

Les kystes ovariens dans l'espèce bovine

2. Rappels physiologiques et étio-pathogénie.

HANZEN CH.^a, BASCON F.^a, THERON L.^a, LOPEZ-GATIUS F.^b

^a Université de Liège, Faculté de Médecine vétérinaire, Service d'Obstétrique et de Pathologie de la Reproduction et de la Glande mammaire des Ruminants, Equidés et Porcs, Boulevard de Colonster, 20, Bât. B42, 4000 Liège, Belgique

^b University of Lleida, Department of Animal Production, Avda. Rovira Roure 191, 25198 Lleida, Spain

Correspondance : Prof Chr. Hanzen, Email : christian.hanzen@ulg.ac.be

RESUME : Les nombreuses recherches échographiques relatives notamment à la dynamique de la croissance folliculaire et au kyste ovarien ont permis de mieux en préciser la pathogénie. Cette altération du processus normal de la croissance folliculaire peut concerner les follicules en phase de recrutement, de croissance mais surtout en phase pré-ovulatoire durant particulièrement les phases pubertaire et du post-partum.

La pathogénie du kyste ovarien relève (i) d'une atteinte hormonale du complexe hypothalamo-hypophysaire : l'effet feedback positif exercé par l'oestradiol sur l'hormone lutéotrope (LH) en phase préovulatoire se trouve altéré par un manque d'imprégnation préalable de l'hypothalamus par la progestérone ; (ii) d'un dysfonctionnement de la paroi folliculaire. Cependant, les données relatives à ce mécanisme potentiel sont encore peu nombreuses ; (iii) de facteurs propres à l'animal : au nombre de ceux-ci il faut prioritairement citer l'âge, la production laitière, la balance énergétique, la génétique, le post-partum et les pathologies puerpérales ou les boiteries ; (iv) de facteurs propres à l'environnement de l'animal comme la nutrition, la saison, les conditions stressantes...). Ces divers facteurs seraient susceptibles d'agir au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire ou de l'ovaire.

La croissance folliculaire est un phénomène complexe qui doit normalement aboutir à l'ovulation c'est-à-dire à l'expulsion d'un ovocyte fécondable. Une absence d'ovulation peut apparaître lors des phases préalables à l'ovulation ou se traduire par l'apparition d'un kyste ovarien. Il nous a semblé intéressant de rappeler d'une part le processus de la cinétique folliculaire et de sa régulation hormonale et, d'autre part, les circonstances physiopathologiques possibles d'une absence d'ovulation. Nous nous inspirerons pour ce faire à quelques synthèses publiées sur ce sujet (Drion *et al.*, 2000 ; Hanzen *et al.*, 2000 ; Wiltbank *et al.*, 2002 ; Hunter 2003 ; Mihm et Bleach 2003).

1. CINÉTIQUE FOLLICULAIRE, RÉGULATION HORMONALE ET SITUATIONS ANOVULATOIRES

1.1. Notions de vagues, recrutement, sélection et dominance

Le développement folliculaire apparaît non pas de manière aléatoire mais sous la forme de croissances et de régressions synchrones de plusieurs follicules appelées vagues. Chaque vague consiste en l'émergence, tous les 7 à 9 jours environ, de plusieurs follicules, de diamètre égal ou supérieur à 4 mm, parmi lesquels, au bout de quelques jours, apparaîtra un follicule dit dominant (Fortune *et al.*, 1988 ; Sirois

et Fortune, 1988). Chez la vache, le cycle comporte le plus souvent 2, voire 3, vagues apparaissant respectivement aux jours 2 et 11 et aux jours 2, 9 et 16 du cycle, le follicule préovulatoire étant issu de la dernière vague (Savio *et al.*, 1988 ; Sirois et Fortune, 1988 ; Ginther *et al.*, 1989a ; Driancourt *et al.*, 1991 ; Lucy *et al.*, 1992 ; Fortune 1993) (figure 1).

Au cours d'une vague de croissance, on peut distinguer les étapes de recrutement, de sélection et de dominance. Le terme « recrutement » s'applique à tout follicule qui a dépassé le stade auquel habituellement la plupart des follicules deviennent atrétiques (Fortune, 1994). Il concerne donc chez les ruminants 2 à 5 follicules de taille

Figure 1 : Représentation schématique des vagues de croissance folliculaire au cours du cycle sexuel chez la vache

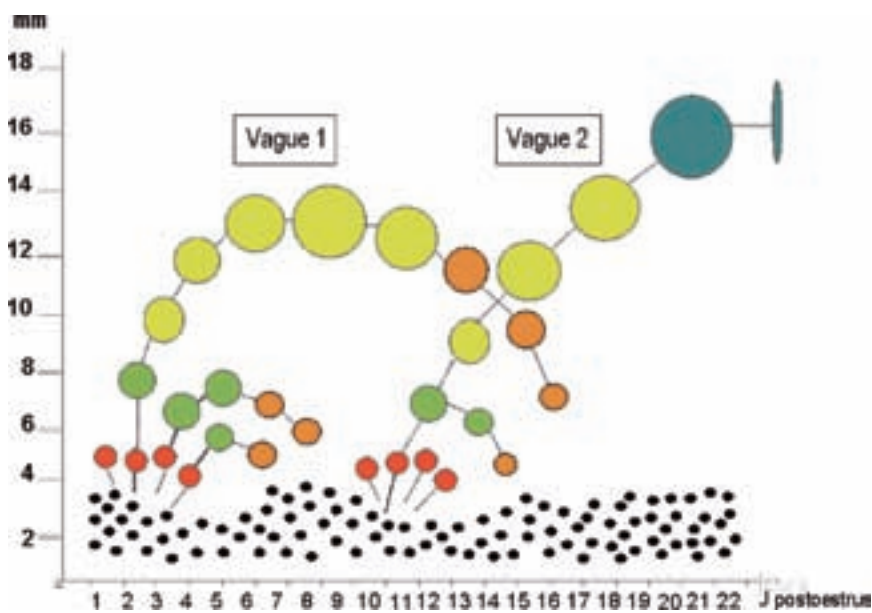
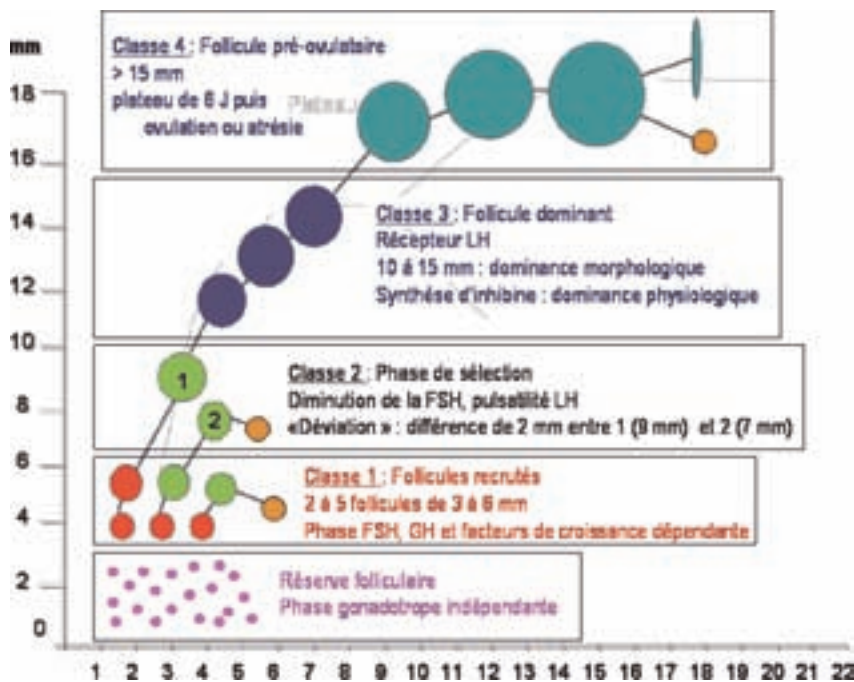


Figure 2 : Classification en fonction de leurs caractéristiques des follicules au sein d'une vague de croissance folliculaire chez la vache



comprise entre 3 et 6 mm (Driancourt *et al.*, 1991). La sélection fait référence au processus par lequel parmi les nombreux follicules recrutés, seuls arriveront au stade préovulatoire des follicules en nombre caractéristique de l'espèce ou de la race. Au cours de la phase de sélection, le follicule dominant croît de manière linéaire pendant plusieurs jours jusqu'à atteindre la taille de 9 mm environ (Sirois et

Fortune, 1988 ; Ginther *et al.*, 1989a ; Guilbault *et al.*, 1991).

La dominance est toute à la fois morphologique et fonctionnelle. Elle est qualifiée de morphologique (DM) parce qu'elle est exercée par le plus gros follicule présent sur l'un ou l'autre ovaire. Le follicule dominant a été défini comme une structure folliculaire dont le diamètre est égal ou supérieur à 11 mm, donc est supé-

rieur au diamètre des autres follicules au sein d'une même vague de croissance (Ginther *et al.*, 1989a). Il peut se définir également comme une structure folliculaire dont le diamètre est supérieur, de 2 mm, à celui des autres follicules (Sirois et Fortune, 1990). Cette notion se complète de celle de déviation c'est-à-dire du moment d'apparition d'une différence dans la croissance du plus gros et du second plus gros follicule d'une vague. Cette déviation apparaît vers le 3^e jour du cycle lorsque ces deux follicules ont respectivement un diamètre d'environ 8 et 7 mm (Ginther *et al.*, 1996a).

La dominance est également dite fonctionnelle (DF) parce que le follicule dominant est le seul qui soit capable de provoquer la régression de follicules en croissance ou d'inhiber la croissance d'autres follicules (Sirois et Fortune, 1990) et d'ovuler dans un environnement hormonal approprié (Gong *et al.*, 1993). C'est au cours de la phase de plateau de la phase de croissance (6 jours) (Ginther *et al.*, 1989a) que le follicule perd progressivement sa dominance fonctionnelle. Il s'atrophie ou au contraire poursuit sa croissance et ovule selon que le corps jaune présent est ou non fonctionnel. Ainsi, si une prostaglandine F2-alpha (PGF2 α) est injectée après la fin de la période de dominance fonctionnelle, le follicule morphologiquement dominant s'atrophie et une nouvelle phase de recrutement s'initie (Kastelic *et al.*, 1990 ; Savio *et al.*, 1990 ; Driancourt *et al.*, 1991). Le plus gros follicule présent sur les ovaires n'est donc pas nécessairement d'un point de vue fonctionnel le follicule dominant. Cliniquement, la présence sur les ovaires de plus de 10 follicules de diamètre compris entre 3 et 8 mm permet d'exclure celle d'un follicule fonctionnellement dominant (Bungartz et Niemann, 1994).

L'intégration des notions de recrutement, sélection et dominance à celle de vagues de croissance folliculaire permet donc de répartir les follicules d'une même vague de croissance folliculaire en 4 classes (Lucy *et al.*, 1991) (figure 2). La première concerne les follicules recrutés : leur taille comprise entre 3 et 5 mm est inférieure à la taille minimale requise pour observer une ovulation (Matton *et al.*, 1981). Les follicules de la classe 2 peuvent potentiellement devenir le follicule ovulatoire. Leurs cellules de la granuleuse ne possèdent cependant pas encore

de récepteurs à l'hormone lutéotrope (LH) (Ireland et Roche, 1982), ceux-ci apparaissent 8 heures environ avant le moment de la déviation (Beg *et al.*, 2001). Leur taille est comprise entre 6 et 10 mm (9 mm). Vers le 4^e jour de la vague, apparaît le follicule dominant (classe 3). Sa taille est comprise entre 10 et 15 mm. Sa granuleuse possède des récepteurs à l'hormone LH (Ireland et Roche, 1982) : il est virtuellement capable d'ovuler. Sa présence s'accompagne au cours des jours suivants d'une diminution du nombre des follicules de la classe 2. Progressivement se développe le follicule préovulatoire de la classe 4 de taille supérieure à 15 mm qui persistera sur l'ovaire pendant 5 à 7 jours avant d'ovuler ou de s'atrésier.

1.2. Régulation hormonale de la croissance folliculaire

Les premiers stades dits préantraux du développement folliculaire sont contrôlés indirectement via l'*Insulin Growth Factor 1* (IGF-1) ou l'insuline, par l'hormone de croissance (Cushman *et al.*, 2001). Quel que soit le statut physiologique de l'animal (cycle, post-partum, gestation, puberté), chaque vague de croissance folliculaire est précédée 2 à 4 jours plus tôt d'une augmentation de la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) responsable du recrutement (Adams *et al.*, 1992a ; Evans *et al.*, 1994b ; Sunderland *et al.*, 1994 ; Ginther *et al.*, 1996b ; Crowe *et al.*, 1998). Elle stimule l'activité de l'aromatase des cellules de la granuleuse, favorisant ainsi l'aromatation des androgènes en œstrogènes. Cet effet s'exerce davantage sur les follicules de diamètre supérieur à 2 (Purwantara *et al.*, 1993), voire 3 ou 4 mm, que sur les plus petits follicules présents au sein de la même cohorte de recrutement (Lussier *et al.*, 1994). Durant cette phase de sécrétion de la FSH, l'IGF-1 serait de nature à en augmenter l'effet sur la croissance folliculaire.

La sélection du follicule dominant apparaît 36 à 48 heures après le début du recrutement (Bao *et al.*, 1997a). Elle est chronologiquement liée à l'apparition de récepteurs à l'hormone LH, condition préliminaire à la synthèse d'androgènes : le premier follicule qui acquiert des récepteurs à l'hormone LH devient le follicule dominant (Bao *et al.*, 1997a ; 1997b). En effet, après le moment de la « déviation » (\pm 9 mm

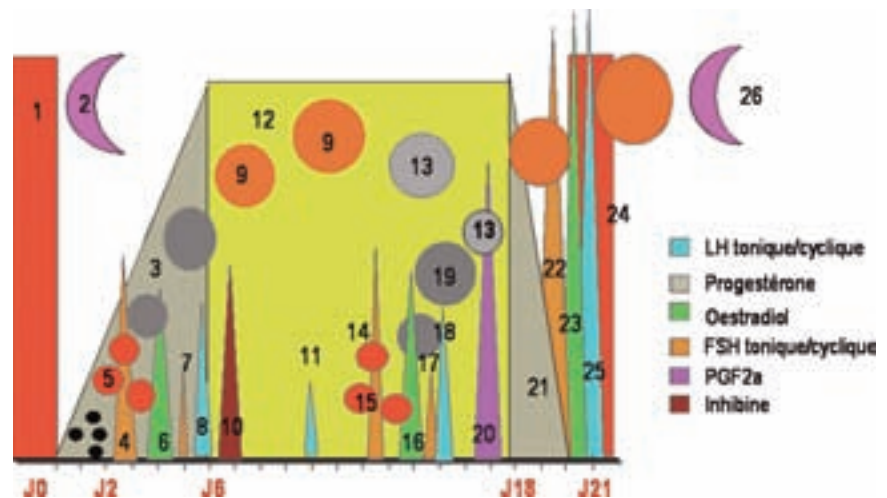
de diamètre) la croissance du follicule est essentiellement liée à la libération pulsatile de la LH (Gong *et al.*, 1995 ; 1996), son atrésie apparaissant quand la pulsativité de la LH est inférieure à 1 pulse toutes les deux heures. Le mécanisme de cette régulation est encore inconnu (Mihm et Bleach, 2003).

L'inhibine est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de la granuleuse sous l'effet de la FSH (Findlay *et al.*, 1991). Elle constitue l'hormone clé de la dominance physiologique (Kastelic *et al.*, 1990 ; Turzillo et Fortune 1993 ; Mihm *et al.*, 2001). Son action inhibitrice sur la croissance d'autres follicules est tout à la fois locale et générale. Une concentration minimale en FSH est indispensable à la survie du follicule dominant (Adams *et al.*, 1992b ; Ginther *et al.*, 2000). La croissance de ce follicule dominant en présence d'une concentration basale de FSH est rendue possible grâce à l'intervention de l'IGF-1 qu'il synthétise en grande concentration. L'IGF-1 induit une synthèse accrue d'œstradiol par le follicule dominant plus riche en

aromatases (régulation intracrine). L'œstradiol stimulerait en retour la production d'IGF-1. À l'inverse, les follicules non dominants ne disposant pas de ce mécanisme sont voués à l'atrésie (Findlay, 1993). La perte de la dominance ou l'ablation par ponction, du follicule dominant, s'accompagne d'une diminution des concentrations en œstradiol et inhibine et donc d'une nouvelle augmentation de FSH (Bleach *et al.*, 2001) puis de l'apparition d'une seconde vague de croissance folliculaire (Sunderland *et al.*, 1994 ; Manikkam et Rajamahendram, 1997).

La phase finale de la période de dominance voire la phase finale de la maturation folliculaire préalable à l'ovulation se traduit par une augmentation très nette des œstrogènes sous l'intervention des hormones gonadotropes LH et FSH, la LH induisant la formation d'androgènes par la thèque interne et la FSH assurant l'aromatation de ceux-ci en œstrogènes par la granuleuse (Richards *et al.*, 1987). En ce qui concerne le follicule dominant de la première vague, cet effet ne

Figure 3 : régulation hormonale au cours du cycle chez la vache



L'ovulation (2) fait suite à l'oestrus (1). Il en résulte le développement d'un corps jaune hémorragique et l'augmentation de la progestérone au cours des 6 premiers jours du cycle c'est-à-dire du métoestrus (3). Chaque vague de croissance folliculaire (J2 et 11 environ du cycle) est précédée d'un pic de FSH (4, 14). Il en résulte le recrutement de follicules (5) et la synthèse accrue d'œstradiol (6) responsable d'une réduction de la synthèse de FSH (7). La poursuite de la croissance folliculaire résulte de la pulsativité de la LH (8). Le follicule devient progressivement dominant (9) et synthétise de plus en plus d'inhibine (10). L'augmentation de la concentration en progestérone (12) enregistrée pendant la phase dioestrale du cycle réduit la pulsativité de la LH (11). Le follicule dominant n'étant plus stimulé, s'atrésie (13). Un nouveau pic de FSH apparaît et induit l'apparition d'un nouveau recrutement de follicules (15). Il en résulte comme lors de la première vague de croissance folliculaire une nouvelle augmentation d'œstradiol (16), puis une diminution de FSH (17), une reprise de la pulsativité de la LH (18). L'imprégnation progestéronique jusqu'ici observée a permis la synthèse de phospholipides par l'endomètre. L'œstradiol sécrétés par le follicule sélectionné dans la deuxième vague, va stimuler la synthèse des enzymes phospholipase et prostaglandine synthétase responsables de la synthèse de la PGF2a (20). Celle-ci induit la diminution de la concentration en progestérone (21) et l'apparition de la phase prooestrus. Le follicule dominant, libéré de l'imprégnation progestéronique peut ainsi poursuivre sa croissance sous l'effet de la libération cyclique de la FSH (22). Il en résulte une synthèse maximale d'œstradiol (23), l'apparition d'un oestrus (24), une libération cyclique de LH (25) et l'ovulation (26).

se prolonge pas au-delà du 8^e, voire du 10^e jour du cycle compte tenu de la présence d'une concentration élevée en progestérone (Sunderland *et al.*, 1994). À l'inverse, la lutéolyse induit une augmentation drastique de la synthèse d'androgènes et de leur aromatisation en œstradiol dans le follicule dominant (Fortune *et al.*, 1988). Cette augmentation résulte d'une sensibilité accrue de la thèque à l'action de l'hormone LH dont par ailleurs la concentration basale et la pulsativité coïncident avec la diminution de la progestérone (Walters et Schallenberger, 1984). Si cette augmentation d'œstradiol est suffisante en quantité et en durée, elle va induire l'apparition d'un œstrus et un pic de LH responsable 24 à 32 heures plus tard de l'ovulation du follicule dominant (figure 3).

1.3. Les situations anovulatoires

Le kyste ovarien ne constitue qu'une manifestation parmi d'autres d'une

absence d'ovulation. Celle-ci peut également ne pas apparaître lors d'altération du développement folliculaire lors de ses phases de recrutement et de croissance. L'altération de la phase de recrutement concerne la période prépubertaire et du post-partum. Celle de la phase de croissance concerne la puberté, la gestation et le post-partum. Enfin, une altération de la phase pré-ovulatoire peut s'observer lors de la puberté, du post-partum et de la période de reproduction c'est-à-dire lors du retour de l'animal à une activité cyclique (figure 4). Cette dernière circonstance fera l'objet d'un développement plus spécifique dans le cadre de la pathogénie du kyste ovarien.

1.3.1. Au cours de la période de recrutement

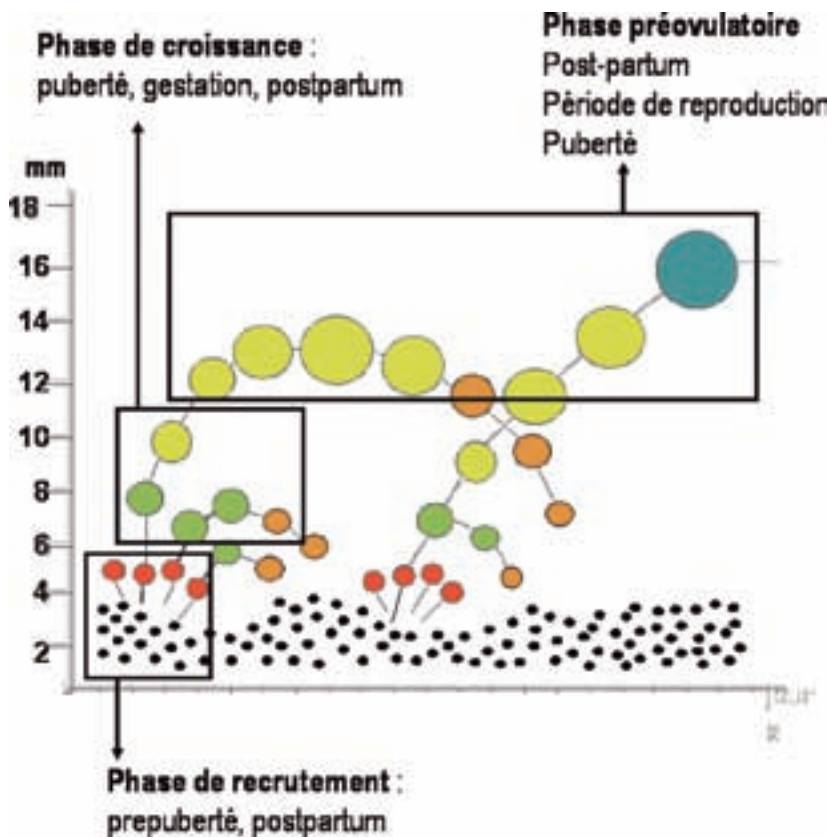
Une première situation clinique est celle où l'on observe une croissance folliculaire jusqu'au moment de

l'émergence d'un seul follicule. Elle concerne essentiellement les follicules de la classe 1, c'est-à-dire les follicules de diamètre inférieur à 5 mm. Les ovaires concernés sont le plus souvent qualifiés de « statiques ». Cette situation est pratiquement impossible à identifier par palpation manuelle. Le plus souvent les ovaires sont petits et lisses compte tenu de l'absence de follicules en surface. Elle est au demeurant extrêmement rare comme en témoignent les suivis échographiques (Wiltbank *et al.*, 2002). Elle a été décrite chez le zébu soumis à des restrictions alimentaires draconiennes (Ruiz-Cortes et Oliveira-Angel, 1999). Elle serait imputable à un manque de libération de l'hormone FSH, l'injection de GnRH serait sans effet (Wiltbank *et al.*, 2002).

1.3.2. Au cours de la période de croissance

L'absence d'ovulation peut également concerner le follicule recruté, durant sa phase de croissance, avant qu'il n'atteigne un diamètre ovulatoire. Cette situation se traduit cliniquement par des ovaires « granuleux » témoignant d'une certaine croissance mais insuffisante que pour assurer l'ovulation d'un follicule. Des examens échographiques répétés confirment chez ces animaux la présence de vagues de croissance. Cette situation est classiquement observée durant la période prépubertaire (Adams *et al.*, 1994 ; Evans *et al.*, 1994a ; Melvin *et al.*, 1999). Progressivement chez la génisse, le diamètre maximal du follicule dominant augmente entre la 2^e et la 34^e semaine et passe de 8,5 à 11,9 mm (Evans *et al.*, 1994b). À l'approche de la puberté, le diamètre du follicule dominant augmente. Il en résulte une synthèse plus importante d'œstradiol, une stimulation de la GnRH en fin de croissance folliculaire et un pic de LH suffisant que pour en provoquer l'ovulation (Melvin *et al.*, 1999). Au cours de la période prépubertaire, l'hypothalamus est extrêmement sensible à l'effet feedback négatif de l'œstradiol (Day *et al.*, 1984 ; Melvin *et al.*, 1999). Cet effet négatif diminue progressivement à l'approche de la puberté sans doute suite à la diminution du nombre de récepteurs hypothalamiques à l'œstradiol (Day *et al.*, 1987). Il en résulte une libération pulsatile de la LH de plus en plus importante autorisant à un moment donné l'ovulation

Figure 4 : Situations d'anovulation et stades physiologiques chez la vache



L'anovulation d'un follicule peut s'observer à divers moments d'une vague de croissance folliculaire et concerner divers statuts physiologiques que sont la période prépubertaire, la puberté, la gestation, le post-partum ou encore la période de reproduction c'est-à-dire la période comprise entre la 1^{re} et la dernière insémination. La phase de recrutement concerne les follicules de diamètre moyen égal, à 4 mm, la phase de croissance concerne ceux de diamètre moyen égal à 9 mm et la phase préovulatoire concerne ceux de diamètre supérieur à 10 mm.

du follicule dominant.

La croissance d'un follicule jusqu'au stade préovulatoire peut également s'observer durant la gestation. Celle-ci s'accompagne en effet de vagues de croissance jusque trois semaines environ avant la parturition (Ginther *et al.*, 1989b ; Ginther *et al.*, 1996a).

Au cours de la première semaine du post-partum, chez la vache laitière, la population folliculaire est essentiellement constituée de follicules de diamètre inférieur à 4 mm. Les premiers signes de croissance folliculaire apparaissent 5 jours environ après le vêlage (Savio *et al.*, 1990). Le premier follicule dominant (unique et de taille supérieure à 10 mm) apparaît en moyenne 12 jours (5 à 39) après l'accouchement (Savio *et al.*, 1990). Plusieurs vagues de croissance peuvent être observées avant la première ovulation constatée en moyenne vers le 33^e jour du post-partum chez la vache laitière (Ferguson *et al.*, 1996).

À l'inverse de celle-ci, la vache allaitante présente avant le moment de la première ovulation davantage de follicules de taille moyenne (4 à 9 mm)

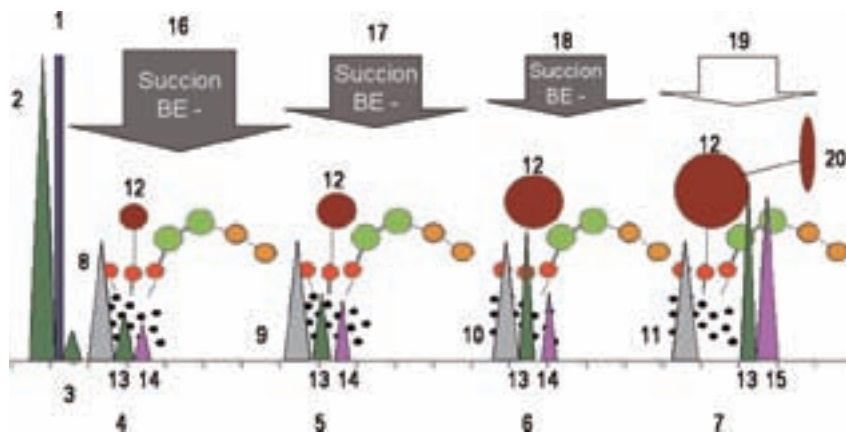
au cours des deux premières semaines du post-partum. Le premier follicule dominant est présent 10 jours en moyenne après le vêlage mais celui-ci n'aboutit à une ovulation que dans 20 % des cas (2 sur 18) soit 3,5 fois moins souvent que chez la vache laitière (Murphy *et al.*, 1990). Tant chez la vache laitière qu'allaitante, le diamètre préovulatoire du follicule dominant augmente au cours des vagues de croissance successives (McDougall *et al.*, 1995 ; Stagg *et al.*, 1995). Cette augmentation n'est pas observée lors de sous-nutrition (Butler, 2000). Sur le plan hormonal, le mécanisme inhibiteur de l'ovulation semble être le même que celui décrit lors de la période prépubertaire (figure 5). Au cours du post-partum, la vache laitière présente le plus souvent, un équilibre énergétique négatif (Roche *et al.*, 2000). Le retour à un équilibre énergétique positif s'accompagne d'une reprise progressive de la libération pulsatile de la LH. Il en résulte au cours des vagues successives une augmentation progressive du diamètre du follicule dominant préovulatoire et une synthèse accrue d'oestradiol qui s'accompagne d'une diminution

de la FSH induisant une inhibition de la croissance des follicules dominés (Butler, 2000). Compte tenu de l'augmentation du nombre de récepteurs à la LH et de la concentration de l'IGF-1, le follicule dominant poursuit sa croissance malgré la diminution de la concentration en FSH. Un diamètre folliculaire supérieur à 1 cm, une concentration suffisante en oestradiol et une fréquence horaire de libération pulsatile de LH supérieure à 1 par heure, sont des prérequis à l'apparition d'une ovulation (Savio *et al.* 1990). La situation catabolique induite par l'augmentation de l'hormone de croissance (GH) après le vêlage est de nature à réduire la concentration de l'IGF-1 (Lucy, 2001). De même, il semble bien que chez les vaches laitières hautes productrices, l'augmentation de l'ingestion de matière sèche est de nature à augmenter le flux sanguin hépatique. Il en résulterait un accroissement de la clairance de l'oestradiol et une diminution des manifestations oestriques (Sangsritavong *et al.*, 2002).

Chez la vache allaitante, l'impact négatif de la sous-nutrition énergétique sur le devenir du follicule en croissance a également été démontré (Stagg *et al.*, 1995 ; Wiltbank *et al.*, 1964). Comme la succion (Acosta *et al.*, 1983 ; Zalesky *et al.*, 1990), elle s'accompagne d'une synthèse insuffisante d'oestradiol et donc d'une réduction de la possibilité d'ovulation du follicule dominant (Imakawa *et al.*, 1987). L'effet négatif de la succion diminue avec le stade du post-partum (Garcia-Winder *et al.*, 1984).

La stratégie thérapeutique visera à réduire l'effet feedback négatif de l'oestradiol et à augmenter la libération pulsatile de la GnRH/LH au travers et notamment d'une augmentation des apports en énergie tant chez la génisse que chez la vache en post-partum, en réduisant voire en supprimant le temps de succion (Yavas et Walton 2000), en utilisant des progestagènes (Hanzen et Laurent, 1991) associés ou non à un protocole de type Ovsynch (Hanzen *et al.*, 2003).

Figure 5 : Mécanisme hormonal de la croissance folliculaire au cours du post-partum chez la vache



La parturition (1) est précédée d'une augmentation d'oestrogènes (2) dont le retour à une concentration basale rapidement après (3) permet une reprise de la pulsativité de la FSH (8). On observe au cours des premières semaines du post-partum une reprise de la croissance folliculaire sous forme de vagues qui apparaissent en nombre variable (4,5,6,7) et qui chacune sont précédées d'un pic de FSH (8,9,10,11). On observera que tant chez la vache laitière qu'allaitante, le diamètre du follicule dominant (12) augmente progressivement. Il en résulte une augmentation croissante de la synthèse d'oestradiol (13) puis de LH (14). Cependant, cette synthèse est en quantité insuffisante que pour stimuler une synthèse préovulatoire de la LH (15). Son effet feedback négatif exercé par cette faible concentration en oestradiol sur la libération de la LH. Par ailleurs, cet effet se trouve renforcé par la présence d'une balance énergétique (BE) négative et selon les cas d'une succion de la mère par le veau, ces effets diminuant avec le temps au cours du post-partum (16,17,18,19). Il en résulte que progressivement l'effet feedback négatif de l'oestradiol diminue et qu'à un moment donné, la synthèse d'oestradiol devient suffisante pour entraîner une libération préovulatoire de LH (15) et donc l'ovulation (20).

2. ETIO-PATHOGENIE

Comprendre l'étiopathogénie du kyste ovarien implique de prendre en considération les altérations hormonales du complexe hypothalamo-hypophysaire et le dysfonctionnement de la paroi folliculaire mais également divers facteurs responsables propres à l'animal

(âge, production laitière, génétique, pathologies du post-partum...) et à son environnement (nutrition, saison, stress...), ces facteurs étant susceptibles d'agir en amont du complexe hypothalamo-hypophysaire et/ou en aval de ce complexe c'est-à-dire directement au niveau ovarien (figure 6).

2.1. Déséquilibre hormonal du complexe hypothalamo-hypophysaire

L'environnement endocrinien de la vache avant, pendant et après le moment d'apparition d'un kyste a fait l'objet de nombreuses études rendues cependant difficiles par le caractère peu prédictible du moment d'apparition d'un kyste. Aussi, la plupart des auteurs ont-ils eu recours à des protocoles hormonaux inducteurs comprenant notamment des injections d'oestrogènes seuls (Wiltbank *et al.*, 1961 ; Nadaraja et Hansel 1976 ; Zaied *et al.*, 1981 ; Refsal *et al.*, 1988) ou associés à de la progestérone (Erb *et al.*, 1973 ; Cook *et al.*, 1990 ; 1991) ou à la gonadotropine chorionique humaine (hCG) (López-Gatius, 1989), à de la progestérone seule (Cupps 1971), à l'hormone adrenocorticotrope (ACTH)

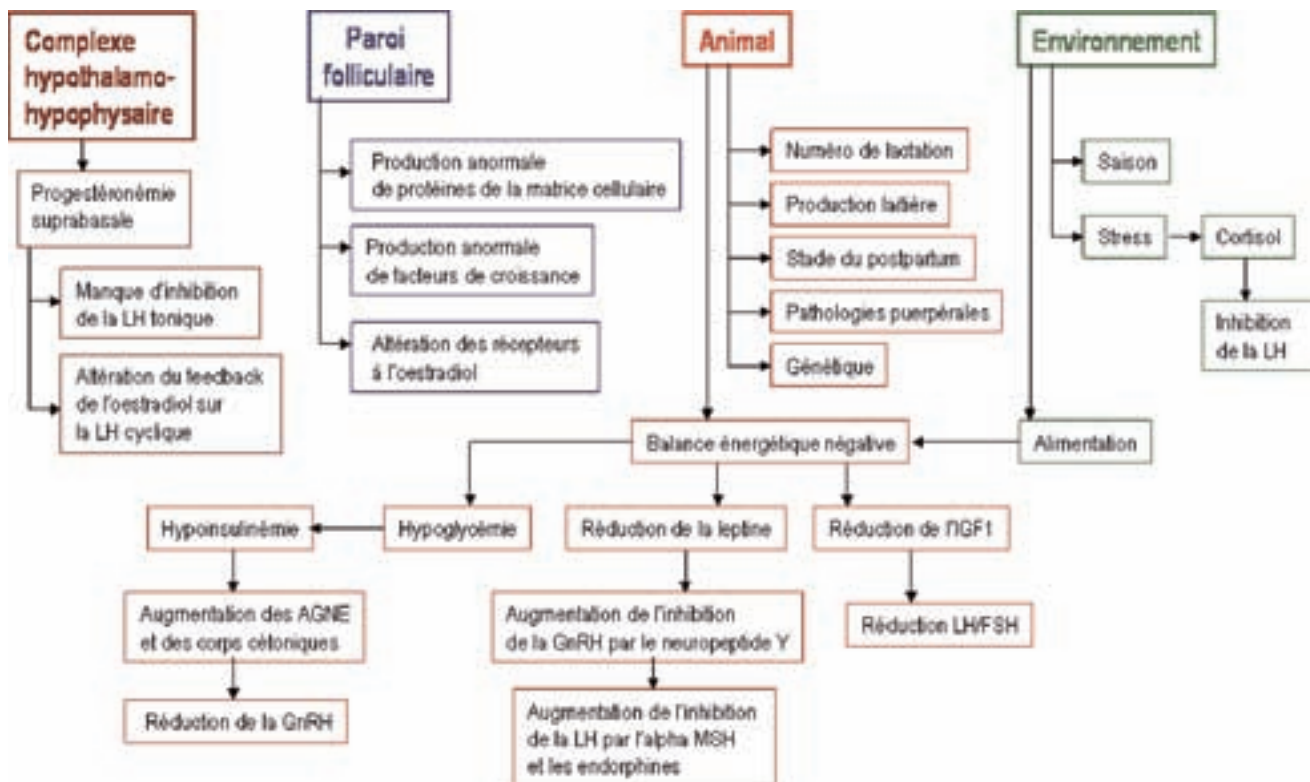
(Liptrap et McNally, 1976 ; Refsal *et al.*, 1987), ou à des antisérums anti-LH (Morrow *et al.*, 1966) ou anti-oestradiol (Kaneko *et al.*, 2002). D'autres auteurs ont comparé les concentrations hormonales des vaches normales et kystiques (Kittok *et al.*, 1973 ; Cook *et al.*, 1990 ; Hamilton *et al.*, 1995).

Ces diverses études ont permis d'identifier les caractéristiques générales suivantes : (i) par rapport aux vaches normales, les vaches présentant des kystes ont durant la phase de croissance du follicule des pics de LH qui apparaissent à une fréquence plus élevée et sont par ailleurs de plus grande amplitude (Cook *et al.*, 1991 ; Hamilton *et al.*, 1995). Cependant, cette condition ne semble pas suffisante puisque l'administration répétée de l'hormone lutéotrope (LH) n'est pas de nature à augmenter le risque d'apparition d'un kyste que la vache soit cyclée ou en anoestrus du post-partum (Hampton *et al.*, 2003). (ii) La concentration en oestradiol serait (Hamilton *et al.*, 1995 ; Yoshioka *et al.*, 1998) ou non (Cook *et al.*, 1991) différente entre une vache qui ovule spontanément et une vache kystique. (iii) Il n'existe pas de différences entre les vaches présentant des kystes et les

vaches normales en ce qui concerne la concentration de l'hormone FSH ou le nombre de récepteurs folliculaires à la FSH (Cook *et al.*, 1991). (iv) Le contenu hypophysaire en hormones LH et FSH tout comme le nombre de récepteurs à la gonadolibérine (GnRH) sont semblables chez les vaches normales et kystiques (Cook *et al.*, 1991). (v) L'injection de GnRH est capable d'induire un pic de LH tant chez les vaches normales que kystiques (Kittok *et al.*, 1973 ; Cantley *et al.*, 1975). (vi) Néanmoins, les vaches présentant des kystes n'ont pas de pic préovulatoire de LH en réponse à l'augmentation de l'oestradiol endogène ou exogène (Zaied *et al.*, 1981 ; Refsal *et al.*, 1988 ; Hamilton *et al.*, 1995).

Kaneko et Todoroki ont particulièrement bien étudié l'évolution des concentrations hormonales de la progestérone, de l'oestradiol, de l'inhibine et des hormones gonadotropes au cours de la formation du kyste (Kaneko *et al.*, 2002 ; Todoroki *et al.*, 2004 ; Todoroki et Kaneko, 2006). Le développement du follicule kystique est précédé d'une augmentation de la concentration de la FSH. Celle-ci diminue progressivement au cours des 11 jours suivants et coïncide avec

Figure 6 : Facteurs de risque du kyste ovarien et leurs mécanismes d'effet chez la vache



l'augmentation des concentrations en oestradiol et en inhibine. En ce qui concerne la LH, ils observent en présence d'une concentration en progestérone inférieure à 1 ng/ml, une fréquence pulsatile et une concentration comparable à celle de la phase oestrale d'animaux cyclés. Si la concentration en progestérone est supérieure à 1 ng/ml, les valeurs de ces paramètres de la LH sont supérieures aux valeurs observées durant la phase lutéale du cycle compte tenu de l'altération du mécanisme de feedback négatif de la progestérone.

L'apparition d'un kyste semble bien liée à une altération du mécanisme de retro-contrôle positif de l'oestradiol sécrété par le follicule en croissance au niveau des divers noyaux de l'hypothalamus antérieur (centre cyclique) assurant la libération de la GnRH, hormone responsable du pic préovulatoire de la LH (figure 7). L'oestradiol agit via des récepteurs hypothalamiques spécifiques dont la régulation implique leur exposition préalable à une concentration optimale de progestérone (Blache *et al.*, 1994 ; Noble *et al.*, 2000 ; Gümen et Wiltbank 2002 ; Gümen et Wiltbank 2005b). Diverses observations donnent à penser que la présence d'une concentration suprabasale, c'est-à-dire comprise entre 0,5 et 2 ng de progestérone par ml, serait de nature à perturber la régulation des récepteurs hypothalamiques à l'oestradiol. De telles concentrations artificiellement maintenues par voie exogène (Lee *et al.*, 1988 ; Sirois et Fortune 1990 ; Savio *et al.*, 1993 ; Mc Dowell *et al.*, 1998 ; Noble *et al.*, 2000 ; Silvia *et al.*, 2002) ou observées lors de diagnostic de kystes ovariens (Carroll *et al.*, 1990 ; Yoshioka *et al.*, 1996 ; Hatler *et al.*, 2003 ; Todoroki *et al.*, 2004) ou après induction d'une lutéolyse (Robinson *et al.*, 2006) entravent l'apparition régulière de vagues de croissance folliculaire. Précisons cependant que lors de kyste(s) folliculaire(s) (KF), une concentration basale de progestérone n'est pas systématique puisque respectivement, 28 %, 66 % et 6 % des vaches présentant un KF avait une concentration en progestérone dite faible, c'est-à-dire inférieure à 0,1 ng, intermédiaire c'est-à-dire comprise entre 0,1 et 1 ng/ml, et élevée c'est-à-dire comprise entre 1 et 2 ng/ml (Todoroki *et al.*, 2001). Une concentration suprabasale de progestérone est de nature à maintenir une libération

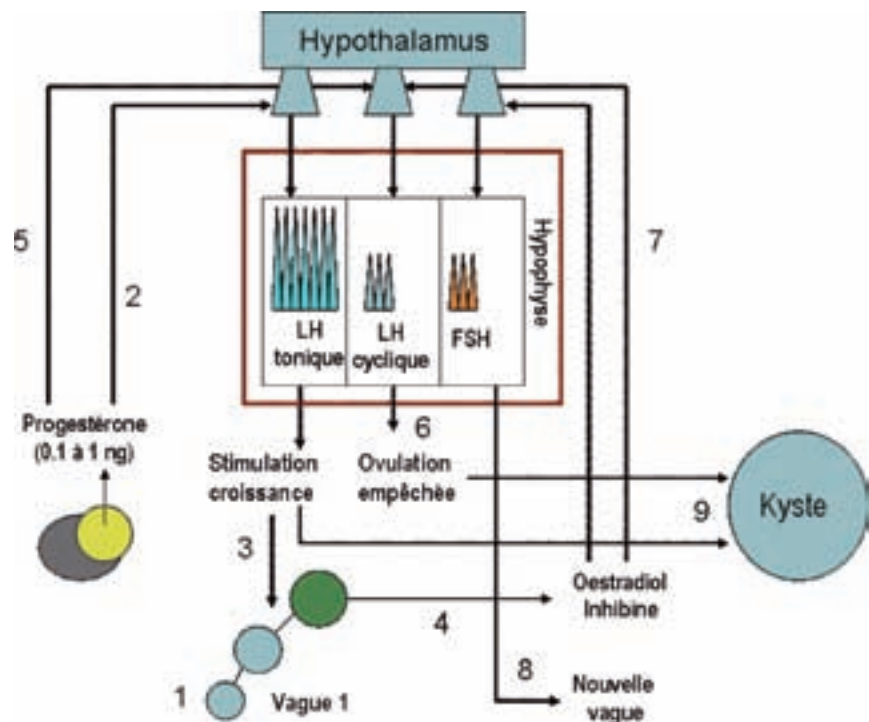
pulsatile accrue et une concentration plus élevée en LH responsable d'une croissance excessive et de la persistance du follicule dominant (Savio *et al.*, 1993 ; Stock et Fortune, 1993). Celui-ci continue de synthétiser de l'oestradiol et de l'inhibine qui empêchent une libération de FSH et donc l'émergence d'une nouvelle vague de croissance folliculaire. Par ailleurs, la présence d'une concentration suprabasale de progestérone empêche le rétrocontrôle positif de l'oestradiol sur la libération optimale préovulatoire de LH (Todoroki et Kaneko, 2006).

Ces observations justifient le recours aux progestagènes pour traiter le kyste ovarien et assurer un turnover folliculaire optimal (Ozturk *et al.*, 1998 ; Gümen et Wiltbank, 2005a). La mise en place d'une spirale s'accompagne d'une augmentation de la progestérone. Au bout de trois jours de traitement, la diminution de la concentration de l'oestradiol s'accompagne d'une libé-

ration de FSH et de l'émergence d'une nouvelle vague de croissance folliculaire suivie au bout d'une semaine d'une autre vague de croissance. Ces effets ne sont cependant observés que si le kyste présent synthétise de l'oestradiol (Todoroki *et al.*, 2001).

En pratique, il convient de distinguer l'anoestrus résultant de l'absence d'ovulation d'un follicule dont par ailleurs la croissance est relativement complète voire excessive de l'anoestrus résultant d'une insuffisance de développement folliculaire tel que celui dont s'accompagne une période de balance énergétique négative. À la différence d'une vache kystique, la vache en anoestrus fonctionnel ou en anoestrus pathologique fonctionnel si la situation se prolonge au-delà du 50^e, voire 60^e jour, du post-partum, a (i) un score corporel le plus souvent inférieur à 3, (ii) de faibles concentrations en IGF-1, en LH et en oestradiol, (iii) le plus souvent un

Figure 7 : Pathogénie hormonale du kyste ovarien



En présence d'une vague de croissance folliculaire (1) et d'une concentration faible en progestérone, l'inhibition du centre tonique est insuffisante (2). La LH présente ainsi des pics de haute fréquence et de large amplitude qui vont stimuler la croissance du follicule sélectionné (3). Ce dernier va donc grandir et synthétiser de plus en plus d'oestradiol et d'inhibine (4) ; Par ailleurs une concentration insuffisante en progestérone (5) va compromettre l'action positive de l'oestradiol sur la libération cyclique de la LH. L'ovulation risque d'être empêchée (6). L'oestradiol et l'inhibine synthétisés par le follicule dont la croissance a été stimulée par la libération tonique de la LH contribuent par effet feedback négatif à empêcher une libération optimale de FSH et l'apparition d'une seconde vague de croissance folliculaire (8). De la stimulation de la croissance du follicule de la première vague et de l'absence résultent l'apparition d'un kyste (9).

seul follicule de diamètre supérieur à 18 mm et (iv) plusieurs follicules de diamètre inférieur à 8 mm (Beam et Butler, 1998). Cet état se manifeste plus souvent avant qu'après la période d'attente. À l'inverse, une vache kystique aura un meilleur score corporel, une folliculogénèse plus importante, une concentration basale en LH plus élevée et un intervalle entre vagues folliculaires plus long (Bartolome *et al.*, 2005).

2.2. Dysfonctionnement de la paroi folliculaire

Les études relatives aux récepteurs LH et FSH des cellules de la granuleuse font état d'une diminution (Kawate *et al.*, 1990) ou non (Odore *et al.*, 1999), voire d'une augmentation (Calder *et al.*, 2001), de leur nombre. De même, n'y a-t-il pas unanimité en ce qui concerne le rôle potentiel des récepteurs à l'oestradiol (Odore *et al.*, 1999 ; Calder *et al.*, 2001) dont deux types (estradiol receptor (ER) alpha et ER bêta) ont été identifiés sur les cellules de la granuleuse des follicules antraux (Rosenfel *et al.*, 1999).

Assez curieusement, les études relatives aux modifications moléculaires et cellulaires de la paroi du follicule avant l'ovulation sont relativement peu nombreuses. L'absence d'ovulation pourrait s'expliquer par une production anormale de facteurs de croissance par les cellules de la granuleuse ou d'une synthèse anormale de protéines de la matrice extracellulaire, les métalloprotéinases de la matrice cellulaire telles la vitronectine et la fibronectine dont la synthèse semble dépendante de la taille du follicule (Perrone *et al.*, 1995 ; Peter *et al.*, 1995). Une étude histologique a démontré que les follicules kystiques ont une vascularisation plus importante de leur thèque interne que les follicules normaux. Ce développement serait à l'origine de l'accumulation progressive de liquides au sein de la cavité (Isobe *et al.*, 2005). Démonstration en a été faite chez la lapine (López-Béjar *et al.*, 1998).

Les études relatives à l'altération du mécanisme d'expression des gènes codant pour l'hormone LH et les hormones stéroïdiennes devraient être poursuivies tout comme celles relatives au mécanisme de l'apoptose (Peter, 2004). En effet, les kystes « jeunes » témoignent d'une augmentation de l'apoptose et une diminution de la prolifération cellulaire (Homburg

et Amsterdam, 1998 ; Odore *et al.*, 1999 ; Isobe et Yoshimura, 2000a ; 2000b ; Peter et Dhanasekaran, 2003). Une des difficultés de ces études réside dans l'élaboration d'un modèle reproductible assez proche des conditions d'apparition d'un kyste (Peter, 2004).

2.3. Facteurs propres à l'animal

2.3.1. Le numéro de lactation

L'impact du numéro de lactation sur la fréquence des kystes ovariens est controversé. Une majorité des auteurs observent une augmentation de la fréquence avec le numéro de lactation (Whitmore *et al.*, 1974 ; Erb et Martin 1980 ; Kirk *et al.*, 1982 ; Dohoo *et al.*, 1984 ; Hackett et Batra 1985 ; Saloniemi *et al.*, 1986 ; Lubbers 1998 ; Lopez-Gatius *et al.*, 2002). D'autres observent une fréquence plus élevée chez les primipares que chez les multipares (Cartmill *et al.*, 2001 ; Moreira *et al.*, 2001 ; Gümen *et al.*, 2003).

2.3.2. Le niveau de production laitière

L'impact du niveau de production laitière est diversement reconnu. L'augmentation de la production laitière s'accompagne pour la majorité des auteurs d'une augmentation du risque de kystes ovariens (Casida et Chapman, 1951 ; Rajala et Gröhn, 1998 ; Fleischer *et al.*, 2001 ; Lopez-Gatius *et al.*, 2002). La fréquence des kystes ovariens augmenterait de 1,5 % par 500 kg d'augmentation de la production laitière (Hooijer *et al.*, 2001). Les vaches présentant des kystes ovariens auraient une production laitière en 305 jours supérieure de 422 à 438 kg à celle des vaches normales (Johnson *et al.*, 1966 ; Bartlett *et al.*, 1986). La régression spontanée des kystes entre le 25-30^e jour et le 60^e jour du post-partum serait par ailleurs moins fréquente chez les vaches hautes productrices. Ainsi s'observe-telle dans 80 % des cas chez les primipares et dans 30 % des cas chez les multipares (Lopez-Gatius *et al.*, 2002). *A contrario*, l'incidence des kystes serait indépendante du niveau de production laitière (Wiltbank *et al.*, 1953 ; Nanda *et al.*, 1989). En effet, malgré l'augmentation annuelle moyenne de 240 kg du niveau de production laitière (7800 à 10 200 kg) observée sur une période de 10 ans à partir de 12 711 lactations, la fréquence moyenne des kystes est restée constante (7 %) variant de 6 % à

8,1 % (Lopez-Gatius, 2003).

Une production laitière élevée est-elle la cause ou la conséquence de la pathologie kystique ? Il serait extrêmement intéressant de savoir si la production laitière est plus élevée avant ou après l'apparition du follicule kystique. De même, il serait intéressant de préciser les interactions entre la balance énergétique négative, le niveau de production laitière et le risque d'apparition d'un kyste ovarien, les données de la littérature étant à ce jour conflictuelles (Van Holder *et al.*, 2006).

2.3.3. La génétique

Diverses études ont évalué l'héritabilité des kystes ovariens chez la vache (Dohoo *et al.*, 1984 ; Lin *et al.*, 1989 ; Hooijer *et al.*, 2001). Celle-ci serait comprise entre 0,07 et 0,13. Deux enquêtes épidémiologiques ont conclu à l'apparition de kystes chez 26,8 et 44 % des filles de vaches ayant présenté des kystes ovariens (Casida et Chapman 1951 ; Kirk *et al.*, 1982). Pour certains auteurs, la nature héréditaire possible du kyste ovarien se trouve confortée par le fait que sa fréquence est apparue significativement plus élevée avec certains taureaux (Casida et Chapman 1951 ; Henricson 1957 ; Menge *et al.*, 1962 ; Bane 1964 ; Kirk *et al.*, 1982). Aucun avis définitif ne peut être à l'heure actuelle avancé. Pour certains auteurs, la faible héritabilité du kyste ovarien et l'effet plus déterminant de l'environnement dans l'expression du ou des gènes impliqués excluent la possibilité de prise en compte de cette pathologie dans le cadre d'un programme de sélection (Casida et Chapman, 1951 ; Wiltbank *et al.*, 1953 ; Cole *et al.*, 1986).

2.3.4. Le post-partum

Le post-partum constitue un moment préférentiel d'apparition d'une pathologie kystique. En effet, 65 à 76 % des kystes ovariens apparaissent entre le 15^e et le 90^e jour suivant le vêlage (Wiltbank *et al.*, 1953 ; Whitmore *et al.*, 1974 ; Whitmore *et al.*, 1979 ; Erb et White, 1981 ; Kirk *et al.*, 1982). Plusieurs auteurs ont observé que la probabilité de diagnostiquer un kyste folliculaire lutéinisé (KFL) serait plus élevée après qu'avant le 35^e ou le 60^e jour du post-partum (Chavatte *et al.*, 1993 ; Leslie et Bosu, 1983 ; Dinsmore *et al.*, 1989).

Récemment, Sakaguchi et collaborateurs (2006) observent au travers d'un suivi échographique trihédomadaire de l'activité ovarienne de 21 vaches que 80 % des kystes folliculaires ou follicules kystiques identifiés chez 15 vaches apparaissent avant la première ovulation. Sans doute faut-il y voir l'effet indirect de diverses affections ou facteurs nutritionnels dont la fréquence et l'importance pathogénique est plus importante au cours de cette période. En effet, 50 à 60 % des vaches qui présentent des kystes ont également manifesté l'un ou l'autre problème entre le vêlage et le moment du diagnostic (Francos et Mayer, 1988 ; Bendixen *et al.*, 1989).

La fréquence des kystes dépend également de la fréquence avec laquelle ont été examinés les animaux après le vêlage. Elle augmente avec la fréquence des examens (Erb et White, 1981) et diminue avec le délai du premier examen après le vêlage (Whitmore *et al.*, 1979).

2.3.5. Les pathologies puerpérales

Les animaux ayant présenté des pathologies puerpérales telles une rétention placentaire, une métrite ou une boiterie sont plus que les autres, susceptibles de présenter des kystes ovariens.

L'hypothèse d'un effet inhibiteur sur la libération de l'hormone LH (Peter *et al.*, 1989) dû à l'effet du cortisol et des prostaglandines libérées en plus grande quantité en cas d'infection utérine a été avancée (Bosu et Peter, 1987). On a par la suite démontré que l'injection d'ACTH (hormone médiatrice du stress) ou d'endotoxine dans la cavité utérine s'accompagnait d'une augmentation du risque de follicule kystique (Liptrap et McNally, 1976 ; Refsal *et al.*, 1987 ; Peter *et al.*, 1989 ; Suzuki *et al.*, 2001). L'injection d'ACTH modifie la libération de la LH (Phogat *et al.*, 1999 ; Ribadu *et al.*, 1999 ; Ribadu *et al.*, 2000). Les effets de ces endotoxines d'origine bactérienne (*Arcanobacterium pyogenes*, *E. coli*) apparaissent éminemment variables selon les individus. L'administration d'endotoxine à des génisses ou la présence chez la vache d'une endométrite aigüe peut aussi retarder l'apparition du moment de l'ovulation (Suzuki *et al.*, 2001) du fait de l'augmentation de la concentration en cortisol ou de l'augmentation des métabolites de la PGF, de la prostacycline et du thromboxane A2 (Peter *et al.*, 1990 ; Mateus

et al., 2003). Les effets hypophysaires de l'endotoxine doivent cependant être pris avec précaution puisque l'endotoxine plasmatique est plus fréquemment détectée au cours des 12 premiers jours du post-partum qu'après le 20^e jour, que sa concentration présente de grandes variations individuelles et dépend du degré d'endométrite (Peter *et al.*, 1990 ; Mateus *et al.*, 2003). La démonstration récente que l'herpesvirus 4, dont la présence a été associée à une endométrite (Monge *et al.*, 2006), puisse induire une libération endométriale de prostaglandines constitue une piste d'investigation complémentaire intéressante (Donofrio *et al.*, 2007).

Une étude a démontré que la manifestation d'une boiterie par une vache au cours des 30 premiers jours du post-partum multipliait par 2,6 le risque d'apparition d'un kyste ovarien (Melendez *et al.*, 2003). Cette relation s'explique par divers mécanismes. Le premier fait référence aux modifications physiologiques, nutritionnelles et métaboliques propres à la période dite de transition au cours de laquelle le rumen doit s'adapter à des rations souvent riches en hydrates de carbone très fermentescibles et pauvres en éléments fibreux. Ce type de rations augmente le risque d'acidose du rumen, condition prédisposante à une réduction de la qualité de la sole et à l'apparition à ce niveau d'hémorragies et donc de boiteries. L'acidose prédispose également à la libération par les bactéries Gram négatives du rumen d'endotoxines impliquées tout à la fois dans la pathogénie de l'inflammation du pied et dans la croissance folliculaire compte tenu de leur effet inhibiteur sur la libération de l'hormone LH. Le second mécanisme est associé à la douleur causée par la boiterie. L'hyperalgésie et l'état catabolique dont elle s'accompagne entraînent la libération massive de catécholamines, de glucocorticoïdes et de progestérone par les surrenales. Ces modifications hormonales contribueraient à retarder voire à inhiber la libération normale de l'hormone LH induite par la GnRH et à modifier une reprise normale de la croissance folliculaire au cours du post-partum (Dobson et Smith, 2000). Le troisième mécanisme fait référence au fait que les vaches présentant des boiteries passent moins de temps à s'alimenter. Il en résulte une balance énergétique négative plus prononcée et plus prolongée, facteur supplémentaire qui contribue à induire un kyste

ovarien, une perte de poids s'accompagnant d'une réduction de la libération de l'hormone LH et de l'IGF-1.

2.4. Facteurs d'environnement

2.4.1. L'alimentation

Les kystes apparaissent préférentiellement pendant la phase d'augmentation de la production laitière, qui s'accompagne d'un déficit énergétique et d'une mobilisation importante des réserves graisseuses de l'animal. La relation négative existante entre la note d'état corporel et le risque d'apparition d'un kyste est connue tant chez les primipares que les pluripares (Laporte *et al.*, 1994 ; Cartmill *et al.*, 2001 ; Gümen *et al.*, 2003). Il serait intéressant d'envisager de manière plus systématique l'effet d'un changement de la note d'état corporel plutôt que sa valeur absolue sur le risque d'apparition du kyste ovarien (López-Gatius *et al.*, 2003). Ainsi a-t-il été démontré qu'un changement positif de la balance énergétique avant le part était positivement corrélé avec l'incidence des kystes au cours du post-partum. L'augmentation d'une unité du score corporel (échelle de 1 à 5) entre le 60^e jour avant le part et le part augmente de 4,3 le risque d'apparition d'un kyste au cours du post-partum. Par contre les valeurs absolues relevées avant le vêlage, au moment du vêlage et au cours du post-partum sont sans relation avec cette fréquence (López-Gatius *et al.*, 2002). Les facteurs régulateurs de la balance énergétique au cours des premières semaines du post-partum sont multiples et tout à la fois de nature métabolique et hormonale (Ingvarsen et Andersen, 2000 ; Schneider, 2004). Leur rôle respectif et leurs mécanismes d'effets sur l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien sont loin d'avoir été élucidés. L'un d'entre eux, la leptine suscite de plus en plus l'intérêt des chercheurs (Smith *et al.*, 2001 ; Spicer, 2001 ; Williams *et al.*, 2002 ; Kershaw et Flier, 2004 ; Chilliard *et al.*, 2005 ; Liefers *et al.*, 2005 ; Zieba *et al.*, 2005).

La nutrition peut également exercer un effet de manière plus spécifique. Ainsi, la distribution de fourrages connus pour leur teneur plus élevée en phyto-oestrogènes peut dans certaines circonstances s'accompagner d'une augmentation de la fréquence des kystes (Findlay *et al.*, 1973 ; Rodgers *et al.*, 1980 ; Bayon, 1983 ; Bargai, 1987). Une alimentation carencée en

bêta-carotène a également été reconnue comme facteur prédisposant de l'apparition de kystes (Kesler et Garverick, 1982).

2.4.2. La saison

Les effets de la saison sont contradictoires. Pour les uns, les kystes seraient plus fréquents en décembre, janvier et février (Garm, 1949 ; Roberts, 1955 ; Morrow *et al.*, 1966) qu'en été et en automne (Seguin, 1980). Pour d'autres, la fréquence des kystes serait plus élevée au printemps, en automne ou en hiver (Bane, 1964 ; Seguin *et al.*, 1976 ; Roine et Saloniemi, 1978 ; Dohoo *et al.*, 1984 ; Stevenson et Call, 1988 ; Nanda *et al.*, 1989 ; Scholl *et al.*, 1990 ; Mantysaari *et al.*, 1993). D'autres enfin n'observent aucune variation de la fréquence selon la saison (Erb et Martin, 1980 ; Hackett et Batra, 1985). Lopez-Gatius note une fréquence de kystes ovariens nettement plus élevée durant les mois de mai à septembre (12,3 %) que d'octobre à avril (2 %) (Lopez-Gatius 2003).

2.4.3. Le stress

Le stress peut chez la vache laitière se définir par tout changement de l'environnement qui peut l'empêcher d'exprimer son potentiel génétique de production laitière (Dobson *et al.*, 2001). Ses effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ont fait l'objet de revues récentes (Phogat *et al.*, 1997 ; Dobson and Smith 2000). Il a été démontré que des situations chroniques de stress (tel le transport) ou l'administration chronique d'ACTH pouvaient modifier la libération pulsatile de la LH, en retarder la libération et diminuer la synthèse d'oestradiol et donc indirectement la manifestation de l'oestrus (Kawate *et al.*, 1996 ; Phogat *et al.*, 1999 ; Dobson *et al.*, 2000). Il est

cependant vrai qu'aucune étude n'a à notre connaissance démontré l'impact possible du stress sur l'apparition d'un kyste ovarien.

D'autres hypothèses ont également été avancées. Il est possible que les facteurs de stress, entraînant la libération de l'ACTH et du cortisol, exercent un effet inhibiteur sur la libération de la LH. La fonction surrénalienne a été comparée chez des vaches normales et kystiques. Aucune différence de concentrations en cortisol ou progesterone n'a cependant été observée (Silvia *et al.*, 2005).

3. CONCLUSIONS

Attendu la multiplicité des facteurs individuels ou environnementaux impliqués directement ou indirectement dans l'apparition du kyste ovarien chez la vache, force est de reconnaître qu'en pratique un diagnostic étiologique ne sera que difficilement posé. Le choix d'une stratégie thérapeutique efficace n'en sera que plus difficile. Il est cependant possible de considérer le kyste ovarien comme un signe révélateur d'un dysfonctionnement hormonal imputable à un déséquilibre entre les besoins requis par l'augmentation de la production laitière au cours des premières semaines du post-partum et la capacité de l'animal à y faire face. L'identification plus précise de l'impact et du mécanisme d'effet des pathologies puerpérales sur le risque d'apparition des kystes ovariens mériterait d'être précisé. Néanmoins, les informations présentées sont de nature à convaincre le praticien à, une fois la prévalence des kystes établies au niveau du troupeau, limiter autant que faire se peut la fréquence de ces pathologies et à optimiser autant que possible les apports alimentaires durant la période de transition.

Summary

A large number of publications have been devoted to the ultrasonography and hormonal follow-up of the follicular growth. This alteration of the normal follicular growth may concern the recruited, growing or preovulatory follicles mainly during the puberty and post-partum periods.

Cyst development results (i) in an endocrine imbalance of the hypothalamo-hypophysial axis: the positive feedback of oestradiol on LH is altered because of a lack in progesterone impregnation of hypothalamic receptors; (ii) in a follicular wall dysfunction. However, data on this mechanism are still lacking; (iii) in animal properties like age, milk production, energetic balance, genetics, post-partum and calving pathologies as endometritis or lameness; (iv) in environmental factors like nutrition, season, stressful conditions. This different factors should be able to disturb the hypothalamo-hypophysial complex functions.

RÉFÉRENCES

- ACOSTA B., TARNAVSKY G.K., PLATT T.E., HAMERNIK D.L., BROWN J.L., SCHOENEMANN H.M., REEVES J.J. Nursing enhances the negative effect of estrogen on LH release in the cow. *J. Anim. Sci.*, 1983, **57**, 1530-1536.
- ADAMS G.P., MATTERI R.L., GINTHER O.J. The effect of progesterone on ovarian follicles, emergence of follicular waves and circulating follicle-stimulating hormone in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1992a, **96**, 627-640.
- ADAMS G.P., MATTERI R.L., KASTELIC J.P., KO J.C.H., GINTHER O.J. Association between surges of follicle-stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1992b, **94**, 177-188.
- ADAMS G.P., EVANS A.C.O., RAWLINGS N.C. Follicular waves and circulating gonadotrophins in 8-month-old prepubertal heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1994, **100**, 27-33.
- BANE A. Fertility and reproductive disorders in Swedish cattle. *Br. Vet. J.*, 1964, **120**, 431-441.
- BAO B., GARVERICK H.A., SMITH G.W., SMITH M.F., SALFEN B.E.,

- YOUNGQUIST R.S. Changes in messenger RNA encoding LH receptor, cytochrome P450 side chain cleavage and aromatase are associated with recruitment and selection of bovine ovarian follicles. *Biol. Reprod.*, 1997a, **56**, 1158-1168.
- BAO B., GARVERICK H.A., SMITH G.W., SMITH M.F., SALFEN B.E., YOUNGQUIST R.S. Expression of messenger RNA encoding 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase during recruitment and selection of bovine ovarian follicles: identification of dominant follicles by expression of 3beta-HSD mRNA within the granulosa cell layer. *Biol. Reprod.*, 1997b, **56**, 1466-1473.
- BARGAI U. Incidence, etiology and treatment of ovarian follicular cysts in a large dairy herd over a ten year period. *Isr. J. Vet. Med.*, 1987, **43**, 56-61.
- BARTLETT P.C., NGATEGIZE P.K., KANEENE J.B., KIRK J.H., ANDERSON S.M., MATHER E.C. Cystic follicular disease in Michigan Holstein-Friesian cattle: incidence, descriptive epidemiology and economic impact. *Prev. Vet. Med.*, 1986, **4**, 15-33.
- BARTOLOME J.A., THATCHER W.W., MELENDEZ P., RISCO C.A., ARCHBALD L.F. Strategies for the diagnosis and treatment of ovarian cysts in dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2005, **227**, 1409-1414.
- BAYON D. Ovarian cysts induced by plant oestrogens. *Br. Vet. J.*, 1983, **139**, 38.
- BEAM S.W., BUTLER W.R. Energy balance metabolic hormones and early postpartum follicular development in dairy cows fed prilled lipid. *J. Dairy Sci.*, 1998, **81**, 121-131.
- BEG M.A., BERGFELT D.R., KOT K., WILTBANK M.C.W., GINTHER O.J. Follicular fluid factors and granulosa-cell gene expression associated with follicle deviation in cattle. *Biol. Reprod.*, 2001, **64**, 432-441.
- BENDIXEN P.H., OLTENACU P.A., ANDERSSON L. Case-referent study of cystic ovaries as a risk indicator for twin calvings in dairy cows. *Theriogenology*, 1989, **31**, 1059-1066.
- BLACHE D., BATAILLER M., FABRE-NYS C.J. Oestrogen receptor in the preoptico-hypothalamic continuum: immunohistochemical study of the distribution and cell density during induced oestrous cycle in the ovariectomized ewe. *J. Neuroendocrinol.*, 1994, **6**, 329-339.
- BLEACHE C.L., GLENCROSS R.G., FESIST S.A., GROOME N.P., KNIGHT P.G. Plasma inhibin-A in heifers: relationship with follicle dynamics, gonadotropins and steroids during the estrous cycle and after treatment with bovine follicular fluid. *Biol. Reprod.*, 2001, **64**, 743-752.
- BOSU W.T.K., PETER A.T. Evidence for a role of intrauterine infections in the pathogenesis of cystic ovaries in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 1987, **28**, 725-736.
- BUNGARTZ L., NIEMANN H. Assessment of the presence of a dominant follicle and selection of dairy cows suitable for superovulation by a single ultrasound examination. *J. Reprod. Fert.*, 1994, **101**, 583-591.
- BUTLER W.R. Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 2000, **60-61**, 449-457.
- CALDER M.D., MANIKKAM M., SALFEN B.E., YOUNGQUIST R.S., LUBAHN D.B., LAMBERSON W.R., GARVERICK H.A. Dominant bovine ovarian follicular cysts express increased levels of messenger RNAs for luteinizing hormone receptor and 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase delta(4), delta(5) isomerase compared to normal dominant follicles. *Biol. Reprod.*, 2001, **65**, 471-476.
- CANTLEY, T.C., GARVERICK H.A., BIERSchwal C.J., MARTIN C.E., YOUNGQUIST R.S. Hormonal responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRH. *J. Anim. Sci.*, 1975, **41**, 1666-1673.
- CARROLL D.J., PIERSON R.A., HAUSER E.R., GRUMMER R.R., COMBS D.K. Variability of ovarian structures and plasma progesterone profiles in dairy cows with ovarian cysts. *Theriogenology*, 1990, **34**, 349-370.
- CARTMILL J.A., EL-ZARKOUNY S.Z., HENSLEY B.A., LAMB G.C., STEVENSON J.S. Stage of cycle, incidence and timing of ovulation and pregnancy rates in dairy cattle after the timed breeding protocols. *J. Dairy Sci.*, 2001, **84**, 1051-1059.
- CASIDA L.E., CHAPMAN A.B. Factors affecting the incidence of cystic ovaries in a herd of Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 1951, **34**, 1200-1205.
- CHAVATTE P.M., ARCHBALD L.F., RISCO C., TRAN T., SUMRALL D. Effectiveness of prostaglandin F2alpha in the initial treatment of bovine ovarian cysts. *Theriogenology*, 1993, **40**, 745-755.
- CHILLIARD Y., DELAVAUD C., BONNET M. Leptin expression in ruminants: nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2005, **29**, 3-22.
- COLE W.J., BIERSchwal C.J., YOUNGQUIST R.S., BRAUN W.F. Cystic ovarian disease in a herd of Holstein cows: a hereditary correlation. *Theriogenology*, 1986, **25**, 655-670.
- COOK D.L., SMITH C.A., PARFET J.R., YOUNGQUIST R.S., BROWN E.M., GARVERICK H.A. Fate and turnover rate of ovarian follicular cysts in dairy cattle. *J. Reprod. Fert.*, 1990, **90**, 37-46.
- COOK D.L., PARFET J.R., MOSS G.E., YOUNGQUIST R.S., GARVERICK H.A. Secretory patterns of LH and FSH during development and hypothalamic and hypophyseal characteristics following development of steroid-induced ovarian follicular cysts in dairy cattle. *J. Reprod. Fert.*, 1991, **91**, 19-28.
- CROWE M.A., PADMANABHAN V., MIHM M., BEITINS I.Z., ROCHE J.F. Resumption of follicular waves in beef cows is

- not associated with periparturient changes in follicle-stimulating hormone heterogeneity despite major changes in steroid and gonadotropin concentrations. *Biol. Reprod.*, 1998, **589**, 1445-1450.
- CUPPS P.T. Steroid effects on the reproductive system in the bovine. *J. Anim. Sci.*, 1971, **32** suppl. 1, 107-114.
- CUSHMAN R.A., DESOUZA J.C., HEDGEPTH V.S., BRITT J.H. Alteration of activation, growth and atresia of bovine preantral follicles by long-term treatment of cows with estradiol and recombinant bovine somatotropin. *Biol. Reprod.*, 2001, **65**, 581-586.
- DAY M.L., IMAKAWA K., GARCIA-WINDER M., ZALESKY D.D., SCHANBACKER B.D., KITTOK R.J., KINDER J.E. Endocrine mechanisms of puberty in heifers : estradiol negative feedback regulation of luteinizing hormone secretion. *Biol. Reprod.*, 1984, **31**, 332-341.
- DAY M.L., IMAKAWA K., WOLFE P.L., KITTOK R.J., KINDER J.E. Endocrine mechanisms of puberty in heifers. Role of hypothalamo-pituitary estradiol receptors in the negative feedback of stradiol on luteinizing hormone secretion. *Biol. Reprod.*, 1987, **37**, 1054-1065.
- DINSMORE R.P., WHITE M.E., GUARD C.L., JASKO D.J., PERDRIZET JA., POWERS PM., SMITH M.C. Effect of gonadotropin-releasing hormone on clinical response and fertility in cows with cystic ovaries, as related to milk progesterone concentration and days after parturition. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **195**, 327-330.
- DOBSON H., SMITH R.F. What is stress and how does it affect fertility? *Anim. Reprod. Sci.*, 2000, **60**, 743-752.
- DOBSON H., RIBADU A.Y., NOBLE K.M., TEBBLE J.E., WARD W.R. Ultrasonography and hormone profiles of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-induced persistent ovarian follicles (cysts) in cattle. *J. Reprod. Fert.*, 2000, **120**, 405-410.
- DOBSON H., TEBBLE J.E., SMITH R.F., WARD W.R. Is stress really all that important? *Theriogenology*, 2001, **55**, 65-73.
- DOHOO I.R., MARTIN S.W., MAC MILLAN I., KENNEDY B.W. Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows. 2. Age, season and sire effects. *Prev. Vet. Med.*, 1984, **2**, 655-670.
- DONOFRIO G., HERATH S., SARTORI C., CAVIRANI S., FLAMMINI C.F., SHELDON I.M. Bovine Herpesvirus 4 is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function. *Reproduction*, 2007, **134**, 183-187.
- DRIANCOURT M.A., THATCHER W.W., TERQUI M., ANDRIEU D. Dynamics of ovarian follicular development in cattle during the estrous cycle, early pregnancy and in response to PMSG. *Dom. Anim. Endocrinol.*, 1991, **8**, 209-221.
- DRION P.V., BECKERS J.F., DERKENNE F., HANZEN CH. Le développement folliculaire chez le vache. 2. Mécanismes hormonaux au cours du cycle et du post-partum. *Ann. Méd. Vét.*, 2000, **144**, 385-404.
- ERB R.E., MONK E.L., CALLAHAN C.J., MOLLETT T.A. Endocrinology of induced ovarian follicular cysts. *J. Anim. Sci.*, 1973, **37**, 310.
- ERB H.N., MARTIN S.W. Interrelationships between production and reproductive diseases in Holstein cows : data. *J. Dairy Sci.*, 1980, **63**, 1911-1917.
- ERB H.N., WHITE M.E. Incidence rates of cystic follicles in Holstein cows according to 15- day and 30-day intervals. *Cornell Vet.*, 1981, **71**, 326- 331.
- EVANS A.C.O., ADAMS G.P., RAWLINGS N.C. Follicular and hormonal development in prepubertal heifers from 2 to 36 weeks of age. *J. Reprod. Fert.*, 1994a, **102**, 463-470.
- EVANS A.C.O., ADAMS G.P., RAWLINGS N.C. Endocrine and ovarian follicular changes leading up to the first ovulation in prepubertal heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1994b, **100**, 187-194.
- FERGUSON J.D. Diet, production and reproduction in dairy cows. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 1996, **59**, 173-184.
- FINDLAY J.K., BUCKMASTER J.M., CHAMLEY W.A., CUMMING I.A., HEARNSHAWH., GODING J.R. Release of luteinizing hormone by oestradiol 17b and a gonadotropin releasing hormone in ewes affected with clover disease. *Neuroendocrinology*, 1973, **11**, 57.
- FINDLAY J.K., CLARKE I.J., LUCK M.R., RODGERS R.J., SHUKOVSKI L., ROBERTSON D.M., KLEIN R., MURRAY J.F., SCARAMUZZI R.J. BINDON B.M., O'SHEA T., TSONIS C.G., FORAGE R.G. Peripheral and intragonadal actions of inhibin-related peptides. *J. Reprod. Fert.*, 1991, **43** (Suppl), 139-150.
- FINDLAY J.K. An update on the roles of inhibin, activin and follistatin as local regulators of folliculogenesis. *Biol. Reprod.*, 1993, **48**, 15-23.
- FLEISCHER P., METZNER M., BEYERBACH M., HOEDEMAKER M. KLEE W. The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2001, **84**, 2025-2035.
- FORTUNE J.E., SIROIS J., QUIRK S.M. The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle. *Theriogenology*, 1988, **29**, 95-109.
- FORTUNE J.E. Follicular dynamics during the bovine estrous cycle: a limiting factor in improvement of fertility? *Anim. Reprod. Sci.*, 1993, **33**, 111-125.
- FORTUNE J.E. Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol. Reprod.*, 1994, **50**, 225-232.
- FRANCOS G., MAYER E. Analysis of fertility indices of cows with reproductive disorders and of normal cows in herds with low and normal fertility. *Theriogenology*, 1988, **29**, 413- 427.
- GARCIA-WINDER M., IMAKAWA K., DAY M.L., ZALESKY D.D., KITTOK R.J., KINDER J.E. Effect of suckling and ovariectomy on the control of

- luteinizing hormone secretion during the postpartum period in beef cows. *Biol. Reprod.*, 1984, **31**, 771-778.
- GARM O. Investigations on cystic ovarian degeneration in the cow with special regard on etiology and pathogenesis. *Cornell Vet.*, 1949, **39**, 39-52.
- GINTHER O.J., KNOPF L., KASTELIC J.P. Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrous cycle with 2 or 3 follicular waves. *J. Reprod. Fert.*, 1989a, **87**, 223-230.
- GINTHER O.J., KNOPF L., KASTELIC J.P. Ovarian follicular dynamics in heifers during early pregnancy. *Biol. Reprod.*, 1989b, **41**, 247-254.
- GINTHER O.J., WILTBANK M.C., FRICKE P.M., GIBBONS J.R., KOT K. Selection of the dominant follicle in cattle. *Biol. Reprod.*, 1996a, **55**, 1187-1194.
- GINTHER O.J., KOT K., KULICK L.J., MARTIN S., WILTBANK M.C. Relationships between FSH and ovarian follicular waves during the last six months of pregnancy in cattle. *J. Reprod. Fert.*, 1996b, **108**, 271-279.
- GINTHER O.J., BERGFELDT D.R., KULICK L.J., KOT K. Selection of the dominant follicle in cattle: role of the two-way functional coupling between follicle-stimulating hormone and the follicles. *Biol. Reprod.*, 2000, **62**, 920-927.
- GONG J.G., BRAMLEY T.A., WEBB R. The effect of recombinant bovine somatotrophin on ovarian follicular growth and development in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1993, **97**, 247-254.
- GONG J.G., BRAMLEY T.A., GUTTIEREZ C.G., PETERS A.R., WEBB R. Effects of chronic treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist on peripheral concentrations of FSH and LH and ovarian function in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1995, **105**, 263-270.
- GONG J.G., CAMPBELL B.K., BRAMLEY T.A., GUTTIEREZ C.G., PETERS A.R., WEBB R. Suppression in the secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone and ovarian follicle development in heifers continuously infused with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Biol. Reprod.*, 1996, **55**, 68-74.
- GUILBAULT L.A., GRASSO F., LUSSIER J.G., ROUILLER P., MATTON P. Decreased superovulatory response in heifers superovulated in the presence of a dominant follicle. *J. Reprod. Fert.*, 1991, **91**, 81-89.
- GÜMEN A., WILTBANK M.C. An alteration in the hypothalamic action of estradiol due to lack of progesterone exposure can cause follicular cysts in cattle. *Biol. Reprod.*, 2002, **66**, 1689-1695.
- GÜMEN A., GUENTHER J.N., WILTBANK M.C. Follicular size and response to Ovsynch versus detection of estrus in anovular and ovular lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2003, **86**, 3184-3194.
- GÜMEN A., WILTBANK M.C. Length of progesterone exposure needed to resolve large follicles anovular condition in dairy cows. *Theriogenology*, 2005a, **63**, 202-218.
- GÜMEN A., WILTBANK M.C. Follicular cysts occur after a normal estradiol induced GnRH/LH surge if the corpus hemorrhagicum is removed. *Reproduction*, 2005b, **129**, 737-745.
- HACKETT A.J., BATRA T.R. The incidence of cystic ovaries in dairy cattle housed in a total confinement system. *Can. J. Comp. Med.*, 1985, **49**, 55-57.
- HAMILTON S.A., GARVERICK H.A., KEISLER D.H., XU Z.Z., LOOS K., YOUNGQUIST R.S., SALFEN B.E. Characterization of ovarian follicular cysts and associated endocrine profiles in dairy cows. *Biol. Reprod.*, 1995, **53**, 890-898.
- HAMPTON J.H., SALFEN B.E., BADER J.F., KEISLER D.H., GARVERICK H.A. Ovarian follicular responses to high doses of pulsatile luteinizing hormone in lactating dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 2003, **86**, 1963-1969.
- HANZEN CH., LAURENT Y. Applications des progestagènes au traitement de l'anoestrus fonctionnel dans l'espèce bovine. *Ann. Méd. Vét.*, 1991, **135**, 547-557.
- HANZEN CH., LOURTIE O., DRION P.V. Le développement folliculaire chez la vache. 1. Aspects morphologiques et cinétiques. *Ann. Méd. Vét.*, 2000, **144**, 223-235.
- HANZEN CH., BOUDRY B., DRION P.V. Effets du protocole GPG sur l'activité ovarienne. *Point Vét.*, 2003, **237**, 26-30.
- HATLER T.B., HAYES S.H., LARANJA D.A., FONSECAL F., SILVIA W.J. Relationship between endogenous progesterone and follicular dynamics in lactating dairy cows with ovarian follicular cysts. *Biol. Reprod.*, 2003, **69**, 218-223.
- HENRICSON B. Genetical and statistical investigations into so-called cystic ovaries in cattle. *Acta Agricult. Scand.*, 1957, **7**, 3-93.
- HOMBURG R., AMSTERDAM A. Polycystic ovary syndrome-loss of the apoptotic mechanism in the ovarian follicles? *J. Endocrinol. Invest.*, 1998, **21**, 552-557.
- HOOIJER G.A., LUBBERS R.B., DUCRO B.J., VAN ARENDONK J.A., KAAL-LANDSBERGEN L.M., VEN DER LENDE T. Genetic parameters for cystic ovarian disease in Dutch Black and White dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 2001, **8**, 286-291.
- HUNTER R.H.F. Physiology of the Graafian follicle and ovulation. Cambridge University Press : Cambridge, 2003, 418 p.
- IMAKAWA K., DAY M.L., ZALESKY D.D., CLUTTER A., KITTOK R.J., KINDER J.E. Effects of 17beta estradiol and diests varying in energy on secretion of luteinizing hormone in beef heifers. *J. Anim. Sci.*, 1987, **64**, 805-815.
- INGVARTSEN K.L., ANDERSEN J.B. Integration of metabolism and intake regulation : a review focusing on, periparturient animals. *J. Dairy Sci.*, 2000, **83**, 1573-1597.
- IRELAND J.J., ROCHE J.R. Effect of progesterone on basal LH and episodic LH and FSH secretion in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1982, **64**, 295-302.

- ISOBE N., YOSHIMURA Y. Localization of apoptotic cells in the cystic ovarian follicles of cows: a DNA-end labelling histochemical study. *Theriogenology*, 2000a, **53**, 897-904.
- ISOBE N., YOSHIMURA Y. Immunocytochemical study of cell proliferation in the cystic ovarian follicles in the cow. *Theriogenology*, 2000b, **54**, 1159-1169.
- ISOBE N., KITABAYASHI M., YOSHIMURA Y. Microvascular distribution and vascular endothelial growth factor expression in bovine cystic follicles. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2005, **29**, 634-645.
- JOHNSON A.D., LEGATES J.E., ULBERG L.C. Relationship between follicular cysts and milk production in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 1966, **49**, 865-868.
- KANEKO H., NOGUCHI J., KIKUCHI K., TODOROKI J., HASEGAWA Y. Alterations in peripheral concentrations of inhibin A in cattle studied using a time-resolved immunofluorometric assay: relationship with estradiol and follicle-stimulating hormone in various reproductive conditions. *Biol. Reprod.*, 2002, **67**, 38-45.
- KASTELIC J.P., KNOPF L., GINTHER O.J. Effect of day of prostaglandin F-alpha treatment on selection and development of the ovulatory follicle in heifers. *Anim. Reprod. Sci.*, 1990, **23**, 169-180.
- KAWATE N., INABA T., MORI J. A quantitative comparison in the bovine of steroids and gonadotropin receptors in normally developing follicles and in follicular and luteinized cysts. *Anim. Reprod. Sci.*, 1990, **23**, 273-281.
- KAWATE N., INABA T., MORI J. Changes in plasma concentrations of gonadotropins and steroid hormones during the formation of bovine follicular cysts induced by the administration of ACTH. *J. Vet. Med. Sci.*, 1996, **58**, 141-144.
- KERSHAW E.E., FLIER J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, **89**, 2548-2556.
- KESLER D.J., GARVERICK H.A. Ovarian cysts in dairy cattle: a review. *J. Anim. Sci.*, 1982, **55**, 1147-1159.
- KIRK J.H., HUFFMAN E.M., LANE M. Bovine cystic ovarian disease: hereditary relationships and case study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982, **181**, 474-476.
- KITTOK R.J., BRITT J.H., CONVEY E.M. Endocrine response after GnRH in luteal phase cows and cows with ovarian follicular cysts. *J. Anim. Sci.*, 1973, **37**, 985-989.
- LAPORTE H.M., HOGEVEEN H., SCHUKKEN Y.H., BOORDHUIZEN J.P.T.M. Cystic ovarian disease in Dutch dairy cattle. I. Incidence, risk factors and consequences. *Livest. Prod. Sci.*, 1994, **38**, 191-197.
- LEE C.N., COOK D.L., PARFET J.R., SMITH C.A., YOUNGQUIST R.S., GARVERICK H.A. Induction of persistent follicular structures following administration of progesterone near the onset of estrus in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 1988, **71**, 3505-3508.
- LESLIE K.E., BOSU W.T.K. Plasma progesterone concentrations in dairy cows with cystic ovaries and clinical responses following treatment with fenprostalene. *Can. Vet. J.*, 1983, **24**, 352-356.
- LIEFERS S.C., VEERKAMP R.F., TE PAS M.F.W., CHILLIARD Y., VAN DER LENDE T. Genetics and physiology of leptin in periparturient dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2005, **29**, 227-238.
- LIN H.K., OLTENACU P.A., VANVLECK L.D., ERB H.N., SMITH R.D. Heritabilities of and genetic correlations among six health problems in Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 1989, **72**, 180-186.
- LIPTRAP R.M., MCNALLY P.J. Steroid concentrations in cows with corticotropin-induced cystic ovarian follicles and the effect of prostaglandin F2alpha and indomethacin given by intrauterine injection. *Am. J. Vet. Res.*, 1976, **37**, 369-375.
- LOPEZ-BEJAR M., LOPEZ-GATIUS F., CAMON J., RUTLLANT J., VALLS X., LABERNIA J., SANTOLARIA P. Morphological features and effects on reproductive parameters of ovarian cysts of follicular origin in superovulated rabbit does. *Reprod. Dom. Anim.*, 1998, **33**, 369-378.
- LOPEZ-GATIUS F. Effects of cloprostenol, human chorionic gonadotropin and estradiol benzoate treatment on estrus synchronization in dairy cows. *Theriogenology*, 1989, **32**, 185-195.
- LOPEZ-GATIUS F., SANTOLARIA P., YANIZ J., FENECH M., LOPEZ-BEJAR M. Risk factors for postpartum ovarian cysts and their spontaneous recovery or persistence in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 2002, **58**, 1623-1632.
- LOPEZ-GATIUS F. Is fertility declining in dairy cattle? A retrospective study in northeastern Spain. *Theriogenology*, 2003, **60**, 89-99.
- LUBBERS R. Genetic parameters for cystic ovarian disease in Dutch Black and white dairy cows. Wageningen University Thesis, 1998.
- LUCY MC, STAPLES CR, MICHEL FM, THATCHER WW. Energy balance and size and number of ovarian follicles detected by ultrasonography in early postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1991, **74**, 473-478.
- LUCY M.C., SAVIO J.D., BADINGA L., DE LA SOTA R.L., THATCHER W.W. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J. Anim. Sci.*, 1992, **70**, 3615-3626.
- LUCY M.C. REPRODUCTIVE LOSS IN HIGH-PRODUCING DAIRY CATTLE: WHY WILL IT END? *J. DAIRY SCI.*, 2001, **84**, 1277-1293.
- LUSSIER J.G., MATTON P., GUILBAULT L.A., GRASO F., MAPLETOFT R.J., CARRUTHERS T.D. Ovarian follicular development and endocrine responses in follicular-fluid treated and hemiovariectomized heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1994, **102**, 95-105.
- M A N I K K A M M . , RAJAMAHENDRAN R. Progesterone-induced atresia of the prooestrus dominant follicle in the bovine ovary: changes in

- the diameter, insulin-like growth factor system, aromatase, steroid hormones and apoptotic index. *Biol. Reprod.*, 1997, **57**, 580-587.
- MANTYSAARI E.A., GROHN Y.T., QUAAS R.L. Repeatability and heritability of lactation occurrence of reproductive disorders in dairy cows. *Prev. Vet. Med.*, 1993, **17**, 111.
- MATEUS L., LOPES DA COSTA L., DINIZ P., ZIECIK A.J. Relationship between endotoxin and prostaglandin (PGE2 and PGFM) concentrations and ovarian function in dairy cows with puerperal endometritis. *Anim. Reprod. Sci.*, 2003, **76**, 143-154.
- MATTON P., ADELAKOIN V., COUTURE Y., DUFOUR J.J. Growth and replacement of the bovine ovarian follicles during the estrous cycle. *J. Anim. Sci.*, 1981, **52**, 813-820.
- MC DOWELL C.M., ANDERSON L.H., KINDER J.E., DAY M.L. Duration of treatments with progesterone and regression of persistent ovarian follicles in cattle. *J. Anim. Sci.*, 1998, **76**, 850-855.
- MC DOUGALL S., BURKE C.R., MACMILLAN K.L., WILLIAMSON N.B. Patterns of follicular development during periods of anovulation in pasture-fed dairy cows after calving. *Res. Vet. Sci.*, 1995, **58**, 212-216.
- MELLENDEZ P., BARTOLOME J., ARCHBALD L.F., DONOVAN A. The association between lameness, ovarian cysts and fertility in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 2003, **59**, 927-937.
- MELVIN E.J., LINDSEY B.R., QUINTAL-FRANCO J., ZANELLA E., FIKE K.E., VAN TASSEL C.P., KINDER J.E. Circulating concentrations of estradiol, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone during waves of ovarian follicular development in prepubertal cattle. *Biol. Reprod.*, 1999, **60**, 405-412.
- MENGE A.C., MARES S.E., TYLER W.J., CASIDA L.E. Variation and association among postpartum reproduction and production characteristics in Holstein-Friesian cattle. *J. Dairy Sci.*, 1962, **45**, 233-241.
- MIHM M., KHAN A., BLEACH E., KNIGHT P.G. Health and atresia in first wave follicles is reflected in changing serum dimeric inhibin-A concentrations in dairy heifers. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001, **180**, 200.
- MIHM M., BLEACH E.C.L. Endocrine regulation of ovarian antral follicle development in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 2003, **78**, 217-237.
- MONGEA., ELVIRAL., GONZALEZ J.V., ASTIZ S., WELLENBERG G.J. Bovine herpesvirus 4-associated postpartum metritis in a Spanish dairy herd. *Res. Vet. Sci.*, 2006, **80**, 120-125.
- MOREIRA F., ORLANDI C., RISCO C.A., MATTOS R., LOPES F., THATCHER W.W. Effects of presynchronization and bovine somatotropin on pregnancy rate to a timed artificial insemination protocol in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2001, **84**, 1646-1659.
- MORROW C.A., ROBERTS S.J., MCENTEE K., GRAY H.G. Postpartum ovarian activity and uterine involution in dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1966, **149**, 1596-1609.
- NADARAJA R., HANSEL W. Hormonal changes associated with experimentally produced cystic ovaries in the cow. *J. Reprod. Fertil.*, 1976, **47**, 203-208.
- NANDAA.S., WARD W.R., DOBSON H. The relationship between milk yield and cystic ovarian disease in cattle. *Br. Vet. J.*, 1989, **145**, 39-45.
- NOBLE K.M., TEBBLE J.E., HARVEY D., DOBSON H. Ultrasonography and hormone profiles of persistent ovarian follicles (cysts) induced with low doses of progesterone in cattle. *J. Reprod. Fertil.*, 2000, **120**, 361-366.
- ODORE R., RE G., BADINO P., DONN A., VIGO D., BIOLATTI B., GIRARDI C. Modifications of receptor concentrations for adrenaline, steroid hormones, prostaglandin F2alpha and gonadotropins in hypophysis and ovary of dairy cows with ovarian cysts. *Pharmacol. Res.* 1999, **39**, 297-304.
- OZTURK M., SMITH R.F., DOBSON H. Effects of prolonged exposure to oestradiol on subsequent LH secretion in ewes. *J. Reprod. Fert.*, 1998, **114**, 1-9.
- PERRONE M.S., PETER A.T., ASEM A.K. Fibronectins: role in reproduction and future application. *Assist. Reprod. Technol. Androl.*, 1995, **7**, 103-125.
- PETER A.T., BOSU W.T.K., DEDECKER R.J. Suppression of preovulatory luteinizing hormone surges in heifers after intrauterine infusions of Escherichia coli endotoxin. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50**, 368-373.
- PETER A.T., BOSU W.T.K., DEDECKER R.J. Absorption of Escherichia coli endotoxin (lipopolysaccharide) from the uteri of postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 1990, **33**, 1011-1014.
- PETER A.T., PERRONE M.S., ASEM A.K. Bovine ovarian follicular fluid vitronectin content is influenced by follicle size. *Theriogenology*, 1995, **43**, 1239-1247.
- PETER A.T., DHANASEKARAN N. Apoptosis of granulosa cells: a review on the role of MAPK-signaling moduls. *Reprod. Domest. Anim.*, 2003, **38**, 209-213.
- PETER A.T. An update on cystic ovarian degeneration in cattle. *Reprod. Domest. Anim.*, 2004, **39**, 1-7.
- PHOGAT J.B., SMITH R.F., DOBSON H. The influence of stress on neuroendocrine control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Vet. Bull.*, 1997, **67**, 551-567.
- PHOGAT J.B., SMITH R.F., DOBSON H. Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on ovine pituitary gland responsiveness to exogenous pulsatile GnRH and oestradiol-induced LH release in vivo. *Anim. Reprod. Sci.*, 1999, **55**, 199-203.
- PURWANTARA B., SCHMIDT M., GREVE T., CALLESEN H. Follicular dynamics prior to and during superovulation in heifers. *Theriogenology*, 1993, **40**, 913-921.

- RAJALA P.J., GRÖHN Y.T. Disease occurrence and risk factor analysis in Finnish Ayrshire cows. *Acta Vet. Scand.*, 1998, **39**, 1-13.
- REFSAL K.R., JARRIN-MALDONADO J.H., NACHREINER R.F. Endocrine profiles in cows with ovarian cysts experimentally induced by treatment with endogenous estradiol or adrenocorticotrophic hormone. *Theriogenology*, 1987, **28**, 871-889.
- REFSAL K.R., JARRIN-MALDONADO J.H., NACHREINER R.F. Basal and estradiol-induced release of gonadotropins in dairy cows with naturally occurring ovarian cysts. *Theriogenology*, 1988, **30**, 679-693.
- RIBADU A.Y., NAKADA K., TANAKA Y., MORIYOSHI M., ZHANG W.C., NAKAO T. Lack of LH response to exogenous estradiol in heifers with ACTH-induced ovarian follicular cysts. *J. Vet. Med. Sci.*, 1999, **61**, 979-981.
- RIBADU A.Y., NAKADA K., MORIYOSHI M., ZHANG W.C., TANAKA Y., NAKAO T. The role of LH pulse frequency in ACTH-induced ovarian follicular cysts in heifers. *Anim. Reprod. Sci.*, 2000, **64**, 21-31.
- RICHARDS J.S., JANHSEN T., HEDIN L., LIFKA J., RATOOSH S., DURICA J.M., GOLDING N.B. Ovarian follicular development: from physiology to molecular biology. *Recent Prog. Horm. Res.*, 1987, **43**, 231-276.
- ROBERTS S.J. Clinical observations on cystic ovaries in dairy cattle. *Cornell Vet.* 1955, **45**, 497-514.
- ROBINSON R.S., HUNTER M.G., MANN G.E. Supra-basal progesterone concentrations during the follicular phase are associated with development of cystic follicles in dairy cows. *Vet. J.*, 2006, **172**, 340-346.
- ROCHE, J.F., MACKAY D, DISKIN M.D. Reproductive management of postpartum cows. *Anim. Reprod. Sci.*, 2000, **60-61**, 703-712.
- RODGERS R.J., CLARKE I.J., FINDLAY J.K., BROWN A., CUMMING I.A., MULLER B.D., WALKER S.K. Plasma LH and FSH in ewes that were either fertile or infertile after long term grazing of oestrogenic pasture. *Aust. J. Biol. Sci.*, 1980, **33**, 213-220.
- ROINE K., SALONIEMI H. Incidence of some diseases in connection with parturition in dairy cows. *Acta Vet.Scand.*, 1978, **19**, 341-353.
- ROSENFEL C.S., YUAN X., MANIKKAM M., CALDER M.D., GARVERICK H.A., LUBAHN D.B. Cloning, sequencing, and localization of bovine estrogen receptor-beta within the ovarian follicle. *Biol. Reprod.*, 1999, **60**, 691-697.
- RUIZ-CORTES Z.T., OLIVERA-ANGEL M. Ovarian follicular dynamics in suckled zebu (*Bos indicus*) cows monitored by real time ultrasonography. *Anim. Reprod. Sci.*, 1999, **54**, 211-220.
- SAKAGUCHI M., SASAMOTO Y., SUZUKI T., TAKAHASHI Y., YAMADA Y. Fate of cystic ovarian follicles and the subsequent fertility of early postpartum cows. *Vet. Rec.*, 2006, **159**, 197-201.
- SALONIEMI H., GROHN Y., SYVARAVI J. An epidemiological and genetic study on registered diseases in Finnish Ayrshire cattle 2. Reproductive disorders. *Acta Vet. Scand.*, 1986, **27**, 196-208.
- SANGSRITAVONGS., COMBSD.K., SARTORI R., ARMENTANO L.E., WILTBANK M.C. High feed intake increases liver blood flow and metabolism of progesterone and estradiol-17beta in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 2002, **85**, 2831-2842.
- SAVIO J.D., KEENAN L., BOLAND M.P., ROCHE J.F. Pattern of growth of dominant follicles during the estrous cycle in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1988, **83**, 663-671.
- SAVIO J.D., BOLAND M.P., ROCHE J.F. Development of dominant follicles and length of ovarian cycles in postpartum dairy cows. *J. Reprod. Fert.*, 1990, **88**, 581-591.
- SAVIO J.D., THATCHER W.W., MORRIS G.R., ENTWISTLE K., DROST M., MATTIACCI M.R. Effects of induction of low plasma progesterone concentrations with a progesterone-releasing intravaginal device on follicular turnover and fertility in cattle. *J. Reprod. Fert.*, 1993, **98**, 77-84.
- SCHNEIDER J.E. ENERGY BALANCE AND REPRODUCTION. *PHYSIOL. BEHAV.*, 2004, **81**, 289-317.
- SCHOLL D.T., BONDURANT R.H., FARVER T.B. Eleven-year analysis of changes in the incidence and recurrence of cystic ovarian disease in a herd of dairy cattle in California. *Am. J. Vet. Res.*, 1990, **51**, 314-319.
- SEGUIN B.E., CONVEY E.M., OXENDER W.D. Effect of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin on cows with ovarian follicular cysts. *Am. J. Vet. Res.*, 1976, **37**, 153-157.
- SEGUIN B.E. Ovarian cysts in dairy cows. In : Morrow D.A. (Ed.), Current Therapy in Theriogenology. Saunders : London, 1980, 199-204.
- SILVIA W.J, HATLER T.B., NUGENT A.M., LARANJA D.A., FONSECA L.F. Ovarian follicular cysts in dairy cows: an abnormality in folliculogenesis. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2002, **23**, 167-77.
- SILVIA W.J, MCGINNIS A.S., HATLER T.B. A comparison of adrenal gland function in lactating dairy cows with or without ovarian follicular cysts. *Reprod. Biol.*, 2005, **5**, 19-29.
- SIROIS J., FORTUNE J.E. Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. *Biol. Reprod.*, 1988, **39**, 308- 317.
- SIROIS J., FORTUNE J.E. Lengthening the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: a model for studying ovarian follicular dominance. *Endocrinology*, 1990, **127**, 916-925.
- SPICER L.J. LEPTIN: A POSSIBLE METABOLIC SIGNAL AFFECTING REPRODUCTION. *DOMEST.ANIM.ENDOCRINOL.*, 2001, **21**, 251-270.
- STAGG K., DISKIN M.G., SREENAN J.M., ROCHE J.F. Follicular development in long-

- term anoestrus suckler beef cows fed two levels of energy postpartum. *Anim. Reprod. Sci.*, 1995, **38**, 49-61.
- STEVENSON J.S., CALL E.P. Reproductive disorders in the periparturient dairy cow. *J. Dairy Sci.*, 1988, **71**, 2572-2583.
- STOCKA.E., FORTUNE J.E. Ovarian follicular dominance in cattle: relationship between prolonged growth of the ovulatory follicle and endocrine parameters. *Endocrinology*, 1993, **132**, 1108-1114.
- SUNDERLAND S.J., CROWE M.A., BOLAND M.P., ROCHE J.F., IRELAND J.J. Selection, dominance and atresia of follicles during the oestrus cycle of heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1994, **101**, 547-555.
- SUZUKI C., YOSHIOKA K., IWAMURA S., HIROSE H. Endotoxin induces delayed ovulation following endocrine aberration during the prooestrus in Holstein heifers. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2001, **20**, 267-278.
- TODOROKI J., YAMAKUCHI H., MIZOSHITA K., KUBOTA N., TABARA N., NOGUCHI J., KIKUCHI K., WATANABE G., TAYA K., KANEKO H. Restoring ovulation in beef donor cows with ovarian cysts by progesterone-releasing intravaginal silastic devices. *Theriogenology*, 2001, **55**, 1919-1932.
- TODOROKI J., NOGUCHI J., KIKUCHI K. Plasma concentrations of inhibin A in cattle with follicular cysts: relationships with turnover of follicular waves and plasma levels of gonadotropins and steroid hormones. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2004, **27**, 333-344.
- TODOROKI J., KANEKO H. Formation of follicular cysts in cattle and therapeutic effects of controlled internal drug release. *J. Reprod. Dev.*, 2006, **52**, 1-11.
- TURZILLO A.M., FORTUNE J.E. Effects of suppressing plasma FSH on ovarian follicular dominance in cattle. *J. Reprod. Fert.*, 1993, **98**, 113-119.
- VAN HOLDER T., OPSOMER G., DE KRUIF A. Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: a review. *Reprod. Nutr. Dev.*, 2006, **46**, 105-119.
- WALTERS D.L., SCHALLENBERGERE. Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian steroids and ovarian oxytocin during the periovulatory phase of the oestrous cycle in the cow. *J. Reprod. Fert.*, 1984, **71**, 503-512.
- WHITMORE H.L., TYLER W.J., CASIDA L.E. Incidence of cystic ovaries in Holstein Friesian cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1974, **165**, 693-694.
- WHITMORE H.L., HURTGEN J.P., MATHER E.C., SEGUIN B.E. Clinical response of dairy cattle with ovarian cysts to single or repeated treatments of gonadotropin-releasing hormone. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1979, **174**, 1113-1115.
- WILLIAMS G.L., AMSTALDEN M., GARCIA M.R., STANKA R.L., NIZIELSKI S.E., MORRISON C.D., KEISLER D.H. Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2002, **23**, 339-349.
- WILT BANK J.N., TYLER W.J., CASIDA L.E. A study of atretic large follicles in six sire-groups of Holstein-Friesian cows. *J. Dairy Sci.*, 1953, **36**, 1077-1082.
- WILT BANK J.N., INGALLS J.E., ROWDEN W.W. Effects of various forms and levels of estrogens alone or in combination with gonadotropins on the estrous cycle of beef heifers. *J. Anim. Sci.*, 1961, **20**, 341-346.
- WILT BANK J.N., ROWDEN W.W., INGALLS J.E., ZIMMERMAN D.R. Influence of postpartum energy level on reproductive performance of Hereford cows restricted in energy intake prior to calving. *J. Anim. Sci.*, 1964, **23**, 1049-1053.
- Wiltbank M.C., Gumen A., Sartori R. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology*, 2002, **57**, 21-52.
- YAVAS Y., WALTON J.S. Induction of ovulation in postpartum suckled beef cows: a review. *Theriogenology*, 2000, **54**, 1-23.
- YOSHIOKA K., IWAMURA S., KAMOMAE H. Ultrasonic observations on the turnover of ovarian follicular cysts and associated changes of plasma LH, FSH, progesterone and oestradiol-17 beta in cows. *Res. Vet. Sci.*, 1996, **61**, 240-244.
- YOSHIOKA K., IWAMURA S., KAMOMAE H. Changes of ovarian structures, plasma LH, FSH, progesterone and estradiol 17-beta in a cow with ovarian cysts showing spontaneous recovery and relapse. *J. Vet. Med. Sci.*, 1998, **60**, 257-260.
- ZAIED A.A., GARVERICK H.A., KESLER D.J., BIER SCHWAL C.J., ELMORE R.G., YOUNGQUIST R.S. Luteinizing hormone response to estradiol benzoate in cows post-partum and cows with ovarian cysts. *Theriogenology*, 1981, **16**, 349-352.
- ZALESKY D.D., FORREST D.W., MCARTHUR N.H., WILSON J.M., MORRIS D.L., HARMS P.G. Suckling inhibits release of luteinizing hormone-releasing hormone from the bovine median eminence following ovariectomy. *J. Anim. Sci.*, 1990, **68**, 444-448.
- ZIEBA D.A., AMSTALDEN M., WILLIAMS G.L. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: a comparative review. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2005, **29**, 166-185.