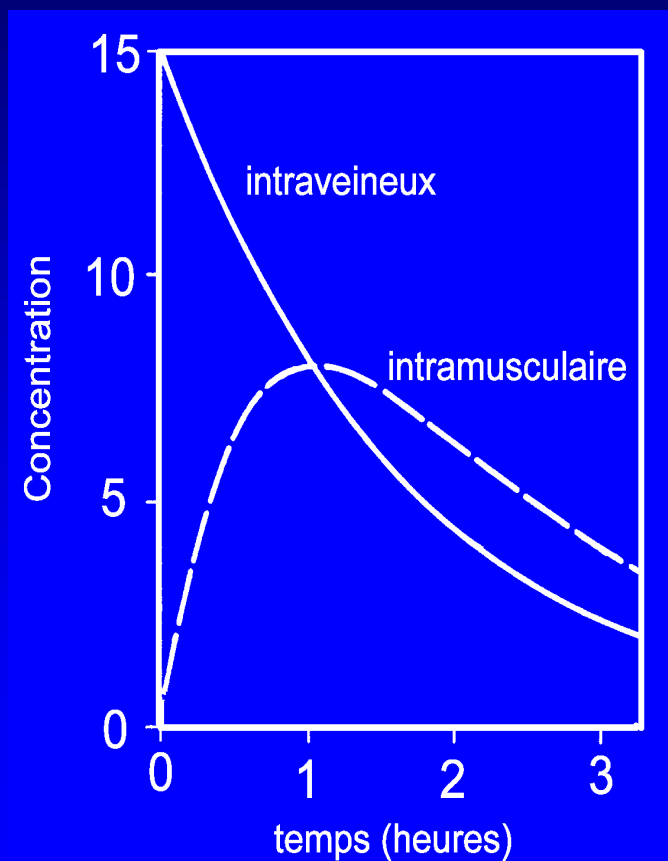
(d'après WA. Craig, 2000)

3. Antibiotiques à **activité bactéricide concentration-dépendante** et doués d'**effets persistants** prolongés (effet postantibiotique)

AB	paramètre PK/PD	But
aminoglycosides fluoroquinolones daptomycin kétolides amphotericin B	Pic et rapport ASC_{24h} / CMI	Optimiser le pic et la quantité de médicament

* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000

Aminoglycosides : obtenir un pic !



1. Mode d'administration adéquat

➔ administration i.v.

2. Calcul du pic nécessaire

➔ pic minim. = 8 x la CMI

3. Calculer la dose

$$\text{pic} = \text{dose} / Vd$$

➔ dose = pic x Vd

PK / PD en action ...

Aminoglycosides :

Augmenter la dose unitaire pour obtenir le pic nécessaire

$CMI = 1 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 8 \text{ mg/L} \Rightarrow 3 \text{ mg/kg}$

$CMI = 2 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 16 \text{ mg/L} \Rightarrow 6 \text{ mg/kg}$

limite pour
G, T, N

$CMI = 4 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 32 \text{ mg/L} \Rightarrow 15 \text{ mg/kg}$

Limite pour
A, I

PK /PD en action ...

Aminoglycosides: 1ère règle de base...



un organisme avec une CMI < 1 (dans les indications)
sera en principe traitable



l'efficacité risque de d'être faible pour les organismes avec des CMI

- **> 2 pour G, T, N (max. 6 mg/kg)**
- **> 4 pour A, I (max. 15 mg/kg)**

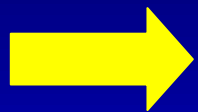


Points critiques "PK / PD" de sécurité

- **G, N, T : 2 µg / ml**
- **A / I : 4 µg / ml**

PK PD en action ...

Aminoglycosides: 2ème règle de base ...



**Administration uniquotidienne
pour réduire la toxicité**

- pic à 1h: 12-18 mg/L pour G, T, N
20-30 mg/L pour A, I

Augmenter l'intervalle

(→ 36h, → 48h)

**en cas d'insuffisance rénale AVANT
de réduire la dose...**

**Once-daily dosing of
aminoglycoside antibiotics**

Fisman, DN; Beth Israel Deaconess
Med Ctr; Div Infect Dis; Harvard
Univ, Sch Publ Hlth, Infectious-
Disease-Clinics-of-North-America.
Jun 2000

Fluoroquinolones : atteindre une ASC **ET** un pic !!

- **Rapport $ASC_{24h} / CMI \geq 125$ *** (Schentag)
- **ASC_{24h} est proportionnelle à la dose de 24h**
→ **adjuster la dose journalière**

- **Rapport $pic / CMI \geq 10$ *** (Drusano et modèles dyn.)
- **le pic est proportionnel à la dose unitaire...**
→ **adjuster la dose unitaire**

*** envisager de ne considérer que la fraction libre !!**

$ASC_{24h} / MIC = 125$ comme guide pour fixer une limite de sensibilité acceptable aux doses standard de FQ

FQ	Dose (mg/24h)	ASC_{24h} (mg/L x h)	Pt crit. PK/PD [AUC/MIC = 125]
norfloxacin	800	14 [*] , #	0.1
ciprofloxacin	500	12 [*]	0.1
ofloxacin	400	31 to 66 [*] , +	0.2 - 0.4
lévofloxacin	500	47 [*]	0.4
gatifloxacin	400	35 [*]	0.3
moxifloxacin	400	48 [*]	0.4

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, TEQUIN® and AVELOX®; # literature data; + first dose to equilibrium

Pic / CMI > 10 comme guide pour fixer une limite de sensibilité acceptable aux doses standard de FQ

FQ	Dose (mg/24h)	C _{max} (mg/L)	Pt crit. PK/PD [C _{max} / 12] (mg/L)
norfloxacin	800	2.4 *	0.2
ciprofloxacin	500	2.4 *	0.2
ofloxacin	400	3-4.5 *, +	0.3 - 0.4
lévofloxacin	500	5-6 *, +	0.4 - 0.5
gatifloxacin	400	4.2 *	0.4
moxifloxacin	400	4.5 *	0.4

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, TEQUIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

+ first dose to equilibrium

$ASC_{24h} / MIC = 125$ **ET** $Pic / CMI > 10$ comme
 paremaètres fixant la limite de sensibilité aux FQ

FQ	Dose (mg/24h)	Pt crit. PK/PD (mg/L)		NCCLS Bkpt (mg/L)
		ASC/CMI (24h)	pic / MIC	
norfloxacin	800	0.1	0.2	4
ciprofloxacin	500	0.1	0.2	1
ofloxacin	400	0.2-0.4	0.3 - 0.4	2
levofloxacin	500	0.4	0.4 - 0.5	2
gatifloxacin	400	0.3	0.4	2
moxifloxacin	400	0.4	0.4	2

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, TEQUIN®
 and AVELOX®

Points critiques ??

Les points critiques du NCCLS pour la plupart des fluoroquinolones ont probablement été fixés à des valeurs trop élevées et ne donnent des rapport $ASC_{24h}/CMI > 125$ que si

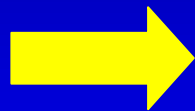
- leur clairance est plus faible que chez des sujets normaux
- des doses plus élevées que les doses standard sont administrées ...

Ces points critiques ne corresponde pratiquement jamais à des rapports pic /CMI ≥ 10 !

Resistance...



Fluoroquinolones: règle de base ...

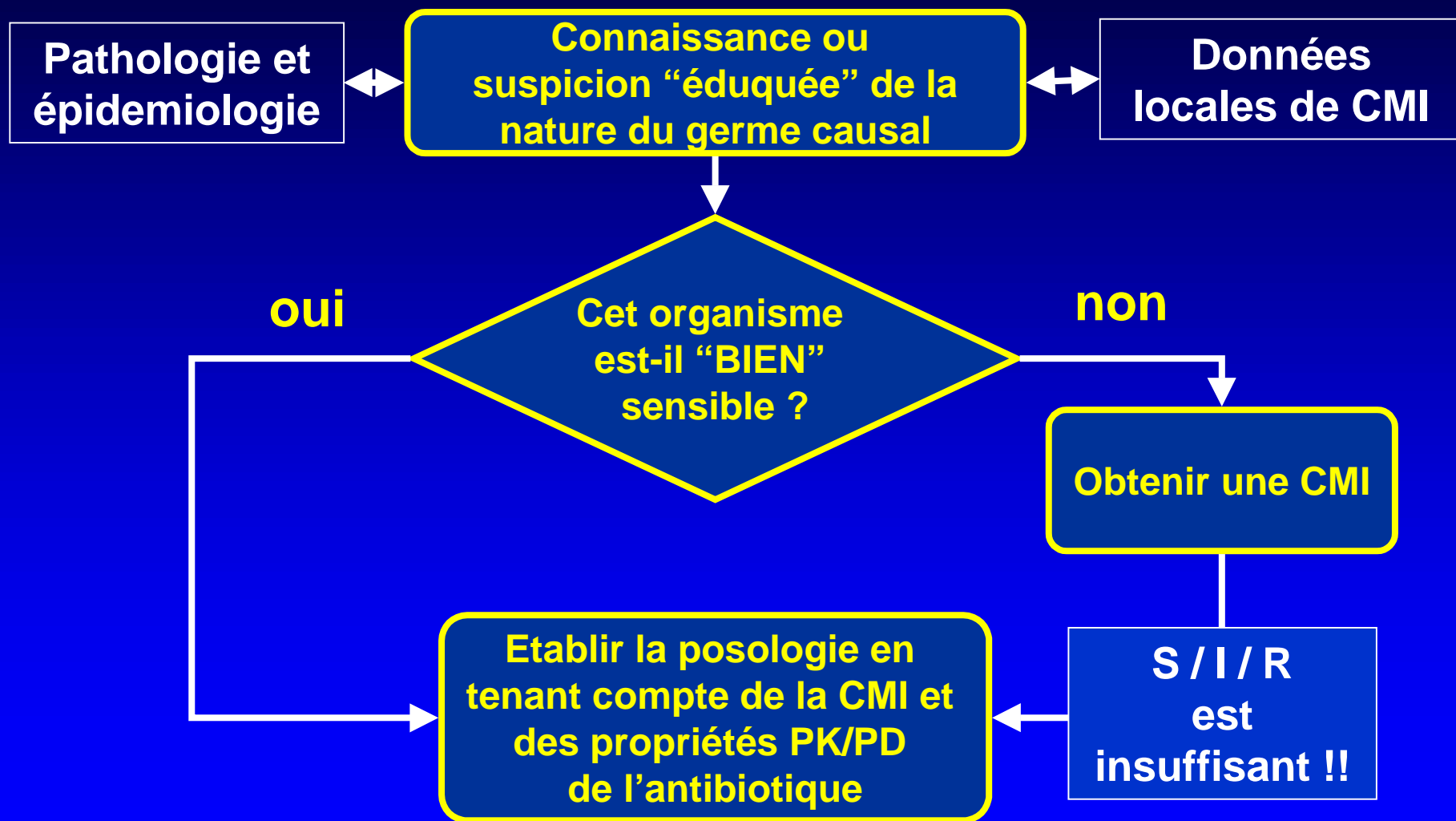


N'essayez pas de traiter avec des doses conventionnelles des infections sérieuses causées par des organismes dont les CMI soient > 0.5 !!

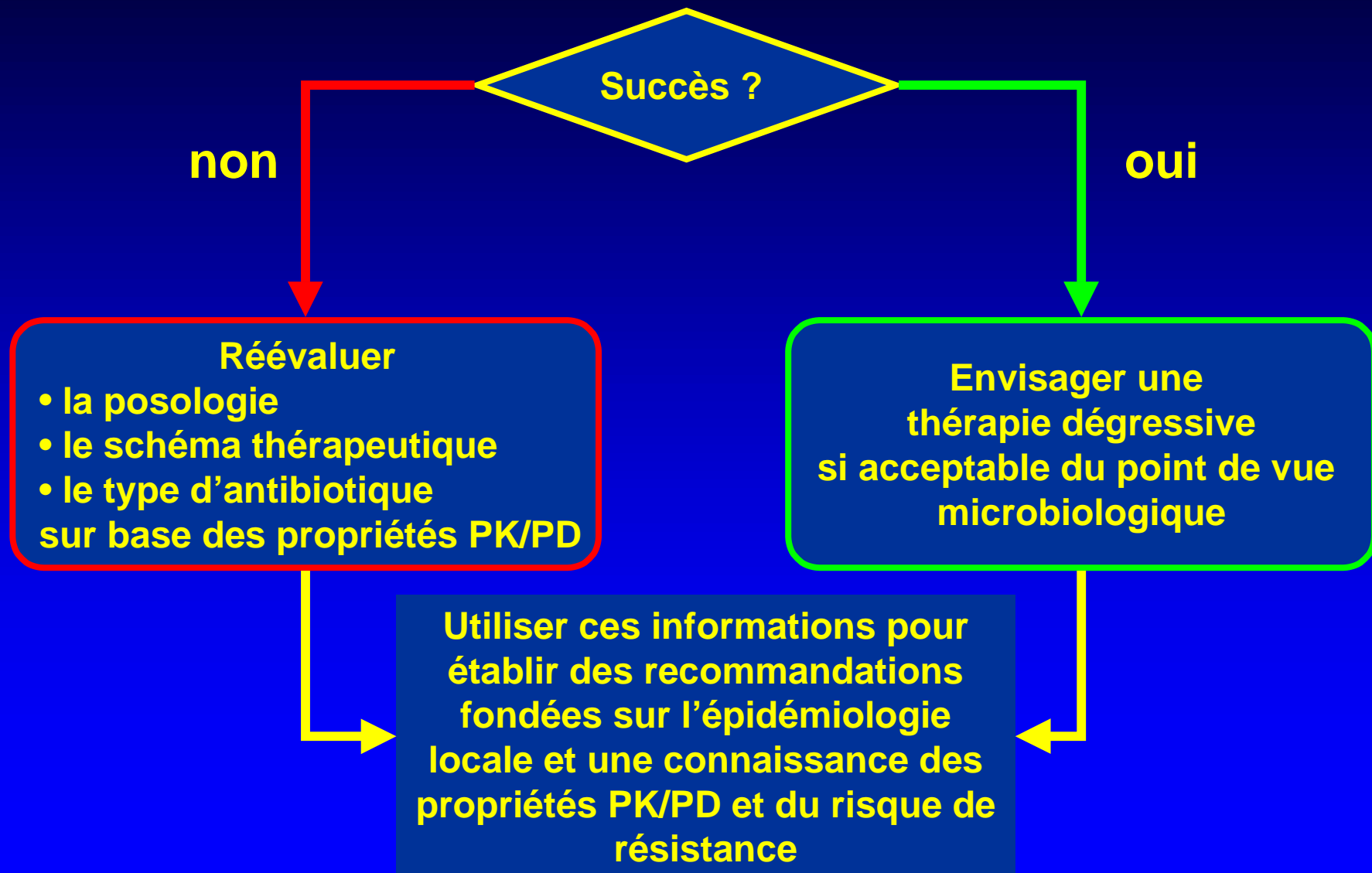
Et pour terminer ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?

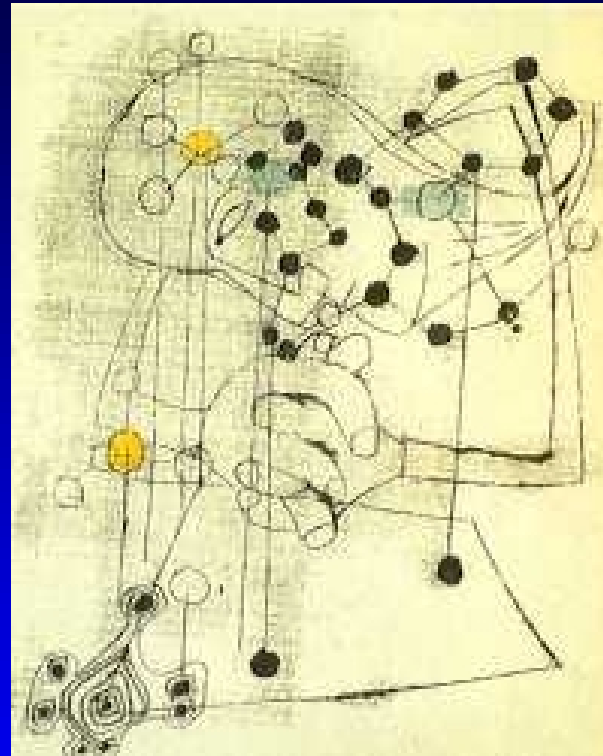
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en action ...



Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en action ...



Meilleur usage de "la molécule"...



"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

www.md.ucl.ac.be/facm

F. Van Bambeke
Y. Ouadrhiri
S. Carryn
H. Chanteux
H. Servais

Peut-être plus tôt et
plus simplement que
vous ne le pensiez

W.A. Craig
G.L. Drusano
J.J. Schentag
A. McGowan
X. Zao
V. Firsov
S. Zinner
A. Dalhoff

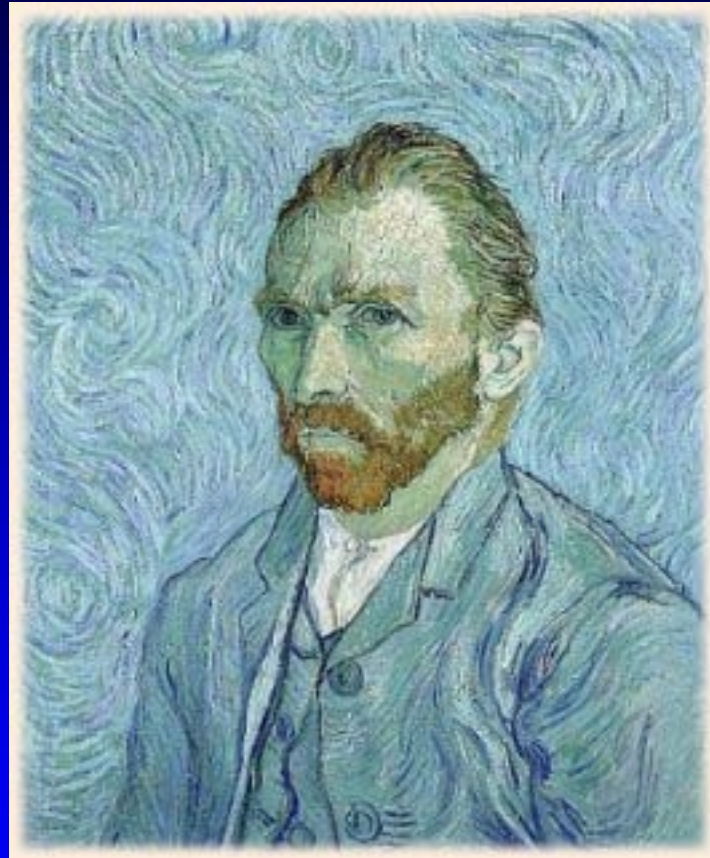
...



<http://www.isap.org>

**Et peut-être cela commence-t-il en Arles...,
comme pour cet homme, lui aussi venu du Nord...**

**"C'est ici qu'il
faut créer
l'atelier du
futur"**



**"La nature y est
extraordinairement
belle...je ne peux
pas peindre aussi
beau que cela mais
je m'absorbe tant
que je me laisse
aller sans aucune
règle"**

Vincent, 1888