

Intoxication au méthanol

Mouhamadou Habib Diagne, Evariste Keyanina Nyumbandogo¹, Pol Vincent², Xavier Muschart³

Methanol intoxication

We herein present a case of methanol poisoning, promptly treated in an emergency setting. In this report, we have discussed its pathophysiology, clinical presentation, and diagnostic methods, in addition to the therapeutic options currently available to manage methanol intoxication.

KEY WORDS

Methanol, metabolic acidosis, ethanol, fomepizole

Nous vous présentons un cas clinique d'intoxication au méthanol pris en charge à temps aux urgences. Nous discuterons ensuite de la physiopathologie, de la présentation clinique, de la méthode diagnostique et des options thérapeutiques disponibles à ce jour.

Que savons-nous à ce propos ?

L'intoxication au méthanol est une problématique rare mais potentiellement grave. L'atteinte neurologique constitue habituellement la seule séquelle à long terme. La guérison sans séquelle ne concerne que les intoxications bénignes et celles pour lesquelles l'intervention thérapeutique a été précoce.

Que nous apporte cet article ?

Cet article passe en revue de manière concise la physiopathologie, la démarche clinique et diagnostique de la pathologie. Il expose les dernières recommandations sur la prise en charge thérapeutique.

What is already known about the topic?

Methanol poisoning is a rare but potentially serious problem, with neurological damage as the only long-term sequelae. Healing without sequelae is only observed in benign intoxications and in case of early therapeutic intervention.

What does this article bring up for us?

This article concisely reviews the pathophysiology, as well as the clinical and diagnostic approaches of the pathology. In addition, it provides a brief review on the latest recommendations on the therapeutic management of methanol poisoning.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 56 ans est envoyée aux urgences par son médecin traitant pour une suspicion d'AVC. Son mari l'a retrouvée somnolente, prostrée, titubante à la marche et présentant des troubles de l'élocution.

À l'anamnèse, la patiente semble complètement désorientée dans le temps et dans l'espace, se demande la raison de sa présence aux urgences, ne répond pas directement aux questions et déclare n'avoir consommé aucun médicament, aucune drogue et aucune substance alcoolisée.

Elle est suivie depuis de nombreuses années pour un syndrome dépressif qui semble en aggravation depuis plus ou moins 1 an d'après le mari. Ce dernier nous signale par ailleurs qu'elle consomme régulièrement de l'alcool. Ses autres antécédents médicaux se limitent à 2 épisodes de pneumothorax spontané. Son traitement actuel comprend de la Sertraline (*Serlain*®), du Lévomépromazine (*Nozinan*®) et du Lormétazépam (*Loramet*®).

À l'examen clinique, la tension artérielle est à 150/90 mmHg, sa fréquence cardiaque à 85 batt/min, sa température à 36°C et sa saturation à 95 %. La patiente est tachypnéique à 18/min, le reste de l'examen cardiopulmonaire restant normal. L'abdomen reste sans particularité. L'examen neurologique est difficilement réalisable la patiente étant très peu collaborante. Elle décrit un léger flou visuel. L'oculomotricité est normale. Les pupilles sont isocores et isoréactives mais en légère mydriase. On note également un état confusionnel associé à une désorientation spatio-

temporelle. On ne relève aucun déficit neurologique sensitif ou moteur au niveau des 4 membres.

Au niveau biologique, la glycémie est à 1,32 g/l. L'ionogramme, les enzymes hépatiques et la fonction rénale sont normaux. On ne relève pas de syndrome inflammatoire et l'acide lactique sanguin est normal. La tigelette urinaire ne montre ni signe infectieux ni cétonurie ni glycosurie. La gazométrie met en évidence une acidose métabolique à trou anionique augmenté à 27,5 mmol (Tableau 1). La toxicologie sanguine revient négative pour les salicylés, l'éthanol, l'éthylène glycol et le paraldéhyde. Par contre le méthanol est positif à 1,66 g/l.

TABLEAU 1. Données biologiques de la patiente

Données biologiques		
Paramètres	Valeurs	Normes
pH	7.24	7.38 – 7.42
pO2	93 mmHg	80 – 100
pCO2	26 mmHg	35 – 45
HCO ₃	13.5 mmol/l	25 – 28
Base Excess	-14.6 mmol/l	-2 – +2
Lactate	1.7 mmol/l	0.55 – 2.2
Saturation	96 %	-
Urée	34 mg/dl	10 – 40
Créatinine	0.67 mg/dl	0.57 – 1.11
Glycémie	132 mg/dl	70 – 110
Na	140 mmol/l	135 – 145
Cl	103 mmol/l	95 – 110
K	4 mmol/l	3.8 – 5.2
Méthanol	166 mg/dl	-
Trou anionique = (140+4)-(103+13.5) = 27.5 mmol		

Le scanner cérébral ne démontre pas de signe d'hémorragie ni d'ischémie. Les structures médianes sont en place et il n'y a pas de signe d'hydrocéphalie.

L'électroencéphalogramme met en évidence des lambeaux d'activité bêta probablement d'origine médicamenteuse. On ne relève aucune activité épileptiforme.

Le diagnostic d'intoxication au méthanol est donc retenu. La patiente a été placée sous perfusion d'éthanol 10% à 100 ml/h et hospitalisée aux soins intensifs. Elle a été dialysée pendant 6h, dès son admission aux soins intensifs, en parallèle de la perfusion d'éthanol pour favoriser l'élimination complète du méthanol et de ses métabolites. À noter que la dose d'éthanol administrée a été doublée pendant la dialyse.

La patiente est restée hospitalisée pendant 4 jours dont 24h aux soins intensifs. Elle n'a pas gardé de séquelle. Elle admettra par la suite avoir consommé un alcool artisanal 20H avant son admission aux urgences.

DISCUSSION

GÉNÉRALITÉS

Le méthanol (CH₃OH) est un liquide mobile, incolore, volatil, d'odeur plutôt agréable quand il est pur. Il entre dans la composition de nombreux produits domestiques comme les alcools à brûler, les dégraissants, les antigels ainsi que les alcools frelatés. On le retrouve également comme solvant dans l'industrie des peintures, vernis, encres, colorants, adhésifs et films.

L'intoxication au méthanol est devenue rare dans les pays industrialisés mais demeure une réalité pour trois raisons principales : l'augmentation du nombre de cas d'intoxication volontaire depuis quelques années (1,2), sa fréquence dans certains pays en voie de développement où le méthanol est responsable de véritables intoxications collectives, et sa gravité potentielle (3,4).

ABSORPTION, MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

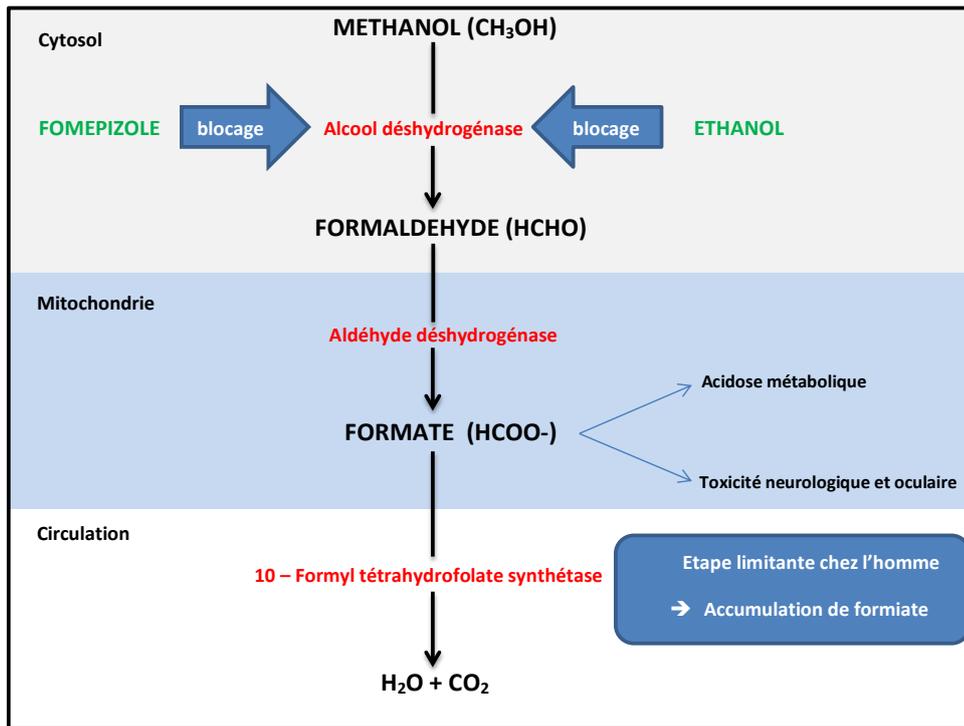
Bien absorbé par les voies respiratoire, orale et percutanée, le méthanol se distribue rapidement dans l'organisme. En cas d'absorption digestive, le pic plasmatique est atteint après 30 à 60 minutes. Sa demi-vie plasmatique avoisine les 24 heures.

Sa métabolisation intervient essentiellement dans le foie et secondairement dans les cônes et les bâtonnets de la rétine (Figure 1). La première étape qui conduit à l'aldéhyde formique est principalement régie par l'alcool déshydrogénase, une enzyme non spécifique qui a une plus grande affinité pour l'éthanol que le méthanol. La seconde étape, catalysée par la formaldéhyde déshydrogénase, mène à l'acide formique. Le rôle de ce dernier est démontré dans l'acidose métabolique dont le développement coïncide avec son accumulation. En inhibant les cytochromes oxydases mitochondriales, il favorise le métabolisme cellulaire anaérobie producteur d'acide lactique et de pyruvate aggravant ainsi l'acidose. La baisse de la synthèse d'ATP qui en découle diminue considérablement l'activité de la NaK ATPase transmembranaire bloquant ainsi la propagation du potentiel d'action et donc la conduction électrique. Il en résulte une stase axoplasmique et un œdème intra-axonal à l'origine de la toxicité neurologique (noyaux de la base) et oculaire du méthanol (5). Plusieurs études ont démontré une toxicité sélective de l'acide formique au niveau des photorécepteurs et des cellules de Muller de la rétine ainsi que dans régions laminaires et rétro-laminaires du nerf optique (6,7).

Outre les toxicités neurologique et ophtalmique déjà évoquées, des toxicités systémiques sont également attribuées à l'acide formique : lésions hépatiques, rénales, pancréatiques, musculaires, myocardiques... (9).

La dernière étape mène à la dégradation de l'acide formique en dioxyde de carbone et en eau. Cette étape est très lente et l'acide formique a tendance à s'accumuler dans l'organisme.

FIGURE 1. Métabolisme et toxicité du méthanol



L'élimination du méthanol et de ses métabolites se fait dans l'air expiré (méthanol et CO₂) et dans les urines (méthanol et acide formique).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Par rapport à l'intoxication éthylique, les symptômes d'intoxication aiguë méthylique sont plus tardifs, plus graves et durent plus longtemps.

En cas d'intoxication au méthanol, la présentation clinique évolue en plusieurs phases. On observe initialement des troubles neurologiques peu spécifiques (céphalées, somnolence, état d'ivresse...) également présents en cas d'intoxication éthylique. On retrouve également des symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et une polyurie associée à une sensation de soif en cas d'hyper-osmolarité (10). Cette phase initiale correspond à la résorption rapide de l'alcool qui se distribue dans l'eau totale de l'organisme.

La seconde phase intervient 12 à 24 heures après les premiers signes. Elle correspond à l'oxydation hépatique du méthanol en formaldéhyde et en acide formique. Le tableau clinique associe une acidose métabolique décompensée (hyperventilation, Kussmaul), des phénomènes nerveux pouvant conduire au coma, des convulsions, un œdème cérébral et des lésions oculaires : œdème papillaire et névrite optique, baisse de l'acuité visuelle, voire cécité définitive (7, 8, 9). Le décès peut survenir par défaillance cardio-respiratoire. En cas de survie, les séquelles oculaires sont souvent importantes.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic devra être évoqué devant tout patient se présentant en état d'ivresse.

Après un examen clinique et surtout neurologique complet, la prise en charge devra débuter par un examen sanguin standard (numération de la formule sanguine, ionogramme, fonction rénale, enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires), une glycémie, une tigelette urinaire, une éthanolémie, et une gazométrie artérielle.

Une augmentation du trou osmolaire (causée par l'accumulation du méthanol dans le sang) et du trou anionique (causée par l'accumulation du formate et parfois du lactate) associées à une acidose métabolique permet de suspecter la présence du méthanol (10, 11). Les différentes étiologies d'acidose métabolique à trou anionique augmenté devront être recherchées (Tableau 2). Pour rappel, le trou osmolaire correspond à la différence entre l'osmolarité mesurée et l'osmolarité calculée. Cette dernière peut être obtenue selon la formule suivante : $([1,86 \times \text{Na}] + \text{glycémie} + \text{urée}) / 0,93$. Sa valeur normale se situe autour de 10 mosmol/KgH₂O. Un trou osmolaire augmenté est le témoin de la présence de substances osmotiquement actives, comme le méthanol, non prises en compte dans le calcul. Le trou anionique permet de distinguer les acidoses par accumulation d'acides de celles par perte de bases. Il est obtenu selon la formule suivante : $[\text{Na} + \text{K}] - [\text{Cl} + \text{HCO}_3^-]$. Sa valeur normale se situe entre 8 et 16 mmol/l. Dans notre cas, il existe un trou anionique élevé témoignant d'un excès d'acides qui peut relever d'une production endogène, d'un apport exogène ou d'un défaut d'élimination. Une origine endogène est écartée

TABLEAU 2. Principales causes d'acidoses métaboliques à trou anionique augmenté

Acidoses métaboliques à trou anionique augmenté	
· Acidose lactique	- Hypoxie tissulaire - Sepsis - Insuffisance hépatique sévère - ...
· Acidocétose	- Diabète - Jeûne
· Intoxications	- Méthanol - Salicylés - Ethylène glycol - ...
· Insuffisance rénale	

devant l'absence d'acidocétose diabétique (cétonurie négative sur la tigelette urinaire, glycémie normale) ou d'acidose lactique (lactate normal) ainsi qu'un défaut d'élimination par néphropathie (fonction rénale normale).

Le bilan devra être complété par une toxicologie sanguine reprenant un dosage des benzodiazépines, des barbituriques, des antidépresseurs tricycliques, du méthanol, de l'éthylène glycol, du paraldéhyde et des salicylés. Le diagnostic final sera ainsi posé.

En aigu, le scanner cérébral et la RMN n'ont que très peu d'utilité. Les lésions des noyaux gris de la base, notamment du putamen, apparaissent tardivement (>24h). Il s'agit essentiellement de lésions hémorragiques. Le rôle possible de l'anticoagulation par l'héparine lors de l'hémodialyse a été discuté. En dehors des complications hémorragiques, la nécrose putaminale semble bien être la lésion la plus fréquemment observée. Ces lésions sont évolutives dans le temps, avec au départ une composante œdémateuse qui laisse ensuite la place à une lésion de nécrose de liquéfaction de type pseudokystique (12).

Enfin, un bilan ophtalmique complet (acuité visuelle, étude du champ visuel, fond d'œil, potentiels évoqués visuels et électrorétinogramme) devra être réalisé. La perte visuelle peut être partielle ou complète, et peut se développer quelques heures à plusieurs jours après l'ingestion de méthanol.

Un suivi à moyen terme est également préconisé. Le degré de déficience du réflexe pupillaire peut refléter la gravité de la toxicité systémique. La prévalence des séquelles visuelles à long terme est de 40%.

THÉRAPEUTIQUE

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible pour limiter les conséquences vitales et les atteintes fonctionnelles.

Le lavage gastrique n'a d'intérêt que s'il est institué dans les 2 heures après l'ingestion. Le charbon de bois activé est inefficace car il ne fixe pas le méthanol. L'apport hydrique

doit être important pour compenser la polyurie osmotique et maintenir une élimination rénale efficace du méthanol.

La perfusion de bicarbonates est nécessaire en cas d'acidose métabolique sévère (pH < 7.2) et doit être administrée le plus précocement possible. Un suivi gazométrique toutes les 8h devra être effectué.

Un traitement plus spécifique, empêchant la formation des métabolites toxiques du méthanol, doit être administré. Il est indiqué dès que la méthanolémie est supérieure à 0.2 g/l.

L'éthanol est un substrat de l'alcool déshydrogénase pour laquelle il a une plus grande affinité que le méthanol. Il entre en compétition avec ce dernier et empêche la formation d'aldéhyde formique et d'acide formique. Il est administré selon une dose de charge de 0,6 à 0,8 mg/kg suivi d'une dose d'entretien de 110 à 130 mg/kg/h avec pour objectif une éthanolémie de 1 à 1,5 g/l (13,14). Les doses d'entretien doivent être majorées à 250 à 350 mg/kg/h en cas d'hémodialyse. Son utilisation reste contraignante: monitoring fréquent des concentrations sériques nécessaire, hospitalisation en unités de soins intensifs, effets secondaires nombreux (ébiété, trouble de la conscience et hypoglycémie). Cependant sa disponibilité facile et son coût réduit en font l'antidote le plus utilisé en Europe en cas d'intoxication au méthanol.

Le 4-méthylpyrazole ou fomépizole est un inhibiteur compétitif puissant de l'alcool déshydrogénase dépourvu des effets secondaires de l'éthanol. Il possède un pouvoir de fixation sur l'enzyme 8000 fois plus élevée que l'éthanol. Son blocage de l'alcool déshydrogénase est également plus efficace que l'éthanol, ce qui allonge considérablement le temps de demi-vie d'élimination du méthanol. Il est administré avec une dose de charge de 15 mg/kg suivie de 4 doses d'entretien de 10 mg/kg toutes les 12h. Les doses suivantes sont de 15 mg/kg toutes les 12h (13,14). Chez le patient hémodialysé les doses de fomépizole doivent également être augmentées : dose initiale de 20 mg/kg suivi d'une perfusion de 1 à 1,5 mg/kg/h pendant la durée de la dialyse. En Europe, le coût (non remboursé par l'INAMI en Belgique), l'allongement de la durée d'hospitalisation en cas d'utilisation seule et la disponibilité du fomépizole ont souvent été évoqués comme arguments pour renoncer à son utilisation. Cependant, l'introduction des formes génériques pourrait considérablement réduire son coût. Sa facilité d'utilisation (pas de monitoring des concentrations sériques, très peu d'effets secondaires, pas de nécessité d'hospitalisation aux soins intensifs) en fait l'antidote de choix.

Autant pour l'éthanol que le fomépizole, leur administration doit être maintenue jusqu'à ce que le méthanol sanguin soit inférieur 0,2 g/l.

La décision d'utiliser un inhibiteur seul ou en combinaison avec la dialyse reste un sujet de controverses. En théorie, l'utilisation seule d'un des deux antidotes peut suffire pour prévenir la formation des métabolites toxiques sans avoir recours à la dialyse. Le méthanol est dans ce cas uniquement éliminé par les poumons et les reins selon une cinétique extrêmement lente (dégradation en eau et gaz

carbonique par le 10-formyl tétrahydrofolate synthétase) avec pour conséquence un allongement considérable du temps de ½ vie d'élimination du méthanol (>50h), de la durée d'hospitalisation et du coût.

L'hémodialyse intermittente permet la correction rapide de l'acidose métabolique et l'élimination du toxique ainsi que ses métabolites. Le temps de ½ vie du méthanol est réduit à 2h. Son efficacité est supérieure à celle de l'hémofiltration veino-veineuse ou toute technique de dialyse continue (15). En 2002, l'*American Academy of Clinical Toxicology (AACT)* a publié des critères d'utilisation de la dialyse dans le traitement de l'intoxication au méthanol. La dialyse était indiquée en présence d'une des situations suivantes : acidose métabolique avec un pH <7,25, dégradation des signes vitaux malgré les soins intensifs, insuffisance rénale, symptômes visuels, perturbations électrolytiques ne répondant pas aux soins et méthanolémie > 0,5g/l. En 2015, l'*Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup (EXTRIP Workgroup)* a revu ces critères. Les seules différences étaient un abaissement du seuil du pH en dessous de 7,15 et une utilisation de la dialyse en fonction de la méthanolémie et de l'antidote présent : dialyse si la méthanolémie >0.5 g/l en l'absence d'antidote, >0.6 g/l en cas de traitement par l'éthanol, >0.7 g/l en cas de traitement par le fomépizole.

Dans notre cas clinique, le fomépizole n'étant pas disponible dans l'institution, nous avons opté pour une thérapie par éthanol en association avec l'hémodialyse.

CONCLUSION

Les intoxications au méthanol sont rares mais potentiellement graves. En cas de diagnostic tardif, les séquelles sont oculaires principalement, les formes sévères s'accompagnant d'une toxicité neurologique conduisant au coma par acidose métabolique. Les premiers signes sont peu spécifiques et souvent mineurs. Leur latence d'apparition est liée à la formation du métabolite toxique qu'est l'acide formique. Le diagnostic est définitivement posé avec le dosage du méthanol sanguin. En dehors du traitement symptomatique, le traitement spécifique repose sur l'utilisation d'un antidote, de préférence le fomépizole, bien que l'éthanol soit également efficace. Ce dernier est utilisé en cas d'indisponibilité du fomépizole. Le recours à l'hémodialyse est indiqué selon des situations bien définies par des comités d'experts (AACT et EXTRIP Workgroup) (tableau3).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant tout patient présentant des signes aspécifiques d'ébriété, la réalisation d'une gazométrie artérielle est facile et permettra d'orienter le diagnostic. En présence d'une acidose métabolique à trou anionique majoré, le dosage du méthanol et de l'éthylène glycol sera rapidement réalisé surtout en présence d'un patient éthylique chronique.

TABEAU 3. Indications de la dialyse en cas d'intoxication au méthanol

Indications de la dialyse en cas d'intoxication au méthanol	
<i>American Academy of Clinical Toxicology</i>	<i>Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup</i>
<ul style="list-style-type: none"> - pH < 7.25 - ou signes et/ou symptômes visuels - ou dégradation des signes vitaux malgré un support intensif - ou insuffisance rénale - ou troubles électrolytiques ne répondant pas au support intensif - ou concentration sérique du méthanol > 0.2 g/l 	<ul style="list-style-type: none"> - pH < 7.15 - symptômes visuels sévères - ou dégradation des signes vitaux malgré un support intensif - ou insuffisance rénale - ou coma - ou concentration sérique du méthanol : <ul style="list-style-type: none"> • > 0.5 g/l en l'absence d'antidote • > 0.6 g/l si traitement par éthanol • > 0.7 g/l si traitement par fomépizole

RÉFÉRENCES

1. Barbera. N, Indorato. F, Spitaleri. A, Bosco. A, Carpinteri. M, Busardo.F.P et al. A singular case of survival after acute methanol poisoning: toxicological and neuroimaging findings. *Am J Forensic Med Pathol.* 2014; 35 (4): 253-5.
2. Nurieva O, Kotikova K. Severe Methanol Poisoning with supralethal serum Formate Concentration: A Case Report O.Nurieva, K.Kotikova. *Med Princ Pract.* 2015;24:581–583.
3. Zakharov.S, Pelclova.D, Urban.P, Navratil.T, Ridzon.P, Fenclova.Z et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol.* 2014; 52 (10):1013-24.
4. Rostrup.M, Edwards.JK, Abukalish.M, Ezzabi.M, Some.D, Ritter.H et al. The Methanol Poisoning Outbreaks in Libya 2013 and Kenya 2014. *PLOS ONE.* 11(3): e0152676 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157256>
5. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning," *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40 (4):. 415–446.
6. Galvez-Ruiz A, Elkhamary SM, Asghar N, Bosley TM. Visual and neurologic sequelae of methanol poisoning in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2015; Vol. 36.
7. Nurieva.O, Diblik.P, Kuthan.P, Sklenka.P, Meliska.M, Bydzovsky.J et al. Progressive Chronic Retinal Axonal Loss Following Acute Methanol-induced Optic Neuropathy: Four-Year Prospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol.* 2018;191:100–115.
8. Moschos.M, Gouliopoulos.N, Rouvas.A and Ladas.I Vision loss after accidental methanol intoxication: a case report. *Research Notes* 2013; 6:479
9. Hantson.P. Alcools et polyols toxiques: mécanismes toxiques et implications thérapeutiques. *Toxicologie Analytique et Clinique.* 2016 ;
10. Kraut.J, Mullins.M. Toxic Alcohols. *N Engl J Med.* 2018;378:270-80. DOI: 10.1056/NEJMra1615295.
11. Théfenne.H, Turc.J, Carmoi.T, Gardet.V, Renard.C. Intoxication aiguë au méthanol : réflexion à partir d'un cas. *Ann Biol Clin.* 2005; 63(5): 556-60.
12. Hantson.P, Duprez.T. Imagerie cérébrale et intoxications Neuroimaging after poisoning. *Réanimation* (2009) 18, 598-605.
13. Beatty.L, Green.R, Magee.K, Zed.P. A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions. *Emerg Med Int.* 2013; ID 638057 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/638057>
14. Kraut.J. Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):161-167.
15. Zakharov.Z, Pelclova.D, Navratil.T, Belacek.J, Kurcova.I, Komzak.O and al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney International.* 2014 ; 86, 199–207.

AFFILIATIONS

- ¹ Centre de Santé des Fagnes, Service de gériatrie, B-6460 Chimay
- ² CHR Mons Hainaut, Service des urgences, Avenue Baudouin de Constantinople 5, B-7000 Mons
- ³ CHR Mons Hainaut, Direction médicale, avenue Baudouin de Constantinople 5, B-7000 Mons

CORRESPONDANCE

Dr. MOUHAMADOU HABIB DIAGNE

Service des urgences
CHR Mons Hainaut
avenue Baudouin de Constantinople 5
B-7000 Mons
habib.diagne@gmail.com