

Les kystes ovariens dans l'espèce bovine.

Prof. Ch. Hanzen
Année 2015-2016
Université de Liège
Faculté de Médecine Vétérinaire
Service de Thériogenologie des animaux de production
Courriel : Christian.hanzen@ulg.ac.be
Site : <http://www.therioruminant.ulg.ac.be/index.html>
Publications : <http://orbi.ulg.ac.be/>
Facebook : <https://www.facebook.com/Theriogenologie>

Table des matières

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Objectifs généraux..... | 2 |
| 1.1. | Objectif général | 2 |
| 1.2. | Objectifs spécifiques de connaissance..... | 2 |
| 1.3. | Objectifs spécifiques de compréhension | 2 |
| 1.4. | Objectifs spécifiques d'application | 2 |
| 2. | Introduction générale | 3 |
| 3. | Définition..... | 3 |
| 4. | Fréquence..... | 4 |
| 5. | Caractéristiques | 4 |
| 5.1. | Nature des kystes ovariens..... | 4 |
| 5.2. | Evolution du kyste ovarien | 5 |
| 6. | Symptomatologie et diagnostic | 6 |
| 6.1. | Données générales | 6 |
| 6.2. | La palpation transrectale des ovaires | 6 |
| 6.3. | L'examen échographique | 7 |
| 6.4. | Les dosages hormonaux | 8 |
| 6.5. | Histologie..... | 9 |
| 7. | Cinétique folliculaire, régulation hormonale et situations anovulatoires..... | 10 |
| 7.1. | Notions de vagues, recrutement, sélection et dominance | 10 |
| 7.2. | Régulation hormonale de la croissance folliculaire | 12 |
| 7.3. | Les situations anovulatoires | 14 |
| 7.3.1. | Au cours de la période de recrutement | 14 |
| 7.3.2. | Au cours de la période de croissance | 15 |
| 8. | Etio-pathogénie | 16 |
| 8.1. | Déséquilibre hormonal du complexe hypothalamo-hypophysaire..... | 17 |
| 8.2. | Dysfonctionnement de la paroi folliculaire..... | 19 |
| 8.3. | Facteurs propres à l'animal | 20 |
| 8.3.1. | Le numéro de lactation..... | 20 |
| 8.3.2. | Le niveau de production laitière | 20 |
| 8.3.3. | La génétique | 20 |
| 8.3.4. | Le postpartum | 21 |

| | | |
|--------|---|----|
| 8.3.5. | Les pathologies puerpérales | 21 |
| 8.4. | Facteurs d'environnement | 22 |
| 8.4.1. | L'alimentation | 22 |
| 8.4.2. | La saison | 22 |
| 8.4.3. | Le stress | 22 |
| 8.5. | Conclusions..... | 23 |
| 9. | Traitements du kyste ovarien | 23 |
| 9.1. | Mesures préventives | 24 |
| 9.2. | Traitement curatif de nature non hormonale..... | 24 |
| 9.3. | Traitement curatif de nature hormonale..... | 25 |
| 9.3.1. | Hormones à effet ovulatoire et lutéotrope | 25 |
| 9.3.2. | Les progestagènes | 27 |
| 9.3.3. | Les prostaglandines F2 alpha | 28 |
| 9.3.4. | Les associations hormonales | 28 |
| 9.4. | Conclusions..... | 31 |

1. Objectifs généraux

1.1. Objectif général

Pathologie plus spécifique de la vache laitière, le kyste ovarien constitue un facteur d'infertilité et d'infécondité. Il traduit une absence d'ovulation. Le présent chapitre se propose de le définir, d'en présenter la symptomatologie, les méthodes de diagnostic, les facteurs de risque et les stratégies thérapeutiques.

1.2. Objectifs spécifiques de connaissance

- Définir le kyste ovarien et en donner la fréquence
- Énoncer les caractéristiques cliniques des deux types de kystes ovariens
- Citer 4 facteurs de risque des kystes ovariens
- Citez les 4 grands groupes de facteurs impliqués dans la pathogénie des kystes
- Énoncer les symptômes des kystes ovariens
- Restituer les méthodes de diagnostic des kystes ovariens
- Énoncer les traitements non hormonaux des kystes ovariens
- Énoncer les traitements hormonaux des kystes ovariens

1.3. Objectifs spécifiques de compréhension

- Expliquez brièvement l'implication des 4 grands groupes de facteurs impliqués dans la pathogénie des kystes
- Classer selon leur nature les symptômes potentiels des kystes ovariens
- Avantages et inconvénients des méthodes de diagnostic des kystes ovariens
- Discuter l'intérêt des traitements hormonaux et non hormonaux des kystes ovariens
- Expliquer le mécanisme d'effet des progestagènes sur le kyste ovarien
- Expliquer le mécanisme d'effet des prostaglandines sur le kyste ovarien

1.4. Objectifs spécifiques d'application

- Choisir la stratégie thérapeutique adaptée à la situation physiopathologique d'une vache présentant un kyste ovarien

2. Introduction générale

Le kyste ovarien constitue l'une des principales affections de la reproduction bovine. Ses conséquences négatives sur les performances de reproduction et l'économie de l'élevage ont fait l'objet de plusieurs quantifications (Bartlett *et al.*, 1986 ; Borsberry et Dobson, 1989 ; Fourichon *et al.*, 2000). Diverses appellations générales (dégénérescence kystique ovarienne, follicule kystique, COD:Cystic Ovarian Disease), de structure (kyste folliculaire, kyste folliculaire lutéinisé) ou symptomatologiques (nymphomanie, virilisme) lui ont été consacrées (Bierschwal, 1966; Kesler et Garverick, 1982).

Ces 25 dernières années, cette affection a fait l'objet de nombreuses publications relatives à ses caractéristiques cliniques et symptomatologiques (Kesler et Garverick, 1982; Hanzen, 1988; López-Díaz et Bosu, 1992 ; Farin et Estill ; 1993; Woolums et Peter 1994a ; Garverick, 1997 ; Silvia *et al.*, 2002 ; Peter 2004; Van Holder *et al.*, 2002), sa pathogénie (Woolums et Peter, 1994a; Wiltbank *et al.*, 2002; Silvia *et al.*, 2002; Van Holder *et al.*, 2002;2006) son diagnostic (Fricke, 2002) et son traitement (Ijaz *et al.*, 1987; Nanda *et al.*, 1989; Woolums et Peter, 1994b; Peters 2005; Yaniz *et al.*, 2004).

3. Définition

Le kyste ovarien traduit une évolution anormale de la croissance folliculaire. La majorité des études consacrées aux kystes ovariens font référence aux définitions de Mc Nutt (1927) ou à celles plus récentes de Bierschwal (Bierschwal *et al.*, 1975), de Seguin (1980), de Garverick (1997) ou de Peter (1997) qui définissent le kyste comme une structure lisse plus ou moins dépressible d'un diamètre égal ou supérieur à 20 voire 25 mm, persistant pendant au moins 10 jours sur l'ovaire en présence ou non d'un corps jaune. Cependant, compte tenu des connaissances complémentaires apportées par l'échographie en ce qui concerne le devenir du follicule en croissance et du kyste, il semble opportun de proposer une définition du kyste qui tienne compte tout à la fois de critères physiopathologiques (diamètre, nombre, durée de persistance sur l'ovaire, coexistence éventuelle avec un corps jaune) mais également des conditions cliniques de son diagnostic.

La coexistence d'un kyste et d'un corps jaune sur l'ovaire ipsi ou contralatéral ne peut être considérée comme pathologique. En effet, cette situation s'observerait dans 30 à 40 % des cas selon que le diagnostic ait été posé par palpation ou après abattage de l'animal (Nakao, 1976; Al-Dahash et David, 1977). Par ailleurs, elle n'interfère pas avec la régularité des cycles et peut également se rencontrer lors de gestation (Ambrose *et al.*, 2004).

Qu'il soit issu de la première ou deuxième vague de croissance folliculaire, le follicule dominant persiste sur l'ovaire pendant 5 à 6 jours puis s'atrophie, ovule ou se transforme en kyste (Ginther *et al.*, 1989).

Chez la vache le diamètre du follicule ovulatoire est compris entre 13 et 19 mm (Ginther *et al.*, 1989a; Savio *et al.*, 1990 ; Bleach *et al.*, 2004). Chez la génisse et la vache Holstein ce diamètre, variable entre les individus, serait respectivement de 14,8 +/- 0,2 voire de 14,9 +/- 0,58 et de 17,4 +/- 0,5 mm (Sartori *et al.*, 2000; Saumande et Humblot, 2005). Chez la génisse, il est de 16,5 mm +/- 0,4 mm et de 13,9 +/- 0,4 mm selon que le follicule ovulatoire est issu de la deuxième ou de la troisième vague de croissance folliculaire (Ginther *et al.*, 1989a). Gümen et ses collaborateurs, réalisant au cours du post-partum un double examen échographique et un dosage de progestérone à 7 jours d'intervalle chez 318 vaches Holstein entre le 47^{ème} et le 60^{ème} jour de lactation, constatent que les follicules non-ovulatoires ont majoritairement un diamètre compris entre 15 et 24 mm, cette observation n'ayant cependant pas un caractère prédictif de l'apparition d'un kyste. De même, en moyenne, un follicule non-ovulatoire sur cinq est qualifié de kystique compte tenu de son diamètre supérieur à 24 mm (Gümen *et al.*, 2003).

Plusieurs auteurs définissent le kyste comme une structure de diamètre supérieur à 17 mm (Silvia *et al.*, 2002; Hatler *et al.*, 2003; Crane *et al.*, 2006) persistant sur l'ovaire pendant au moins 6 jours en l'absence de toute structure lutéale détectable par échographie (Silvia *et al.*, 2002).

Certains auteurs intègrent dans leur définition, la notion de nombre. Calder *et al.*, définissent le kyste comme une structure unique de diamètre supérieur à 20 mm ou comme des structures multiples de diamètre supérieur à 15 mm persistant pendant au moins 7 jours en présence d'une faible concentration en progestérone (Calder *et al.*, 1999). Bartolome et ses collaborateurs, reconnaissent

comme « kystique » une vache présentant plusieurs follicules de diamètre compris entre 18 et 20 mm en l'absence de corps jaune et de tonicité utérine (Bartolome *et al.*, 2005b).

On le constate; la définition du kyste est différente selon les auteurs. Elle revêt tout à la fois une connotation académique et pratique. Ces définitions multiples ne sont pas de nature à faciliter la compréhension de sa pathogénie ou l'effet des traitements de cette pathologie. En clinique, il est rare que le praticien procède à un double examen fusse-t-il échographique pour faire le diagnostic de kyste ovarien. Un compromis doit être trouvé. C'est la raison pour laquelle nous proposons de définir comme kystique sur base d'un seul examen toute structure folliculaire de diamètre supérieur à 24 mm, identifiée sur un ou deux ovaires en l'absence de corps jaune. Le diagnostic peut être posé par palpation manuelle. Cependant, compte tenu de la précision offerte par l'échographie, nous en recommandons l'usage pour l'obtention d'un degré d'exactitude optimal.

4. Fréquence

La disparité de la fréquence des kystes ovariens peut s'expliquer par les circonstances pratiques de leur mise en évidence et par la définition que les divers auteurs leur réservent. La quantification de la fréquence des kystes procède en effet de différentes méthodes. Les uns font appel à l'examen postmortem des ovaires (2 à 12 %: Wiltbank *et al.*, 1953; Morrow *et al.*, 1969; Francos, 1974; Al-Dahash et David, 1977). D'autres encore font référence au diagnostic établi par palpation manuelle ou par échographie lors de l'examen des vaches pour infertilité (18,5 %: Fujimoto, 1956). Les autres font référence aux examens systématiques pratiqués dans le cadre des suivis de reproduction (HHM: Herd Health Management) (2,9 à 18,8 %: Casida et Chapman, 1951; Menge *et al.*, 1962; Bierschwal, 1966; De Kruif et Kalis, 1977; Whitmore *et al.*, 1979; Erb et Martin, 1980; Kirk *et al.*, 1982; Erb, 1984; Jasko *et al.*, 1984; Hackett et Batra, 1985).

Identifiés par palpation manuelle, la fréquence des kystes ovariens serait comprise entre 7 et 19 % (Garverick, 1997). Des fréquences comprises entre 34 et 44 % ont été identifiées sur la base de la présence de plusieurs follicules de diamètre supérieur à 20 mm, d'une absence de tonicité utérine et de corps jaune (Bartolome *et al.*, 2000;2002).

Une méta-analyse concernant 20.000 bovins répartis dans 196 troupeaux a estimé à **12 %** la fréquence des kystes ovariens chez la vache avec des valeurs extrêmes de 3 et 29% (Kesler et Garverick, 1982; Bartlett *et al.*, 1986; Fourichon *et al.*, 2000). Plus récemment, une étude relative à 12.626 lactations de vaches Frisonnes suivies pendant 10 ans dans 39 troupeaux hollandais a observé une fréquence de 7,2 %, l'incidence moyenne par exploitation étant de 6,9 % avec des valeurs extrêmes de 1,9 et 11,3 % (Lubbers 1998). En Espagne, une étude de 10 ans relative à 12.711 lactations a observé une plus grande fréquence de kystes durant les mois d'été que d'hiver (12,3 % vs 2,4 %) (López-Gatius, 2003). Au Canada une synthèse de différentes études concernant 24.356 lactations fait état d'une fréquence moyenne de 9,3 % (Erb et Martin, 1980; Kinsel et Etherington, 1998). Examinant par palpation manuelle entre le 20^{ème} et le 50^{ème} jour du post-partum 3168 vaches laitières et 5155 vaches viandeuses, nous avons observé en nous basant sur la présence d'une structure plus ou moins dépressible de diamètre supérieur à 24 mm une fréquence de kystes ovariens respectivement égale à 9,5 et 2,9 % (Hanzen, 1995).

Compte tenu de ces fréquences, nous proposons de considérer la fréquence de 10 % comme valeur seuil dans un troupeau de vaches laitières.

5. Caractéristiques

5.1. Nature des kystes ovariens

Il convient de distinguer le kyste folliculaire (KF) et le kyste folliculaire lutéinisé (KFL). En effet, l'examen macroscopique des ovaires après abattage (Zemjanis, 1970; Carroll *et al.*, 1990), ou l'évaluation de la progestéronémie (Cantley *et al.*, 1975; Nakao, 1976; Saumande *et al.*, 1979; Kesler *et al.*, 1979; Nesson et King, 1981; Leslie et Bosu, 1983; Dinsmore *et al.*, 1989; Mc Leod et Williams, 1991; Ribadu *et al.*,

1994; Bartolome *et al.*, 2005a) ont confirmé que dans 30 à 76 % des cas, le kyste s'accompagne en l'absence de corps jaune d'une progestéronémie moyenne de 3,6 ng/ml et comprise selon les auteurs entre 3 et 10,4 ng/ml. Le KFL constituerait une étape ultérieure de l'évolution du KF (Garverick, 1997). En effet, chez la vache, une structure intermédiaire entre un KF et un KFL a été décrite (López-Béjar *et al.*, 1998).

Le kyste ovarien qu'il soit folliculaire ou lutéinisé peut être unique ou être associé à d'autres sur le même ovaire ou sur des ovaires différents. L'examen post-mortem des ovaires confirme la présence en fréquence pratiquement égale d'ovaires mono (54 %) et polykystiques (46 %).

Nous basant sur une valeur seuil du diamètre de 25 mm pour poser par échographie le diagnostic de kyste ovarien, nous avons, dans le cadre de deux études descriptives relatives à 53 et 85 kystes ovariens, nous avons observé un diamètre moyen de 31 ± 7 mm et de 36 ± 3 mm (Hanzen et Bascon: résultats non publiés). Ces valeurs sont supérieures à celles renseignées par Hamilton qui renseigne un diamètre moyen de 28 ± 2 mm, le kyste ayant été diagnostiqué sur base d'une valeur seuil de 20 mm (Hamilton *et al.*, 1995).

Nous avons également au cours de ces deux études enregistré un diamètre moyen du KFL significativement plus élevé que celui du kyste folliculaire (31 ± 4 vs 39 ± 9 mm et 33 ± 7 mm vs 35 ± 7 mm) (Hanzen et Bascon: résultats non publiés). Ce diagnostic différentiel posé par échographie avait été établi en considérant comme lutéinisé tout kyste dont la paroi avait une épaisseur égale ou supérieure à 2 mm. Les kystes lutéinisés avaient une paroi d'épaisseur moyenne égale à 5 ± 2 mm (2,1 à 10,3 mm) et une cavité centrale de diamètre moyen égal à 30 ± 9 mm (13,5 à 50,4 mm). Ces mesures sont comparables à celles d'autres auteurs qui renseignent pour les KFL un diamètre moyen de la cavité égal à 30,5 mm et compris entre 24 et 49 mm et une épaisseur moyenne de la paroi est de 5,3 mm et comprise entre 3 et 9 mm (Douthwaite et Dobson, 2000).

Selon les études, les ovaires gauche et droit sont atteints dans respectivement 15 à 29 % et 31 à 74 % des cas (Garm, 1949; Roberts, 1955; Bierschwal *et al.*, 1975; Nakao *et al.*, 1979; Tanabe et Brofee, 1982; Al-Dahash et David, 1977).

5.2. Evolution du kyste ovarien

Le devenir du kyste ovarien a fait l'objet de quelques études. En effet, cette affection se caractérise par son caractère dynamique. Le kyste peut régresser et être remplacé par d'autres kystes (Cook *et al.*, 1990; Hamilton *et al.*, 1995; Yoshioka *et al.*, 1996). Cook étudie après marquage des kystes au charbon de bois et abattage des animaux 10, 20 et 40 jours plus tard le devenir de 23 kystes folliculaires (Cook *et al.*, 1990). Trois évolutions différentes sont observées. Dans 3 cas, le kyste persiste avec une taille égale ou supérieure à celle précédemment observée. Dans la plupart des cas (20 sur 23), les kystes régressent et sont remplacés par d'autres follicules qui ovulent dans 7 cas sur 23 ou se transforment à nouveau en une structure kystique (20 cas sur 23). Aucun kyste n'ovule. La nouvelle ovulation fut observée sur le même ovaire ou sur l'ovaire contralatéral. Il est également intéressant d'observer que 51 % des follicules de diamètre égal, ou supérieur à 10 mm coexistant avec un KF deviennent eux-mêmes kystiques (Silvia *et al.*, 2002). De même au cours du postpartum, la régression spontanée des kystes s'observe-t-elle dans 38,6 % des cas entre le 43-49^{ème} et le 60^{ème} jour du postpartum (Lopez-Gatius *et al.* 2002)

La présence d'un kyste n'empêche pas l'apparition de vagues de croissance folliculaire même si en général, l'intervalle entre ces vagues se trouve allongé (13 à 19 jours: Hamilton *et al.*, 1995; Yoshioka *et al.*, 1996; Todoroki *et al.*, 2004) par rapport à un intervalle moyen de 8,5 jours chez un animal normal (Sirois et Fortune, 1988). Un auteur rapporte également avoir observé l'ovulation d'un follicule en présence d'un kyste (Carrière *et al.*, 1994). De même, lors de double croissance folliculaire, est-il possible d'observer l'ovulation d'un follicule et la transformation en kyste de l'autre follicule. Le corps jaune résultant de la transformation lutéale du follicule ovulatoire coexiste avec le kyste, considéré dans ce cas comme non fonctionnel (Zulu *et al.*, 2003). Le rythme de croissance du follicule kystique est semblable à celui d'un follicule ovulatoire mais cette croissance se prolonge 5 jours de plus en moyenne. Il est également intéressant de noter que la présence d'un kyste de diamètre supérieur à 5 cm ne s'accompagne d'aucune croissance folliculaire au cours des 25 jours suivants (Hamilton *et al.*, 1995).

Halter *et al.*, ont par échographie, suivi la croissance de 59 follicules identifiés chez 26 vaches présentant un KF défini dans le cas présent comme une structure de diamètre égal ou supérieur à 17 mm. Ils confirment la poursuite du turn-over folliculaire. Le devenir des follicules est étroitement corrélé à la concentration de progestérone. En présence d'une concentration en progestérone dite intermédiaire (0,1 à 1 ng/ml) ou faible (<0,1 ng), 51 % des follicules se transforment en kystes. En présence d'une concentration élevée en progestérone (1 à 2 ng), 17 % des follicules poursuivent leur croissance puis régressent. Enfin, 32 % des follicules ovulent 19 jours (6 à 46 jours) en moyenne après le diagnostic du kyste, 90 % de ces ovulations étant observées en présence d'une concentration faible en progestérone (Halter *et al.*, 2003). Plus récemment, Sakaguchi *et al.*, ont observé qu'une fois leur taille maximale atteinte, les kystes régressent, cette régression pouvant s'accompagner d'une nouvelle croissance folliculaire et d'ovulation. Ces auteurs notent également que l'impact de ces kystes folliculaires sur l'intervalle entre le vêlage et la première ovulation est moindre que celui exercé par la répétition (5 à 13 vagues observées chez 6 vaches sur 21) de vagues de croissance folliculaire anovulatoires (Sakaguchi *et al.*, 2006).

Aucune des études dédiées à l'évolution d'un kyste n'a confirmé le fait que le KFL constituait éventuellement une étape ultérieure d'évolution d'un KF. L'hypothèse ne peut être exclue compte tenu du fait que l'injection de GnRH assure cette transformation histologique.

6. Symptomatologie et diagnostic

6.1. Données générales

Selon sa nature et son degré de persistance, le kyste ovarien entraîne des modifications comportementales de l'animal. Celles-ci présentent néanmoins de grandes variations qualitatives et quantitatives (Day, 1991). Le kyste ovarien peut selon les auteurs s'accompagner dans 4 à 74 % des cas d'un état d'œstrus permanent ce qui justifie son association à la nymphomanie ou au virilisme ou au contraire dans 14 à 96 % des cas d'un état d'anœstrus (Roberts, 1955; Bierschwal, 1966; Morrow *et al.*, 1966; Liebetau et Oetzel, 1967; Spriggs, 1968; Bierschwal *et al.*, 1975; Elmore *et al.*, 1975; Nakao, 1976; Nesson *et al.*, 1977; De Kruif et Kalis, 1977; Nakao *et al.*, 1978; Leslie et Bosu 1983). Il est intéressant de noter que les publications plus récentes font davantage référence à l'anoœstrus qu'à la nymphomanie comme symptôme possible du kyste ovarien.

L'examen vaginal pourra dans certains cas d'oestrogénisme permettre d'identifier un état congestionné de la muqueuse vaginale et un état plus ou moins sécrétant du col utérin. Dans 60 % des cas, le col est suffisamment ouvert pour laisser passer un doigt voire d'un pouce dans 16 % des cas. La palpation de l'utérus peut apporter des renseignements complémentaires. Le KF peut s'accompagner d'un état œdémateux de la paroi utérine la rendant ferme à la palpation ou dans un certain nombre de cas (4%) de mucomètre (1 litre environ) (Al-Dahash et David, 1977). Il n'est cependant pas rare de palper un utérus flasque en cas d'état chronique du KF. L'examen bactériologique du contenu utérin est en général négatif. Les ligaments pelviens peuvent être relâchés.

Compte tenu de leur faible degré d'exactitude, ces méthodes de diagnostic revêtent un caractère complémentaire à la palpation rectale, à l'échographie et au dosage hormonal.

6.2. La palpation transrectale des ovaires

A la palpation manuelle, le KF a une paroi mince. Il est fluctuant et se rompt aisément pendant la palpation. Le KFL présente une paroi plus épaisse. Il est cependant admis qu'il n'est pas possible de faire par palpation manuelle, un diagnostic différentiel entre un KF et un KFL (Farin *et al.*, 1992; Douthwaite et Dobson, 2000). En effet, comparée à un dosage de progestérone, la palpation manuelle identifie correctement le KF et le KFL dans respectivement selon les auteurs 50 à 75 et 16 à 25 % des cas (Booth, 1988; Sprecher *et al.*, 1988; McLeod et Williams, 1991; Douthwaite et Dobson, 2000). Comparé à l'examen échographique, la palpation identifie correctement un KF et un KFL dans respectivement 85 et 53 % des cas (Douthwaite et Dobson, 2000). Le degré d'exactitude du diagnostic différentiel, entre un KF et un KFL peut être augmenté par la palpation conjointe de l'utérus en vue d'identifier la présence ou

non d'une tonicité utérine. Cette évaluation de la tonicité utérine peut également être importante pour différencier un follicule préovulatoire d'un kyste lutéinisé qui s'accompagne le plus souvent d'un utérus flasque (Bierschwal 1966). Lors de la palpation manuelle de l'ovaire, il conviendra de préciser si la structure présente ou non une zone de démarcation avec le reste du tissu ovarien. Le cas échéant, il s'agira plus vraisemblablement d'un corps jaune normal ou cavitaire que d'un KFL ou d'un KF (Zemjanis, 1970).

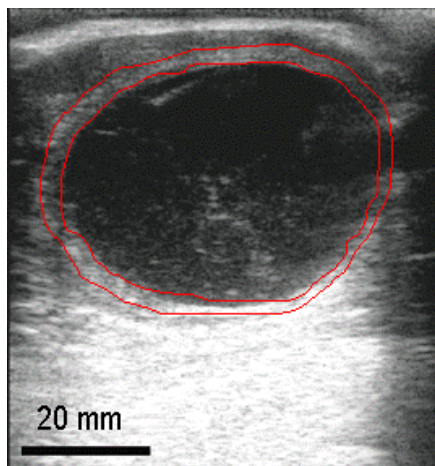
6.3. L'examen échographique

L'intérêt de l'échographie réside dans le fait (1) qu'elle permet d'exclure la présence d'un corps jaune de manière plus exacte que la palpation (Hanzen *et al.*, 2000) et donc de confirmer la possibilité d'une structure kystique, (2) qu'elle permet d'identifier la présence de tissu lutéal au sein du kyste et (3) qu'elle permet d'identifier et de mesurer le cas échéant la présence ou non de follicules en croissance sur l'ovaire ipsi ou contralatéral.

L'examen échographique démontre que le KF présente les mêmes caractéristiques échographiques que le follicule et ne peut donc s'en différencier que par l'évaluation de son diamètre. Il se caractérise par un diamètre supérieur selon les auteurs à 17, 20 voire 24 mm et une paroi dont l'épaisseur est habituellement inférieure à 2, voire 3 (Ribadu *et al.*, 1994) ou même 5 mm (Kahn et Leidl, 1989; Farin *et al.*, 1990). Sa cavité a un diamètre moyen de 37,6 mm et des valeurs extrêmes comprises entre 23 et 64 mm (Douthwaite et Dobson, 2000). Sa configuration est variable: sphérique, ovoïde, polygonale et dépend des pressions relatives exercées par la juxtaposition des kystes sur l'ovaire. La forme sphérique est habituellement rencontrée lors de la présence d'un seul kyste. Les kystes folliculaires sont anéchogènes. Comme dans le cas des follicules, une zone hyperéchogène (artéfact de transmission) peut être observée à la partie distale du kyste (Figure 1).

Figure 1

Image échographique d'un kyste folliculaire. On note la présence d'une zone hyperéchogène à la partie inférieure du kyste.

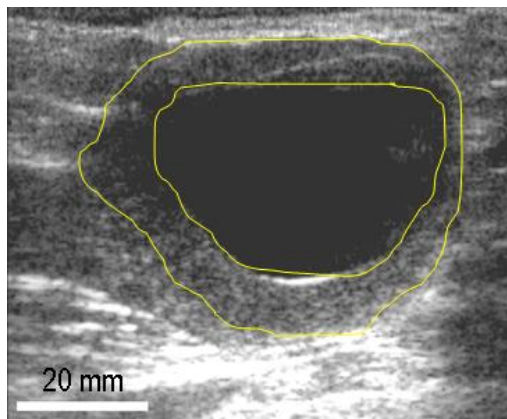


Le KFL possède à sa périphérie du tissu lutéal, d'une épaisseur de quelques mm (> 2 voire 3 ou 5mm), de forme plus ou moins régulière entourant une cavité centrale anéchogène, d'un diamètre égal ou supérieur à 20 voire 25 mm (Carroll *et al.*, 1990; Farin *et al.*, 1992) (Figure 2). Cette cavité est dans certains cas entrecoupée par des trabécules conjonctifs échogènes (Pieterse, 1989; Jou *et al.*, 1999). Le diamètre moyen de la cavité est de 30,5 mm et compris entre 24 et 49 mm. L'épaisseur moyenne de la paroi est de 5,3 mm et comprise entre 3 et 9 mm (Douthwaite et Dobson, 2000). Des formes intermédiaires ont été signalées et sont d'un diagnostic plus difficile. Il semblerait que la présence de follicules de diamètre supérieur à 5 mm soit plus fréquemment observée en cas de KFL et constituerait de ce fait un signe supplémentaire de diagnostic différentiel (Douthwaite et Dobson, 2000). Le KFL se distingue du corps jaune cavitaire sur la base de plusieurs critères. La cavité du corps jaune cavitaire a

un diamètre inférieur le plus souvent à 20, 25 voire 30 mm. L'épaisseur de sa paroi est supérieure à 5 voire 10 mm. Le diamètre de la cavité du corps jaune cavitare tend à diminuer avec le temps. Par ailleurs, la cavité du KFL présente le plus souvent des bandes plus échogènes traduisant la présence de fibrine (Boyd et Omran, 1991).

Figure 2

Image échographique d'un kyste folliculaire lutéinisé. Le tissu lutéal est délimité par les deux lignes jaunes.



Comparée au résultat d'un dosage de progestérone, l'échographie identifie correctement l'un ou l'autre kyste ovarien dans 85 (Farin *et al.*, 1992) à 93 % des cas (Ribadu *et al.*, 1994). Plus spécifiquement et sur base d'un dosage de la progestérone, l'échographie identifie correctement un KF et un KFL dans respectivement 70 et 92 % et dans 74 et 91,5 % des cas (Douthwaite et Dobson 2000 ; Farin *et al.*, 1990).

Comparé à un dosage de progestérone, la palpation manuelle et l'échographie identifie correctement un KFL dans respectivement 85,1 % et 51,1 % des cas (Farin *et al.*, 1992). L'avantage de la méthode échographique réside dans le fait que la présence de tissu lutéal peut être visualisée mais non systématiquement palpée (Ribadu *et al.*, 1994). Cependant, l'échographie n'offre pas une sensibilité maximale puisque qu'en effet, la présence de tissu lutéal au sein d'un kyste peut ne pas s'accompagner de la synthèse de progestérone (Kesler *et al.*, 1981; Carroll *et al.*, 1990). A l'inverse, l'échographie peut ne pas être à même d'identifier la présence d'un fin liseré de tissu lutéal ce qui expliquerait la possibilité d'une progestéronémie plus élevée même en présence d'un KF (Jeffcoate et Ayliffe, 1995). Comparée à la progestéronémie (<> 1ng/ml), la sensibilité de la méthode associant palpation manuelle et échographie pour le diagnostic du KF et du KFL est respectivement de 98,6 et 31,5 % les valeurs prédictives étant comparables (79,6 et 89,5%) pour un nombre de KF et de KFL égal respectivement à 181 et 19 (Bartolome *et al.*, 2005a).

La nécessité d'un diagnostic différentiel entre un KF et un KFL semble devoir être remise en question du fait de l'association de plus en plus fréquente de GnRH et de PGF2a dans les protocoles thérapeutiques.

6.4. Les dosages hormonaux

Les concentrations plasmatiques d'oestrogènes, de testostérone et de progestérone de vaches porteuses de kystes ovariens de durée indéterminée, présentent de larges variations individuelles et journalières imputables au fait que la folliculogénèse peut continuer en présence de kystes, que le kyste présent peut s'atrésier et être éventuellement remplacé par d'autres et que certains kystes se lutéinisent (Short, 1962, Cantley *et al.*, 1975; Nakao, 1976; Saumande *et al.*, 1979; Kesler *et al.*, 1979; Bamberg *et al.*, 1981; Hernandez-Ledzema *et al.*, 1982; Leslie et Bosu, 1983). Selon les études, 22 à 60 % des kystes s'accompagnent d'une progestéronémie supérieure à 1 ng/ml. Lors de KFL, la concentration plasmatique en progestérone est selon les auteurs comprise entre 1,08 et 10,4 ng/ml (Leslie and Bosu, 1983; Farin *et al.*, 1990; 1992; Ribadu *et al.*, 1994; Douthwaite et Dobson, 2000; Veronesi *et al.*, 2003).

Lors de KF, la concentration moyenne en progestérone est comprise selon les auteurs entre 0,13 et 2,1 ng/ml (Leslie et Bosu 1983; Farin *et al.*, 1990;1992 ; Veronesi *et al.*; 2003). La progestéronémie serait directement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi du kyste (Douthwaite et Dobson, 2000).

Seule la présence d'une progestéronémie positive en l'absence d'une structure lutéale normale peut réellement confirmer la présence d'un follicule kystique lutéinisé capable de synthétiser la progestérone (Nakao *et al.*, 1983; Dobson *et al.*, 1977). Cependant, ce diagnostic différentiel fait l'objet de seuils différents. Ainsi, des valeurs seuils respectivement égales à 0.5 ng/ml (Farin *et al.*, 1990; 1992; Chavatte *et al.*, 1993), et 1 ng/ml (Ribadu *et al.*, 1994; Archbald *et al.*, 1991; Bartolome *et al.*, 2005a; Todoroki *et al.*, 2004; Dinsmore *et al.*, 1989; Todoroki et Kaneko 2006; Leslie et Bosu 1983; Carroll *et al.*, 1990; Veronesi *et al.*, 2003; Jou *et al.*, 1999) ont été proposées. Le choix d'un seuil peut être responsable d'une différence de fréquence entre le KF et le KFL. Ainsi, si le seuil de 0,5 ng/ml est considéré, la fréquence de ces deux types de kystes est respectivement de 41 et 59 %. La fréquence des KF est comprise entre 45 et 62 % si le seuil de 1 ng/ml est retenu (Chavatte *et al.*, 1993; Veronesi *et al.*, 2003; Jou *et al.*, 1999; Dinsmore *et al.*, 1989). Considérant le seuil de \geq à 1 ng/ml ou $<$ 1 ng/ml de progestérone durant une durée de 10 jours en l'absence de corps jaune, Carroll identifie comme KF et KFL toute structure de diamètre supérieure à 25 mm dans respectivement 58 % et 42 % des cas (Carroll *et al.*, 1990). Dans le lait, une valeur seuil de 5 ng/ml a été considérée par certains auteurs utilisant un système Elisa (Sprecher *et al.*, 1988) et une valeur de 1 (Nakao *et al.*, 1983) voire 2 ng/ml (Booth, 1988) lors de dosages réalisés par RIA.

L'analyse des concentrations des stéroïdes du KF fait apparaître également de larges différences tout à la fois entre les animaux (Short, 1962; Bamberg *et al.*, 1981; Hernandez-Ledzema *et al.*, 1982) et au cours du temps chez le même animal (Short, 1962). Ce fait est imputable aux altérations tout à la fois qualitatives et quantitatives de l'activité enzymatique au sein du kyste ovarien (Al-Dahash et David, 1977; Bamberg *et al.*, 1981). Le KF s'accompagne d'une concentration plasmatique moyenne en progestérone de 0,29 ng/ml (Douthwaite et Dobson, 2000).

Il importe d'envisager avec beaucoup de circonspection l'interprétation des dosages hormonaux effectués dans le cadre de l'étude de la pathogénie du kyste ou de ses répercussions hormonales. L'intérêt d'un dosage de la progestérone réside dans l'évaluation du degré de lutéinisation de la structure kystique présente (Dobson *et al.*, 1977; Nakao *et al.*, 1983). D'une manière plus générale, il apparaît que l'intérêt du recours systématique à un dosage de progestérone pour différencier les kystes folliculaires des kystes folliculaires lutéinisés ne serait pas économiquement rentable dans le cadre du choix du traitement le plus approprié (Ruiz *et al.*, 1992). L'absence de différence constatée dans le % d'oestrus observé et leur délai au cours des 30 jours suivant une injection de GnRH (20mcg) ne le justifie pas davantage (Veronesi *et al.*, 2003). D'autres auteurs proposent les mêmes conclusions en ce qui concerne le délai d'apparition d'un corps jaune (Jou *et al.*, 1999).

6.5. Histologie

D'une façon générale, l'atrésie tout comme la dégénérescence du follicule s'accompagne d'une disparition progressive des cellules de la granuleuse et de la thèque interne conjointe lors de dégénérescence à une distension du follicule. L'aspect histologique de la granulosa est fort différent d'un kyste à l'autre. Indépendamment de la présence simultanée d'un corps jaune, elle peut être absente (50 % des cas) ou présente et dans cette seconde éventualité, comporter 1 à 30 couches de cellules (Al-Dahash et David, 1977; Brown *et al.*, 1982). La membrane basale est habituellement absente (Al-Dahash et David, 1977). A la différence d'un follicule normal, les théques internes et externes du follicule kystique sont peu différenciables. Leur épaisseur commune est de 227 microns en moyenne (follicule normal: 130 microns) et est plus grande en cas de présence de la granuleuse. Cet épaissement s'accompagne dans 23 % des cas de signes de lutéinisation plus ou moins développés. Ceux-ci sont trois fois plus souvent observés en l'absence (33 % des cas) qu'en présence (12 % des cas) de la granuleuse. A l'inverse, l'absence de lutéinisation est plus fréquemment observée en présence (88 % des cas) qu'en l'absence de la granuleuse (66 % des cas). On peut donc penser qu'à la différence du follicule normal, seules, les théques du follicule kystique sont concernées par la lutéinisation.

Il n'existe pas à proprement parler de méthode standard du diagnostic d'un kyste et de sa nature folliculaire ou lutéale. On peut y voir plusieurs raisons. Il est nécessaire en pratique de concilier degré d'exactitude et moyens de diagnostic. C'est pourquoi sans doute la majorité des auteurs n'associent-ils pas systématiquement palpation rectale, examen échographique, dosage de progestérone et histologie. Par ailleurs, le diagnostic d'un kyste implique la mesure aussi précise de son diamètre et la confirmation d'absence simultanée d'un corps jaune. Ce double objectif est rendu possible par l'échographie. Par ailleurs, le diagnostic différentiel entre un KFL et un KF suppose la confirmation de la présence ou de l'absence de tissu lutéal. Cet objectif peut être davantage atteint par un dosage de progestérone que par un examen échographique. Pour autant que la présence ou l'absence de corps jaune ait été confirmée, le dosage hormonal permettra de confirmer la capacité ou non de synthèse de la progestérone tandis que l'examen échographique n'identifiera que la présence morphologique de tissu lutéal. Enfin, il n'est pas inutile de préciser que le diagnostic différentiel d'un KF et d'un KFL implique la détermination d'un seuil de progestérone. L'unanimité n'est pas non plus la règle en ce domaine compte tenu sans doute du degré de sensibilité différent des dosages utilisés. Compte tenu des limites respectives des différentes méthodes potentielles de diagnostic des kystes ovariens, nous ne pouvons que recommander en pratique le recours à l'échographie pour confirmer la présence d'un kyste ovarien et le cas échéant en faire le diagnostic différentiel.

7. Cinétique folliculaire, régulation hormonale et situations anovulatoires

7.1. 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 (Sirois et Fortune, 1988 ; Fortune *et al.*, 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).

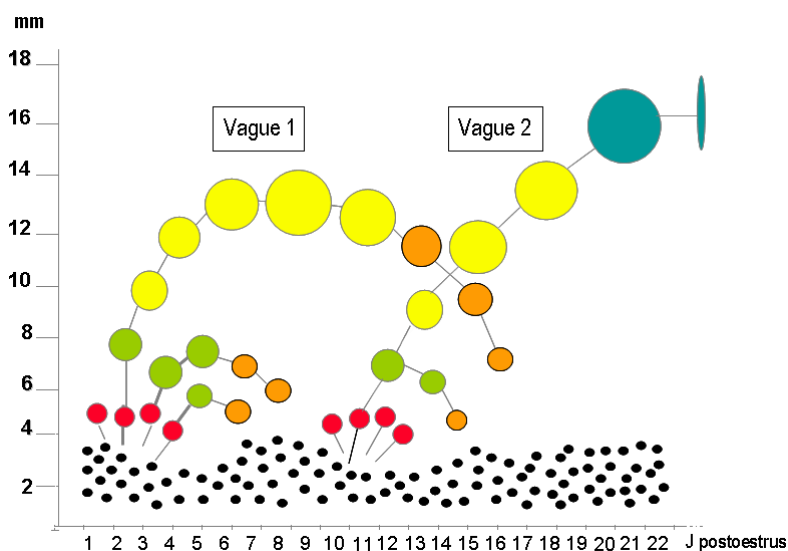


Figure 1 : Représentation schématique des vagues de croissance folliculaire au cours du cycle sexuel chez la vache

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 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 supérieur 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^{ème} 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 α (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 LH (Ireland et Roche, 1982), ceux-ci apparaissant 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^{ème} 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'atrophier.

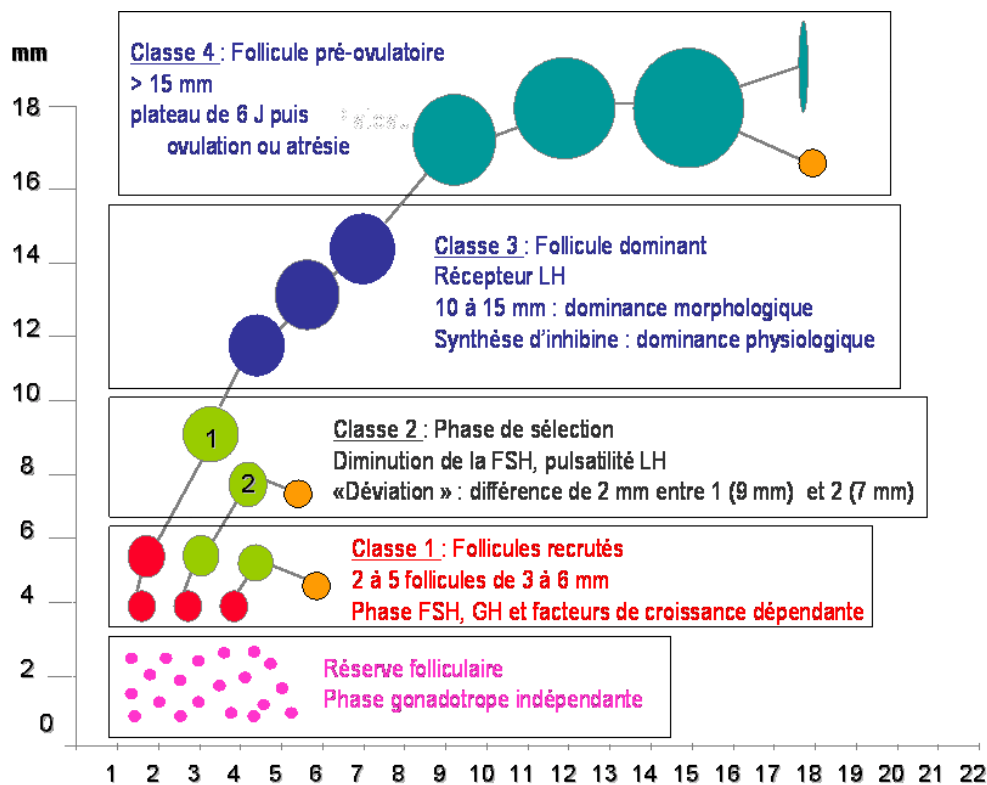


Figure 2 : Classification en fonction de leurs caractéristiques des follicules au sein d'une vague de croissance folliculaire chez la vache

7.2. 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 (Follicule Stimulating Hormone) responsable du recrutement (Adams *et al.*, 1992a ; Evans *et al.*, 1994b ; Sunderland *et al.*, 1994 ; Crowe *et al.*, 1998 ; Ginther *et al.*, 1996b). 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 "déviatio" (+/- 9 mm de diamètre) la croissance du follicule est essentiellement liée à la libération pulsatile de la LH (Gong *et al.*, 1995 ; 1996), son atresie apparaissant quand la pulsatilité 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'IGF1 induit une synthèse accrue d'œstradiol par le follicule

dominant plus riche en aromatasés (régulation intracraine). L'oestradiol stimulerait en retour la production d'IGF-1. A 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 oestradiol 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 se prolonge pas au-delà du 8ème voire du 10ème jour du cycle compte tenu de la présence d'une concentration élevée en progestérone (Sunderland *et al.*, 1994). A 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'oestradiol est suffisante en quantité et en durée, elle va induire l'apparition d'un oestrus et un pic de LH responsable 24 à 32 heures plus tard de l'ovulation du follicule dominant (Figure 3).

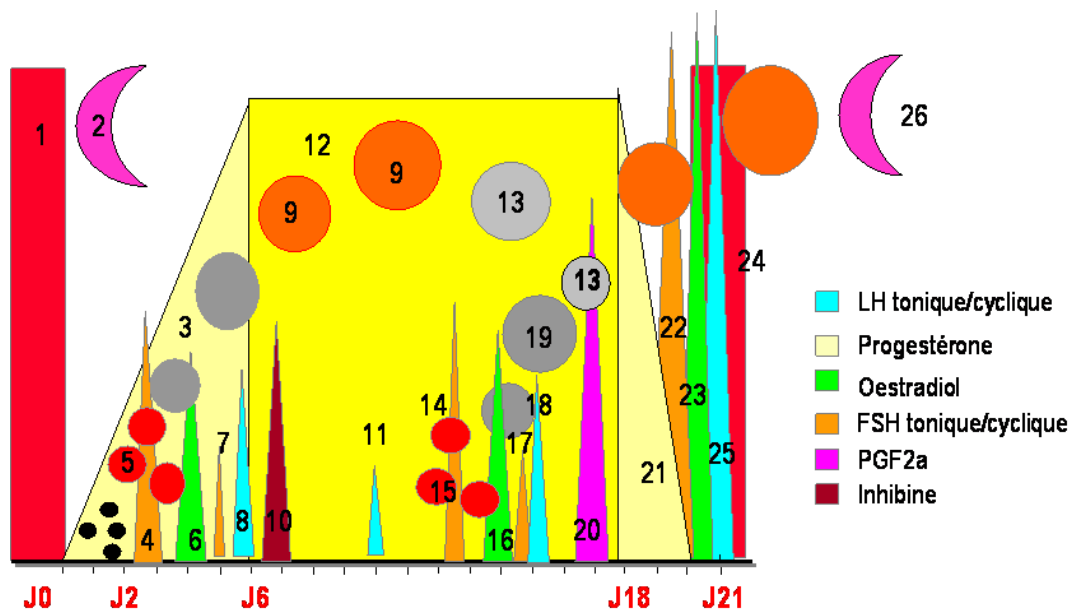


Figure 3 : régulation hormonale au cours du cycle chez la vache

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'oestradiol (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 dioestrus 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'oestradiol (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'oestradiol sécrétés par le follicule sélectionné dans la deuxième vague (19) de 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'oestradiol (23), l'apparition d'un oestrus (24), une libération cyclique de LH (25) et l'ovulation (26).

7.3. 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 postpartum. Celle de la phase de croissance concerne la puberté, la gestation et le postpartum. Enfin, une altération de la phase pré-ovulatoire peut s'observer une fois lors de la puberté, du postpartum 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.

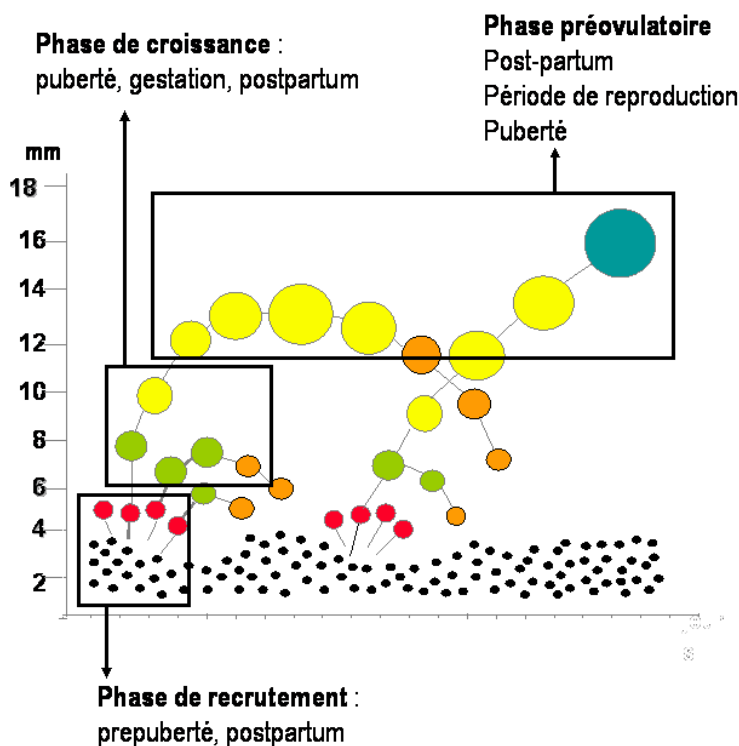


Figure 4 : Situations d'anovulation et stades physiologiques chez la vache

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^{ère} 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.

7.3.1. 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 témoigne les suivis échographiques (Wiltbank *et al.*, 2002). Elle a été décrite chez le Zebu 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).

7.3.2. 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^{ème} et la 34^{ème} semaine et passe de 8,5 à 11,9 mm (Evans *et al.*, 1994b). A l'approche de la puberté, le diamètre du follicule dominant augmente. Il en résulte une synthèse plus importante d'oestradiol, 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'oestradiol (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'oestradiol (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 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 postpartum, 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^{ème} jour du post-partum chez la vache laitière (Ferguson *et al.*, 1996).

A 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 postpartum, 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 (Insulin-like growth factor), 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'IGF1 (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 oestrales (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).

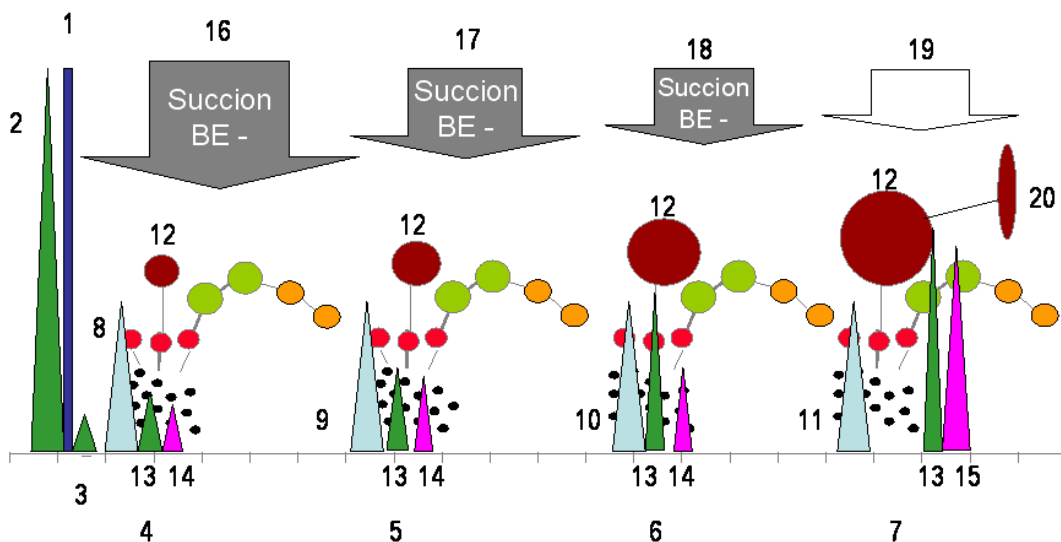


Figure 5 : Mécanisme hormonal de la croissance folliculaire au cours du postpartum chez la vache

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 pulsatilité 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).

8. Etio-pathogénie

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).

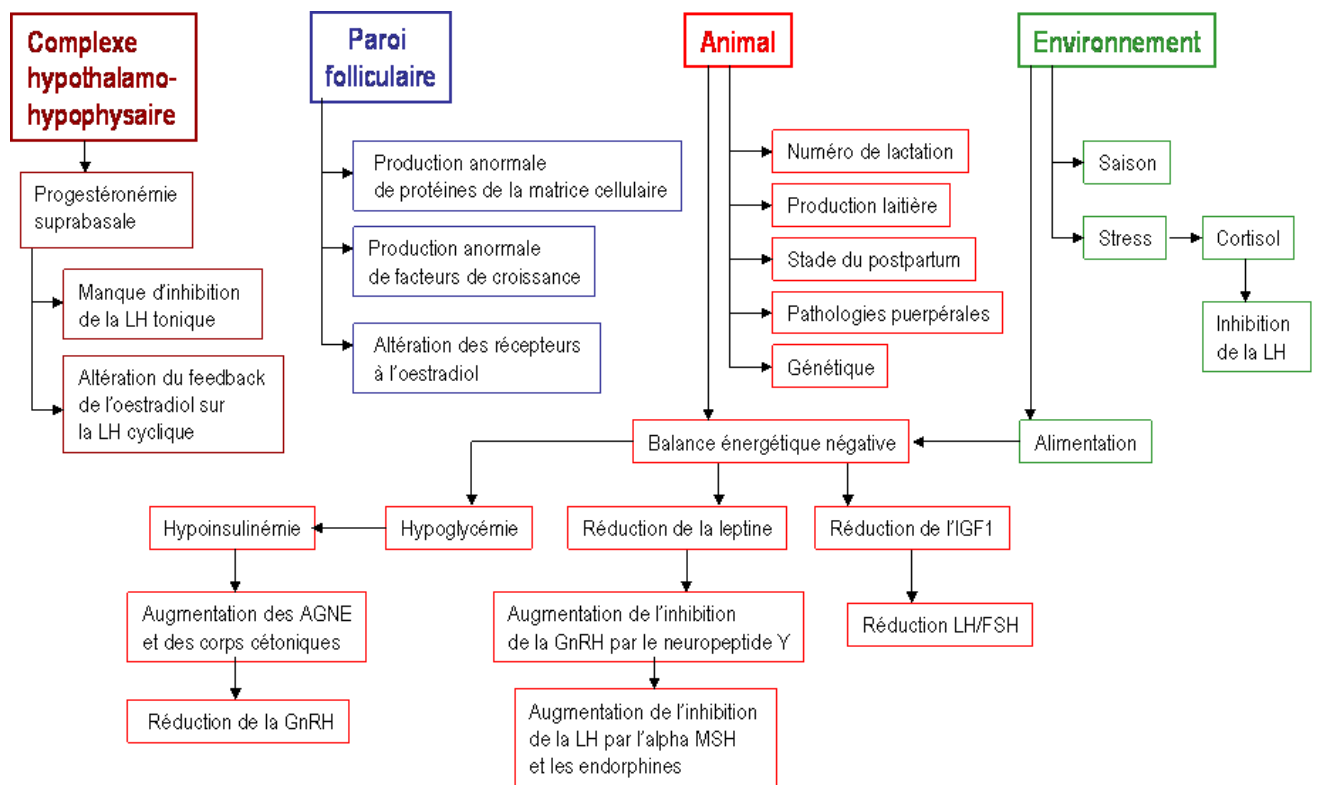


Figure 6 : Facteurs de risque du kyste ovarien et leurs mécanismes d'effet chez la vache

8.1. 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 ; Zaid *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 Mac Nally 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 : (1) 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). (2) 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. (3) 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). (4) 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). (5) 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). (6) 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 suivant et coïncide avec 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 1ng/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 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 retro-contrôle 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 libération 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. A 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 (1) un score corporel le plus souvent inférieur à 3, (2) de faibles concentrations en IGF-I, en LH et en oestradiol, (3) le plus souvent un seul follicule de diamètre supérieur à 18 mm et (4) 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. A 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).

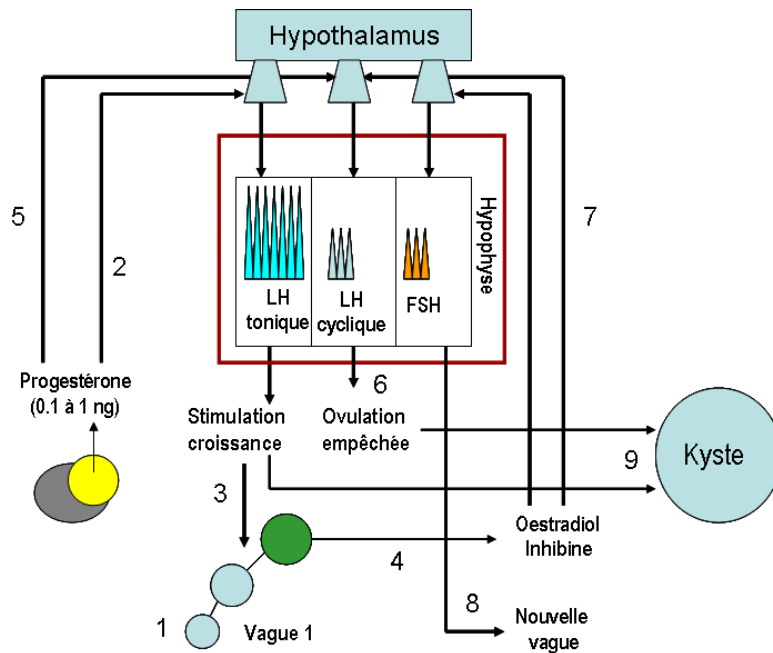


Figure 7 : Pathogénie hormonale du kyste ovarien

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 de libération optimale de FSH résultent l'apparition d'un kyste (9).

8.2. 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 (ERalpha et ER beta) 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).

8.3. Facteurs propres à l'animal

8.3.1. 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 ; Salonemi *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).

8.3.2. 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 kgs à celle des vaches normales (Johnson *et al.*, 1966 ; Bartlett *et al.*, 1986). La régression spontanée des kystes entre le 25-30^{ème} jour et le 60^{ème} jour du postpartum 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 (7.800 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).

8.3.3. 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).

8.3.4. Le postpartum

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 KFL serait plus élevée après qu'avant le 35^{ème} ou le 60^{ème} jour du post-partum (Chavatte *et al.*, 1993 ; Leslie et Bosu 1983 ; Dinsmore *et al.*, 1989).

Récemment, Sakaguchi *et al.*, (2006) observent au travers d'un suivi échographique trihebdomadaire 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).

8.3.5. 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 Mac Nally 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 (*Arcanobacter 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 aiguë 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 postpartum qu'après le 20^{ème} 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- 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 surrénales. 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'IGF1.

8.4. Facteurs d'environnement

8.4.1. 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 (Cartmill *et al.*, 2001 ; Gümen *et al.*, 2003, Laporte *et al.*, 1994). 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 postpartum. L'augmentation d'une unité du score corporel (échelle de 1 à 5) entre le 60^{ème} jour avant le part et le part augmente de 4,3 le risque d'apparition d'un kyste au cours du postpartum. Par contre les valeurs absolues relevées avant le vêlage, au moment du vêlage et au cours du postpartum sont sans relation avec cette fréquence (López-Gatius *et al.*, 2002). Les facteurs régulateurs de la balance énergétique au cours des premières semaines du postpartum 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-hypophysaire-ovarien sont loin d'avoir été élucidés. L'un d'entre eux, la leptine suscite de plus en plus l'intérêt des chercheurs (Spicer, 2001 ; Smith *et al.*, 2001 ; Williams *et al.*, 2002 ; Kershaw et Flier 2004 ; Chilliard *et al.* 2005 ; Zieba *et al.*, 2005 ; Liefers *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 (Barga 1987 ; Bayon 1983 ; Findlay *et al.*, 1973 ; Rodgers *et al.*, 1980). Une alimentation carencée en beta-carotène a également été reconnue comme facteur prédisposant de l'apparition de kystes (Kesler et Garverick 1982).

8.4.2. 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).

8.4.3. 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 progestérone n'a cependant été observée (Silvia *et al.*, 2005).

L'implication des opioïdes endogènes dans la médiation des effets du stress sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien a été observée (Nanda *et al.* Domestic animal endocrinology 1992,9,181-186). Ils sont susceptibles de bloquer la libération de LH induite par les oestrogènes et celle de la GnRH par l'hypothalamus (Malven 1986 Domestic animal endocrinology 1986,3 ,135-144).

8.5. 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 postpartum 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.

9. **Traitements du kyste ovarien**

La décision de traiter le kyste folliculaire (KF) ou le kyste folliculaire lutéinisé (KFL) implique de tenir compte de plusieurs facteurs. L'efficacité du traitement dépend de la précocité du diagnostic. Cela justifie le recours à une politique d'examen régulier des animaux infertiles ou qui ne manifestent pas des chaleurs au cours des 50 à 60 jours suivant le vêlage. Au cours des deux premiers mois du post-partum, un pourcentage non négligeable (38 à 80 %) de kystes régressent spontanément (Wiltbank *et al.* 1953, Morrow *et al.* 1966, Whitmore *et al.* 1974, Kesler et Garverick 1982, Garverick 1997, Lopez-Gatius *et al.* 2002a). La fréquence des guérisons spontanées des kystes est plus élevée chez les primipares (80%) que chez les multipares (30%) et inversement proportionnelle au niveau de production laitière des vaches (Lopez-Gatius *et al.* 2002a). La guérison spontanée des kystes est plus tardive chez les vaches hautes productrices (60 jours après le vêlage) que chez les faibles productrices (40 jours après le vêlage) (Whitmore *et al.* 1974). Elle est par ailleurs d'autant plus fréquente que l'intervalle par rapport au vêlage est court. Le choix d'une stratégie thérapeutique peut également dépendre des critères de diagnostic du kyste (folliculaire ou lutéinisé) ou de leur degré d'exactitude. En cette matière, il semble indispensable de recourir à l'échographie, voire au dosage de la progestérone plutôt qu'à la palpation manuelle.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique devrait prendre en compte le pourcentage d'oestrus ou de corps jaunes diagnostiqués au cours du mois suivant le traitement, du pourcentage de gestation obtenu après insémination de l'animal au cours de cette période ou encore de l'intervalle moyen entre le traitement et la gestation (Whitmore *et al.*, 1979). En ce domaine, force est de reconnaître la difficulté de réaliser des comparaisons compte tenu de la diversité des situations expérimentales inhérentes aux animaux, aux critères de diagnostic et d'évaluation thérapeutiques, aux protocoles et à l'absence le plus souvent d'animaux témoins. Les articles précédents ont été consacrés aux symptômes, au diagnostic (Hanzen *et al.*, 2008a) et à l'étiopathogénie (Hanzen *et al.*, 2008b) des kystes ovariens. Le présent article

se propose de présenter et de justifier les divers traitements potentiels du kyste ovarien.

9.1. Mesures préventives

L'optimisation de la ration alimentaire au cours du tarissement et du post-partum et les mesures visant à réduire la fréquence des affections du post-partum constituent des stratégies préventives dont on ne peut ignorer l'importance. De même l'identification et la mise à l'écart de la reproduction, des taureaux dont la descendance manifesterait une fréquence anormalement élevée de kystes ovariens serait également une mesure appropriée (Hooijer *et al.*, 2001).

Puisque la fertilité des animaux dépend du nombre de chaleurs présentées avant la première insémination, plusieurs auteurs ont recommandé d'induire aussi rapidement que possible une activité ovarienne par l'injection d'une gonadolibérine 10 à 15 jours après le vêlage. Un tel schéma thérapeutique aurait notamment pour effet de réduire de 10 % (Britt *et al.* 1977, Zaid *et al.* 1980) la fréquence des kystes ovariens. Richardson (1983) n'a cependant pas observé de différence significative entre les animaux témoins et les animaux traités. Il recommande d'associer à cette injection de gonadolibérine celle de prostaglandines F2 alpha, 10 à 15 jours plus tard pour réduire le risque de métrites.

Compte tenu de leur implication dans la pathogénie du kyste ovarien (Lopez-Gatius *et al.* 2002), on ne peut que recommander d'adapter les apports alimentaires aux besoins de production de l'animal. L'évaluation régulière de la note d'état corporel permettant en ce domaine de vérifier l'évolution et la durée de la balance énergétique négative.

9.2. Traitement curatif de nature non hormonale

L'éclatement manuel du kyste ou sa ponction par voie vaginale ou par la fosse ischioanale ont été initialement proposés (Casida *et al.* 1944, Cunkelman 1948, Roberts 1955, Trainin 1964). Ces interventions pouvant entraîner des lésions ovariennes et/ou périovariennes susceptibles d'être responsables de stérilité, elles ont été progressivement abandonnées au profit des thérapeutiques hormonales.

Néanmoins, cette pratique a récemment fait l'objet d'une évaluation clinique comparée (Lopez-Gatius communication personnelle). Le kyste de trois groupes de vaches a été traité par éclatement manuel. Aucun traitement manuel n'a été réalisé chez les animaux témoins. Les autres groupes ont été simultanément traités au moyen respectivement d'une PGF2alpha et d'une GnRH. Le pourcentage de retour en chaleurs dans les 14 jours suivant l'injection de la PGF2alpha a été significativement supérieur dans le groupe des vaches au moyen d'une PGF2alpha (39%, 50/128) que dans le groupe témoin (25%, 32/128) ou traité au moyen de la GnRH (24%, 32/132). Une autre étude (Lopez-Gatius, communication personnelle) conduite sur 10.634 lactations n'a cependant pas observé de différences significatives du taux de gestation entre les vaches présentant des kystes ovariens, traitées par rupture manuelle du kyste et injection d'une PGF2alpha (31%, 271/874) et les vaches témoins non traitées au moyen de la PGF2alpha (30%, 10.515/34.589). Un oestrus a été observé 6,8 jours en moyenne (1-14 jours) chez 36 % des vaches atteintes de kystes ainsi traitées par éclatement manuel du kyste. Chez les vaches non détectées en chaleurs, un corps jaune de taille comparable à celui d'une vache cyclée, un corps jaune ou une structure folliculaire de diamètre inférieur à 15 mm et un kyste ont été diagnostiqués dans respectivement 52 %, 39 % et 9 % des cas.

Le risque de lésions ovariennes ou de la bourse ovarique existant lors d'éclatement manuel du kyste (Yániz *et al.* 2002), une méthode alternative mériterait d'être davantage investiguée. Elle consiste à ponctionner le kyste manuellement par voie transvaginale sous contrôle échographique (Cairolì *et al.* 2002) ou non (Reichenbach *et al.* 1994, Cruz *et al.* 2004). Une aiguille de 16G reliée à un tuyau connecté à une seringue est introduite manuellement dans le vagin tandis que l'ovaire est amené par voie transrectale contre la paroi vaginale. Une fois le kyste percé par l'aiguille, un aide en aspire le contenu au moyen de la seringue. Appliquée sur 5 vaches traitées au moyen de 200 mcg de GnRH, la méthode a permis d'obtenir un premier oestrus et une gestation chez chacune d'entre elles après respectivement 34 et 55 jours en moyenne après la ponction (Cruz *et al.* 2004). Sans doute cette méthode pourrait-elle

contribuer à soustraire l'animal aux oestrogènes éventuellement synthétisés par le kyste (Nanda *et al.* 1991). Elle serait également de nature à réduire le risque de lésions ovariennes et d'adhérences (Viana *et al.* 2003). Elle s'avère également moins coûteuse que la ponction écho guidée (Cruz *et al.* 2004).

L'implication des opioïdes endogènes dans la pathogénie du kyste ovarien laisse entrevoir un effet possible d'un traitement au moyen de leur antagoniste comme la naloxone, capable d'augmenter la libération de LH dans diverses circonstances physiologiques (Byerley *et al.* J.Anim.Sci. 1992,70,2794-2800). Des auteurs argentins (Palomar *et al.* J.Vet.Pharmacol.Therap 2008,31,184-186) ont ainsi traités 40 multipares de race Holstein 55 à 135 jours postpartum, présentant un kyste de diamètre égal ou supérieur à 25 mm au moyen d'une association de GnRh (Busereline 8 mcg) en IM et de 0,6 mg de naloxone diluée dans 3ml de gluconate de Ca injectée en épidurale. L'examen échographique a permis d'observer une réduction importante du diamètre moyen du kyste 15 jours après le traitement (1.8 vs 3.3 cm) et une augmentation significative de la progestérone (5,4 vs 0,6 ng/ml). On peut regretter que cette étude n'ait pas eu recours à un groupe témoin.

9.3. Traitement curatif de nature hormonale

L'objectif prioritaire d'un traitement hormonal consistera davantage à stimuler une nouvelle croissance folliculaire et l'expulsion d'un ovocyte mature que de provoquer l'éclatement du kyste présent. Cet objectif se trouve justifié par le fait que la présence d'un kyste ne réduit en rien la capacité de maturation et de fécondation des ovocytes présents dans les follicules coexistants avec le kyste (Takagi *et al.* 1998). Ce développement folliculaire implique en cas de KF d'induire une phase d'imprégnation progestéronique préalable puis ou d'y soustraire l'animal. L'imprégnation progestéronique recherchée peut être endogène si la progestérone est synthétisée par le KF suite à l'injection d'hCG ou de GnRH ou exogène si l'animal est traité par des progestagènes (implant ou spirale vaginale). L'effet lutéolytique sera obtenu par l'injection d'une PGF2alpha.

9.3.1. Hormones à effet ovulatoire et lutéotrope

L'injection par voie intramusculaire ou intraveineuse de préparations antéhypophysaires (Casida *et al.* 1944), de Pregnant Urine (PU) mais le plus souvent d'hCG (human Chorionic Gonadotropin: 2500 à 10.000 UI (hCG) ou de GnRH (100 mcg de gonadoreline ou 10 mcg de buséreline) a été recommandée par divers auteurs pour induire (Bierschwal 1966, Elmore *et al.* 1975, Bierschwal *et al.* 1975, Garverick *et al.* 1976, Nakao *et al.* 1978, Nakao *et al.* 1979, Alanko *et al.* 1980, Stolla *et al.* 1980, Kesler *et al.* 1981, Brown *et al.* 1982, Dailey *et al.* 1983, Koppinen *et al.* 1984a, 1984b, Jou *et al.* 1999) voire augmenter (Bierschwal *et al.* 1975, Cantley *et al.* 1975, Seguin *et al.* 1976, Nakao *et al.* 1979) la synthèse de progestérone par le kyste ovarien ou induire l'ovulation du follicule kystique (Berchtold *et al.* 1980). De même, l'injection de GnRH est-elle également de nature à induire l'ovulation du follicule dominant présent avec le kyste (Cantley *et al.* 1975).

L'injection de la GnRH ou de ses analogues à des vaches présentant un kyste ovarien induit dans les deux heures et pour une durée de 6 heures une libération de l'hormone LH (Kittok *et al.* 1973, Cantley *et al.* 1975, Seguin *et al.* 1976, Kesler *et al.* 1978, Chenault *et al.* 1980, Dobson et Alam 1987, Jou *et al.* 1999) dont l'amplitude dépend de la dose injectée (Seguin *et al.* 1976) et selon certains auteurs, des concentrations en œstradiol (Zolman *et al.* 1974, Kesler *et al.* 1977). Semblable augmentation de la FSH n'est pas observée après l'injection de 100 µg de GnRH (Braun *et al.* 1988, Jou *et al.* 1999). La progestéronémie augmente chez 72 à 92 % des animaux traités (Kesler et Garverick 1982, Hooijer *et al.* 1999, Gümen *et al.* 2003) dans les 7 à 20 jours suivant l'injection de GnRH (Kittok *et al.* 1973, Seguin *et al.* 1976, Hernandez-Ledezma *et al.* 1982, Kesler *et al.* 1981). Cette lutéinisation responsable dans un deuxième temps d'une réduction de la libération tonique basale pulsatile de la LH et d'une atrophie folliculaire, est indispensable pour restaurer la sensibilité de l'hypothalamus à l'effet feed-back positif de l'oestradiol sécrété par les nouveaux follicules en croissance sous l'effet de la FSH dont la libération a été induite par l'injection de GnRH. La concentration en oestrogènes diminue, parfois brutalement en 24 heures suite à l'atrophie des follicules (Cantley *et al.* 1975; Kesler *et al.* 1978).

La palpation rectale et/ou l'examen échographique permet d'identifier dans les 5 à 15 jours suivant le traitement une augmentation de la consistance du follicule imputable à sa lutéinisation (Kesler *et al.* 1981, Brown *et al.* 1982) et une nouvelle croissance folliculaire qui apparaît en général sur l'ovaire contralatéral (Berchtold *et al.* 1980). L'injection d'une GnRH lors de kystes folliculaires se traduit par une régression du kyste dans 49 % des cas. Cette régression est systématiquement progressive tandis qu'elle peut apparaître de manière brutale chez des animaux non traités (Jou *et al.* 1999). La palpation d'un corps jaune 7 jours après le traitement du kyste au moyen de GnRH résulterait de l'ovulation d'un nouveau follicule (Bierschwal 1966, Ambrose *et al.* 2004). Il semble donc bien que l'injection d'une GnRH n'induit que rarement l'ovulation du follicule kystique (Fricke et Wiltbank 1999, Wiltbank *et al.* 2002, Ambrose *et al.* 2004).

Comparé à des animaux non traités, l'injection de GnRH induit dans les 20 jours suivant l'apparition beaucoup plus fréquente d'un oestrus (72 vs 16 %) (Cantley *et al.* 1975).

Selon les auteurs des doses de GnRH comprises entre 50 et 500 µg (100 µg le plus souvent, cette dose permettant d'obtenir une concentration minimale nécessaire en LH de 5,86 ng/ml : Monnoyer *et al.* 2004) se traduiraient par un taux de gestation en première insémination compris entre 49 et 65 %, un pourcentage de gestation total de 70 à 100 % et un délai moyen d'obtention d'une gestation de 34 à 87 jours (Kittok *et al.* 1973, Bierschwal *et al.* 1975, Elmore *et al.* 1975, Garverick *et al.* 1976, Seguin *et al.* 1976, Kesler *et al.* 1978, Bentele et Humke 1979, Hugel et Humke 1979, Whitmore *et al.* 1979, Ax *et al.* 1986). L'effet thérapeutique serait indépendant de la dose injectée (Bierschwal *et al.* 1975, Seguin *et al.* 1976, Bentele et Humke 1979).

Ces résultats cependant doivent être tempérés par d'autres observations. La GnRH n'induirait, par rapport à des animaux non traités, aucune différence en termes d'intervalle entre le moment du traitement et la formation d'un corps jaune ou la disparition du kyste entre des vaches traitées et non traitées. Il n'existe par ailleurs pas de relation entre les concentrations de la LH avant ou après l'injection de GnRH et la probabilité de détection d'un corps jaune. Enfin, le délai de régression du kyste a été comparable chez les animaux traités et témoins (Jou *et al.* 1999). Le traitement du KF ou du KFL au moyen de 20 µg de buséréline ne se traduit par aucune différence significative en terme de délai de retour en chaleurs des animaux (22,5 % vs 19,8 jours) de pourcentage d'oestrus observé dans les 30 jours suivant le traitement (66.6 % vs 69.2 %) ou de taux de gestation (42.9 % vs 40.0 %) (Veronesi *et al.* 2003). De même, son effet sur la fertilité et la fécondité serait-il indépendant de l'intervalle entre le vêlage et son utilisation avant ou après le 60^{ème} jour du post-partum (Hooijer *et al.* 1999).

Les échecs thérapeutiques semblent devoir être imputés moins à une insuffisance de libération de l'hormone LH (Kesler *et al.* 1979) qu'à l'incapacité du KF à répondre à l'hormone LH suite à un état de fibrose (Rankin 1974), de dégénérescence des cellules de la granuleuse et de la thèque ou à un nombre insuffisant de récepteurs à la LH au niveau des cellules folliculaires (Brown *et al.* 1986). Il est possible que l'augmentation de la vascularisation du kyste ovarien comparée à celle des follicules normaux (López-Béjar *et al.* 1998, Isobe *et al.* 2005) ou la persistance plus longue de la membrane basale des thèques (López-Béjar *et al.* 1998) reflète un mécanisme compensateur d'un apport sanguin insuffisant au niveau de la structure folliculaire.

L'âge, la production laitière et le stade du post-partum (Hugel et Humke 1979) n'ont pas plus d'influence que la taille, le nombre et la localisation des kystes (Elmore *et al.* 1975) sur la réussite du traitement. Le pronostic est plus favorable lorsque la progestéronémie est élevée lors du traitement et/ou une semaine après ce dernier (Cantley *et al.*, 1975, Kesler *et al.*, 1979, Koppinen *et al.*, 1984a, 1984b). Le stade du post-partum lors du traitement est sans effet sur la persistance ou non du kyste 30 jours plus tard. Cependant, les vaches traitées avant le 35^{ème} jour suivant la parturition, ont un intervalle entre le traitement et le premier oestrus ou la gestation significativement supérieur à celles traitées après le 90^{ème} jour (Dinsmore *et al.* 1989).

Les résultats des traitements des kystes ovariens au moyen de la GnRH apparaissent meilleurs ou équivalents à ceux obtenus au moyen d'hCG (Nanda *et al.* 1989). Cependant, il semble que le recours à la GnRH présente plusieurs avantages par rapport à l'utilisation d'hCG. Etant donné son poids moléculaire plus faible, la GnRH est moins antigénique que l'hCG (Woolums et Peter 1994). Disponible en solution, elle se conserve plus longtemps. Elle peut par ailleurs être utilisée par voie intramusculaire et être conservée à température ambiante. La concentration en produit actif des solutions à base de GnRH, est beaucoup plus stable puisque celle-ci est synthétisée et non pas purifiée. Enfin, elle est moins coûteuse. Son injection s'accompagne plus systématiquement d'une ovulation du follicule éventuellement présent au moment de la mise en place du protocole de type Ovsynch ou du CIDR (Ambrose *et al.* 2004).

L'injection de la gonadolibérine constitue le traitement classique du kyste ovarien dans l'espèce bovine. Cependant l'absence de métaanalyse relative à ses effets potentiels sur les performances subséquentes de reproduction n'autorise aucune conclusion définitive (Peters 2005).

9.3.2. Les progestagènes

Les progestagènes ont été utilisés pendant 7, 12 ou 14 jours par voie SC (injection ou implant), IM, per os ou par voie vaginale (Progesterone Releasing Intravaginal Device: PRID; Controlled Intravaginal Device Release: CIDR) avec ou sans oestradiol (Johnson et Ulberg 1967, Nakao *et al.* 1978, Nanda *et al.* 1988, Nanda *et al.* 1991, Jeffcoate et Ayliffe 1995, Mc Dowell *et al.* 1998, Dolezel *et al.* 1998, Calder *et al.* 1999, Douthwaite et Dobson 2000, Todoroki *et al.* 2001, Zulu *et al.* 2003, Gümen *et al.*, 2002, Ambrose *et al.*, 2004, Bartolome *et al.*, 2005a) ou en association avec l'hCG (Spriggs 1968) ou de la GnRH seule (Thatcher *et al.* 1993, Kim *et al.* 2006) ou encore associée à un protocole Ovsynch (Bartolome *et al.* 2005b). Certains protocoles procèdent à l'injection d'une PGF2alpha lors du retrait d'un CIDR mis en place durant 7 jours (Crane *et al.*, 2006a).

Le recours aux progestagènes et à la progestérone en particulier présente plusieurs justifications. L'administration de progestérone réduit au cours des 6 (Bergfeld *et al.*, 1996, Mc Dowell *et al.*, 1998) à 24 heures suivantes (Calder *et al.* 1999) la fréquence des pulses de LH. Elle contribue donc à réduire le risque de persistance du kyste et favorise donc indirectement le stockage des hormones gonadotropes au niveau hypophysaire. Chez la brebis, une telle imprégnation progestéronique restaure la capacité de l'hypothalamus à stimuler l'apparition de pics de LH en réponse à l'oestradiol (Dobson *et al.*, 1996) et régule le nombre de récepteurs à l'oestradiol dans la partie ventromédiale de l'hypothalamus (Blache *et al.*, 1994). L'administration de progestérone se traduit par l'apparition 1 à 5 jours en moyenne après le début du traitement, d'une nouvelle vague de croissance folliculaire et l'apparition d'un follicule dominant (Stock et Fortune 1993, Taylor *et al.*, 1994, Kim *et al.*, 2005, 2006). A la fin du traitement, la LH est massivement libérée ce qui permet 3 à 4 jours plus tard l'ovulation du follicule dominant (Mc Dowell *et al.*, 1998, Calder *et al.*, 1999).

Le devenir du kyste pendant ou après un traitement au moyen de progestagènes associé ou non à une injection de la GnRH, a fait l'objet de plusieurs observations. Au cours d'un traitement de 12 jours au moyen d'un PRID, aucune modification n'est observée dans 45 et 66 % des cas de kystes folliculaires et lutéinisés. Quelle qu'en soit la nature une régression du kyste est observée une fois sur quatre (Douthwaite et Dobson 2000). Un changement d'apparence (présence de débris cavitaires, augmentation de l'épaisseur de la paroi) s'observe dans 31 % des cas de kystes folliculaires (Douthwaite et Dobson 2000). De tels changements échographiques n'ont pas été observés par d'autres auteurs (Kim *et al.* 2006) au cours d'un traitement de 7 jours au moyen d'un CIDR. Ils constatent néanmoins dans certains cas une réduction du diamètre du kyste. Les kystes folliculaires et lutéinisés peuvent encore être palpés dans 50 et 62.5 % des cas 14 jours après la fin d'un traitement de 12 jours au moyen d'un PRID, mais leur diamètre se trouve diminué. Ils n'interféreraient pas avec la possibilité d'une ovulation et le développement d'un nouveau corps jaune (Zulu *et al.* 2003). Une injection de 200 mg de

progestérone réduit de 12 jours (29,8 vs 17,2 jours) la durée de vie du kyste diagnostiqué (Hatler *et al.*, 2006). Pour certains auteurs le CIDR n'aurait aucun effet pendant le traitement sur des kystes ne synthétisant pas d'oestrogènes ou sur des kystes lutéinisés (Todoroki *et al.* 2001). L'injection d'une GnRH en début d'un traitement à la progestérone s'accompagne dans 88 % des cas (14 sur 16) de l'ovulation du ou des follicules dominants éventuellement présents avec le kyste (Kim *et al.* 2006). Cet effet n'est donc pas différent de celui observé chez des animaux cyclés (Barros *et al.* 2000, De Araujo Berber *et al.* 2002).

Le retrait du PRID après 12 jours de traitement induit l'apparition d'un oestrus au cours des 7 jours suivant dans 78 % des cas (Zulu *et al.* 2003). La nature du kyste est sans influence puisque l'oestrus est observé dans les 4 jours suivant la fin du traitement chez respectivement 91 et 71 % des animaux présentant un KF ou un KFL (Douthwaite et Dobson 2000). Une réduction de 3 jours de la durée du traitement serait de nature à augmenter la fertilité (Zulu *et al.* 2003).

Assez paradoxalement, les essais cliniques relatifs aux progestagènes appliqués au traitement des kystes ovariens sont relativement peu nombreux et le cas échéant ne concernent qu'un nombre limité d'animaux. Par ailleurs, ils ne concernent que l'utilisation de la progestérone et pas celle d'un autre progestagène, le norgestomet. D'une manière générale, un taux de gestation moyen de 23 % (18 à 37 %) peut être attendu (Tableau 1). L'absence de benzoate d'oestradiol sur le PRID serait sans effet sur les résultats observés (Laurilla *et al.* 1998). De manière plus spécifique, un traitement au moyen d'un PRID induirait des taux de gestation compris entre 18 et 23 % en cas de kystes folliculaires et entre 14 et 28 % en cas de kystes folliculaires lutéinisés (Douthwaite and Dobson 2000, Zulu *et al.* 2003).

La progestérone a également été utilisée dans d'autres protocoles (Tableau 2). Ainsi, un traitement pendant 7 jours au moyen d'un CIDR suivi au jour 7 d'une injection de PGF2 alpha et d'une GnRH au jour 9 et ce même protocole accompagné d'une injection de GnRH lors de la mise en place du CIDR ont permis l'obtention de taux de gestation supérieurs (27,3 n=11, 37,5, n=8) à celui du protocole Ovsynch (16,7, n=12) (Bartolome *et al.* 2005b).

9.3.3. Les prostaglandines F2 alpha

Leur utilisation ne se trouve indiquée qu'en cas de KFL identifié au besoin par échographie ou par un dosage de la progestérone plasmatique. Leur emploi peut être envisagé de façon isolée (Dobson *et al.* 1977, Eddy 1977, Gunzler et Schallenberger 1980, Stolla *et al.* 1980, Leslie et Bosu 1983), leur injection induisant dans 87 à 96 % des cas un oestrus dans les 8 jours suivants ou en association avec la GnRH (Kesler *et al.* 1978, Gunzler et Schallenberger 1980, Koppinen *et al.* 1984a, 1984b, Nakao *et al.* 1993) en intégration éventuelle au protocole de type Ovsynch.

9.3.4. Les associations hormonales

Le premier schéma thérapeutique consiste en l'injection d'une GnRH suivie 7 jours (Select Synch: GnRH et PGF2alpha à 7 jours d'intervalle: Rabiee *et al.* 2005) mais le plus souvent 9 à 14 jours plus tard d'une PGF2alpha (Kesler *et al.* 1978, Koppinen *et al.* 1984a, 1984b, Nanda *et al.* 1988, Sprecher *et al.* 1990, Archbald *et al.* 1991, Chavatte *et al.* 1993, Nakao *et al.* 1993, Jou *et al.* 1999, Lopez-Gatius et Lopez-Béjar 2002). Le recours à une prostaglandine F2 alpha contribue à réduire l'intervalle entre le traitement au moyen d'une GnRH et le retour en chaleurs (Hoffman *et al.* 1976, Dobson *et al.* 1977) ou la gestation (Koppinen *et al.* 1984a, 1984b, Nakao *et al.* 1993). L'importance de cet effet dépendrait néanmoins du degré de lutéinisation du kyste lors de l'injection de la prostaglandine F2 alpha (Stolla *et al.* 1980). Dans ce contexte, l'injection d'une GnRH 10 à 12 jours plus tôt ne semble cependant pas augmenter le pourcentage de réponse de l'animal à une injection de PGF2alpha (Jou *et al.* 1999). En terme de délai d'obtention d'une gestation, une double injection de PGF2alpha réalisée à 14 jours d'intervalle serait aussi efficace qu'une injection de GnRH suivie 14 jours plus tard d'une injection de PGF2alpha (Chavatte *et al.* 1993).

Compte tenu de la difficulté ou de l'impossibilité pratique de faire un diagnostic différentiel entre un KF

et un KFL, un second schéma thérapeutique a été proposé. Il consiste en l'injection simultanée de GnRH et de PGF2alpha (Dinsmore *et al.* 1990, Lopez-Gatius et Lopez-Béjar 2002) suivie 14 jours plus tard d'une nouvelle injection de PGF2alpha (Lopez-Gatius et Lopez-Béjar 2002). Comparé à l'injection d'une GnRH suivie 14 jours plus tard d'une PGF2alpha, ce protocole s'accompagne d'un taux de gestation supérieur (28 vs 18%) que le kyste soit folliculaire (22 vs 16 %) ou lutéinisé (36 vs 8 %). Par ailleurs, indépendamment de la nature du kyste, il induit une fréquence plus élevée de régression du kyste (84 vs 55 %) une manifestation deux fois plus fréquente d'oestrus (84 vs 42 % dont respectivement 31 et 3 % au cours de la première semaine) et une fréquence plus grande d'ovulation (75 vs 32 %). Ces résultats laissent supposer un effet synergique possible de la PGF2alpha sur la GnRH en cas de KFL. Ils ne confirment par l'interférence possible de la GnRH sur l'action lutéolytique de la PGF2alpha, situation antérieurement suggérée (Dinsmore *et al.* 1990).

Le protocole Ovsynch constitue un troisième schéma thérapeutique potentiel qui pour l'instant a trouvé son principal champ d'application dans les programmes de synchronisation des chaleurs et des ovulations (Hanzen *et al.* 2003a, 2003b). Il consiste en l'injection d'une GnRH suivie 7 jours plus tard de celle d'une PGF2alpha, suivie elle-même après 48 heures plus tard d'une seconde injection de GnRH, une insémination systématique étant effectuée 16 à 20 heures plus tard. Tant chez les animaux cyclés que kystiques, la première injection de GnRH se justifie par le fait qu'elle est susceptible de (1) stimuler la croissance folliculaire, (2) d'induire l'ovulation du follicule dominant éventuellement présent et la formation subséquente d'un corps jaune et (3) de favoriser la lutéinisation du kyste ou du follicule présent sur l'ovaire. L'injection de la prostaglandine F2 alpha est indispensable pour arrêter la synthèse de progestérone présente ou induite par la première injection de GnRH et permettre ainsi au follicule dominant éventuellement présent de poursuivre sa croissance et d'ovuler. La seconde injection de GnRH trouve sa raison d'être dans la nécessité d'obtenir une meilleure synchronisation de l'ovulation par rapport au début des chaleurs et par la nécessité de prévenir l'absence d'ovulation.

Appliqué au travers de 8 études cliniques à 871 vaches présentant des kystes ovariens (Bartolome *et al.* 2000, Lopez-Gatius et Lopez-Bejar 2002, Bartolome *et al.* 2003, Bartolome *et al.* 2005a, 2005b, Crane *et al.* 2006a, 2006b, De Rensis *et al.* 2008) le traitement Ovsynch entraîne un taux de conception ou de gestation moyen de 17,3 (151/871) et compris entre 3 et 33 % (Tableau 1). L'application du protocole Ovsynch à des vaches en anoestrus ou qualifiées d'anovulatoires s'est traduite par un taux de gestation de 9 % (Gümen *et al.* 2003). Ces mêmes études ont envisagé l'effet du protocole Ovsynch sur des animaux cyclés ou se trouvant à un stade plus spécifique de leur cycle. Des taux de conception et de gestation supérieurs ont été observés. Ils étaient compris respectivement entre 28 et 38 % d'une part et entre 24 et 50 % d'autre part. Ces résultats confirment ceux enregistrés dans une synthèse de 20 essais cliniques concernant 4427 vaches cyclées qui rapportait un taux de gestation moyen de 32 % et compris selon les études entre 11,1 % et 53,7 % (Hanzen *et al.* 2003b).

Le protocole Ovsynch appliqué au traitement des kystes ovariens a été comparé par plusieurs auteurs à d'autres types de traitements de cette pathologie. Ainsi, Bartolome compare chez des vaches cyclées et atteintes de kystes ovariens, le protocole Ovsynch à une injection de GnRH (100 µg) suivie 7 jours plus tard d'une injection de PGF2alpha (25 mg), les vaches ainsi traitées étant inséminées sur chaleurs observées. Le taux de gestation s'est avéré comparable chez les vaches cyclées et kystiques après application du protocole Ovsynch (31,5 % vs 23,6 %). Par contre, le taux de conception des vaches présentant des kystes ovariens traitées au moyen du second protocole s'est avéré être significativement supérieur (51,7 % vs 23,6 %) à celui des vaches présentant des kystes ovariens traitées au moyen du protocole Ovsynch, le taux de gestation n'étant pas significativement différent entre les deux protocoles (18 % vs 23,6 %) (Bartolome *et al.* 2000).

Plusieurs études ont comparé l'efficacité du protocole Ovsynch à celui de protocoles à base de progestagènes (Tableau 1). Ainsi, le traitement de vaches présentant des kystes ovariens au moyen d'un CIDR durant 7 jours et d'une injection de PGF2alpha à son retrait, se traduit par un taux de conception supérieur à celui obtenu avec le protocole Ovsynch (23,1 vs 18,3 %) (Crane *et al.* 2006a). Le traitement de vaches présentant des kystes ovariens au moyen de progestérone administrée par voie vaginale (CIDR: Easybreed Pfizer, 1,38 g de progestérone) augmente de manière non significative le taux de

conception des vaches inséminées sur chaleurs observées (23,1 %), comparaison faite à un traitement au moyen du protocole Ovsynch (18,3 %). Les justifications de ce recours à un progestagène ont été ci-dessus rappelées. Aucune différence significative ne fut constatée entre les deux groupes en ce qui concerne le taux d'animaux cyclés sur base de la palpation d'un corps jaune 21 jours après la mise en place d'un traitement (OV: 83 %, CIDR: 79 %) (Crane *et al.* 2006a). Une autre étude (Bartolome *et al.* 2005b) confirme également par rapport au protocole Ovsynch, l'augmentation du taux de gestation après un prétraitement au moyen de progestérone avant le protocole Ovsynch (27,3 % vs 16,7 %). Cette amélioration est encore plus nette si la mise en place d'un CIDR s'accompagne de l'injection d'une GnRH (37,5 % vs 16,7 %) (Bartolome *et al.* 2005b). Ces observations mériteraient d'être confirmées sur un nombre plus conséquent d'animaux. D'un point de vue économique il s'avère toujours intéressant de traiter une vache atteinte d'un kyste ovarien diagnostiqué à partir du 90^{ème} jour de lactation. Le bénéfice attendu d'un traitement au moyen du protocole Ovsynch serait de 11 dollars supérieur à celui permis par un traitement au moyen d'un CIDR associé à une injection d'une prostaglandine F2 alpha lors de son retrait après 7 jours (De Vries *et al.* 2006).

Aucune conclusion ne peut être apportée en ce qui concerne les effets spécifiques du protocole Ovsynch sur le kyste folliculaire ou lutéinisé. Une étude rapporte un pourcentage plus élevé de gestation après application du protocole Ovsynch au traitement de KFL comparativement à celui des KF (33,3 vs 18,6 %) (Bartolome *et al.* 2005a). Sur un nombre plus limité de cas, une autre étude fait état de l'observation inverse (38,4 vs 28,2) (Stevenson et Tiffany 2004).

Attendu l'impact relativement faible du protocole Ovsynch appliqué au traitement des kystes ovariens, ce protocole a fait l'objet de d'injections complémentaires (Tableau 3). L'injection d'une GnRH 7 ou 8 jours avant un protocole Ovsynch s'accompagne d'un taux de conception compris entre 15 et 30 % (Bartolome *et al.* 2003, Bartolome *et al.* 2005a) (Tableau 1). Cette injection induit un taux de gestation plus élevé lors de KF (32,1 vs 18,6) que de KFL (12,5 vs 33,3). Cette injection supplémentaire de GnRH serait de nature à augmenter le nombre de vaches répondant à l'injection de la PGF2alpha. Un délai de 8 jours semble devoir être préféré à un intervalle de 7 jours (Bartolome *et al.* 2005a) puisque cet intervalle s'est traduit par un taux de conception inférieur à celui du protocole Ovsynch (15 vs 27 %) (Bartolome *et al.* 2003).

Sur un nombre limité d'animaux (n=24), Stevenson et Tiffany (2004) testent l'hypothèse selon laquelle le remplacement de la seconde injection de GnRH sur protocole Ovsynch par du cypionate d'oestradiol (protocole Heatsynch) contribuerait à augmenter les signes des chaleurs et donc indirectement leur détection que cela soit sous la forme d'un écoulement muqueux plus abondant ou d'une augmentation de la tonicité utérine sans modifier les intervalles entre le début de l'oestrus et l'ovulation ou entre le pic de LH et l'ovulation. Cependant, il semblerait que la fréquence des ovulations soit moindre après l'injection de cypionate que de GnRH. L'avantage du protocole Heatsynch réside également dans le fait que le coût du cypionate est égal à 10 % de celui de la GnRH. Malheureusement, son emploi est actuellement interdit (Pancarci *et al.* 2002, Stevenson *et al.* 2004). Les protocoles Ovsynch et Heatsynch appliqués au traitement de 6 vaches présentant des KF et des KFL se traduisent par des taux de gestation en 1^{ère} insémination respectivement égal à 38,4 et 28,2 % en ce qui concerne le protocole Ovsynch et à 25,8 % et 53,1 % en ce qui concerne le protocole Heatsynch (Stevenson et Tiffany 2004).

L'injection unique de GnRH ou associée à une injection de bST 7 jours avant le traitement de type Ovsynch (12 à 18 % vs 27 %) n'entraîne par rapport au protocole Ovsynch aucune augmentation significative du taux de gestation (Bartolome *et al.* 2003).

Le remplacement de la seconde injection de GnRH par celle d'hCG s'accompagne d'un taux de gestation significativement supérieur du taux de gestation observé au cours des 30 jours suivant le traitement (78 vs 56 %) quand les animaux sont traités entre les mois d'octobre et d'avril (De Rensis *et al.* 2008).

Cette disparité des résultats ne s'expliquent ni par la politique d'insémination appliquée aux vaches traitées, celles-ci ayant été systématiquement inséminées 16 heures (Bartolome *et al.* 2000, 2003, 2005a) voire 16 à 20 heures après la seconde injection de GnRH (Crane *et al.* 2006a, 2006b), ni par le stade du diagnostic de gestation réalisé selon les études 30 (Bartolome *et al.* 2005a), 42 à 49 (Crane *et*

al. 2006a, 2006b) ou 45 à 50 jours (Bartolome *et al.* 2000, 2003) après l'insémination ni davantage par les critères de diagnostic du kyste ovarien, celui-ci ayant été diagnostiqué sur base de l'identification manuelle d'un ou de plusieurs follicules de diamètre supérieur à 17 (Crane *et al.* 2006a, 2006b) voire 20 mm (Bartolome *et al.* 2000, 2003, 2005a, 2005b) en l'absence de corps jaune et de tonicité utérine. D'autres facteurs sont donc susceptibles d'influencer les résultats. Peu d'entre eux ont à ce jour été investigués. L'influence favorable de l'augmentation du score corporel (≥ 3) lors de la mise en place d'un protocole Ovsynch chez des vaches présentant des kystes ovariens a été observé mais son mécanisme d'effet nécessite des investigations complémentaires (Crane *et al.* 2006a, Bartolome *et al.* 2005b). L'impact du niveau de production laitière a été investigué. Ainsi, d'une étude menée sur 212 primipares et multipares de race Holstein, traitées trois fois par jour et se trouvant en moyenne à 167 jours de lactation, il ressort que les vaches primipares et les vaches produisant le jour du diagnostic du kyste plus de 28,5 kgs de lait ont un taux de gestation supérieur (16 vs 6 %) aux multipares ou aux vaches produisant moins de 28,5 kgs de lait (Crane *et al.* 2006b). Le taux de gestation en 1^{ère} insémination est significativement moins bon durant la période chaude (mai à septembre) que durant la période froide (octobre à avril) de l'année que les vaches aient été traitées au moyen du protocole Ovsynch (12 vs 29 %) ou au moyen d'un protocole Ovsynch dans lequel la seconde injection de GnRH a été remplacée par celle d'hCG (21 vs 32 %) (De Rensis *et al.* 2008).

9.4. Conclusions

Il semble bien difficile à ce jour de proposer au praticien une stratégie thérapeutique hormonale « standard » du kyste ovarien. La figure 1 en présente néanmoins un exemple. Qu'il soit folliculaire ou lutéinisé, le kyste sera traité au moyen d'une injection de GnRH, éventuellement complété par la mise en place d'un PRID ou d'un CIDR. Au bout de 10 jours, on procèdera à l'examen échographique des ovaires pour confirmer (1) la lutéinisation éventuelle du kyste, (2) sa régression possible voire (3) la présence d'un corps jaune résultant de l'ovulation d'un follicule éventuellement présent lors du traitement. En l'absence de structure lutéale, un nouveau schéma thérapeutique à base de GnRH sera instauré. Si une structure lutéale est présente, on procèdera à l'injection d'une PGF2alpha. La stratégie d'insémination peut dépendre de la capacité de l'éleveur à détecter les chaleurs. Si elle est satisfaisante, l'animal sera inséminé sur chaleurs observées. Dans le cas contraire, on réalisera une insémination systématique 16 à 20 heures après l'injection d'une GnRH effectuée 48 heures après celle de la PGF2alpha.

Figure 1 : stratégie thérapeutique hormonale du kyste ovarien chez la vache

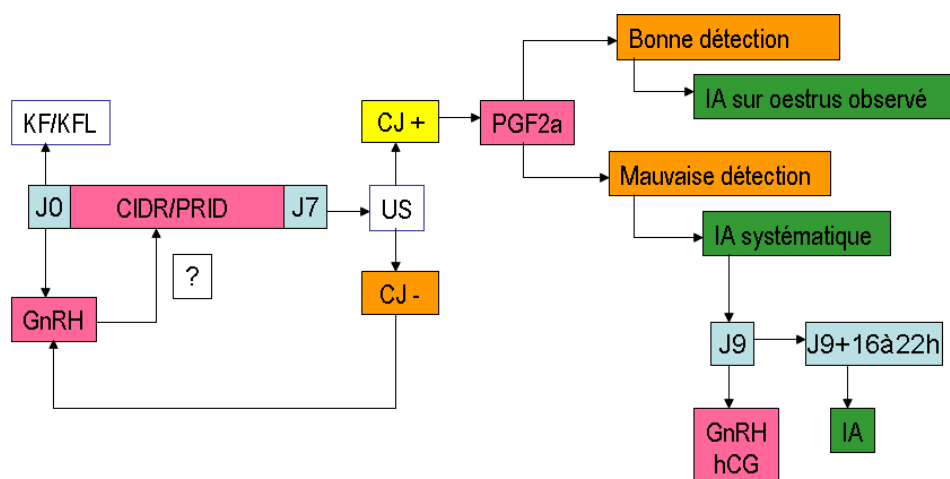


Tableau 1: Effet sur les taux de conception (TC) et de gestation (TG) de divers protocoles hormonaux à base de progestagènes appliqués au traitement de vaches laitières atteintes de kystes ovariens.

| Protocoles | PIA | N | TC | TG | DG | R |
|---------------------------------------|--------|----------|------|------|-------|---|
| PRID BO (J0-J12) | IAOD | 17 (KF) | | 23,1 | >= 35 | 1 |
| PRID BO (J0-J12) | IAOD | 10 (KFL) | | 14,3 | >= 35 | 1 |
| PRID BO (J0-J12) | IAOD | 22 (KF) | | 18 | NP | 2 |
| PRID BO (J0-J12) | IAOD | 14 (KFL) | | 28 | NP | 2 |
| CIDR 7J-PGFJ7 | IAOD | 82 (K) | 23,1 | | 42-49 | 3 |
| CIDR(J0-J7)-PGF(J7)-GnRH(J9) | IS 16h | 11 (K) | | 27,3 | 30 | 4 |
| GnRH(J0)-CIDR(J0-J7)-PGF(J7)-GnRH(J9) | IS 16h | 8 (K) | | 37,5 | 30 | 4 |

Protocole : PRID BO : Progesterone Releasing intravaginal device avec une gelule de benzoate d'oestradiol

PIA: politique d'insémination artificielle après traitement (IAOD: insémination sur chaleurs observées, IS Insémination systématique 16 à 24 heures suivant la deuxième injection de GnRH)

N: nombre d'animaux traités (K : KF ou KFL, KF: kyste folliculaire, KFL: Kyste Folliculaire Lutéinisé)

TC: taux de conception calculé par le rapport entre le nombre d'animaux gravides sur le nombre d'animaux inséminés (x100)

TG: taux de gestation calculé par le rapport entre le nombre d'animaux gravides sur le nombre d'animaux traités (x 100). Il est égal au TC en cas d'insémination systématique

DG : stade (jours) du diagnostic de gestation (NP : Non Précisé)

R: références. Les valeurs entre parenthèses précisent le stade du diagnostic de gestation. 1. Zulu et al. 2003, 2. Douthwaite et Dobson 2000, 3. Crane *et al.* 2006a, 4. Bartolome *et al.* 2005b

Tableau 2: Effet sur les taux de conception (TC) ou de gestation (TG) du protocole Ovsynch appliqué au traitement de vaches laitières atteintes de kystes ovariens.

| Protocoles | PIA | N | TC/TG (%) | DG | R |
|----------------------|-----------|---------|-----------|-------|---|
| Ovsynch | IS 16h | 76 (K) | 23,6 | 45-50 | 1 |
| Ovsynch | IS 24 h | 64 (K) | 3,0 | 34-40 | 2 |
| Ovsynch | IS 16h | 61 (K) | 27,0 | 45-50 | 3 |
| Ovsynch | IS 16h | 79 (K) | 20,2 | 30 | 4 |
| Ovsynch | IS 16h | 70 (KF) | 18,6 | 30 | 4 |
| Ovsynch | IS 16h | 9 (KFL) | 33,3 | 30 | 4 |
| Ovsynch | IS 16h | 12 (K) | 16,7 | 30 | 5 |
| Ovsynch | IS 16-20h | 158 (K) | 18,3 | 42-49 | 6 |
| Ovsynch (> 28,5 kgs) | IS 16-20h | 106 (K) | 16,0 | 42-49 | 7 |
| Ovsynch(< 28,5 kgs) | IS 16-20h | 106 (K) | 6,0 | 42-49 | 7 |
| Ovsynch | IS 16-22h | 130 (K) | 20,7 | 40-60 | 8 |
| Moyenne | | 871 | 17,3 | | |

PIA: politique d'insémination artificielle après traitement (IS Insémination systématique 16 à 24 heures suivant la deuxième injection de GnRH)

N: nombre d'animaux traités (K : KF ou KFL , KF: kyste folliculaire, KFL: Kyste Folliculaire Lutéinisé)

TC: taux de conception calculé par le rapport entre le nombre d'animaux gravides sur le nombre d'animaux inséminés (x100)

TG: taux de gestation calculé par le rapport entre le nombre d'animaux gravides sur le nombre d'animaux traités (x 100). Il est égal au TC en cas d'insémination systématique

DG : stade (jours) du diagnostic de gestation

R: références. 1. Bartolome *et al.* 2000, 2. Lopez-Gatius et Lopez-Bejar 2002, 3. Bartolome *et al.* 2003, 4. Bartolome *et al.* 2005a, 5. Bartolome *et al.* 2005b, 6. Crane *et al.* 2006a, 7. Crane *et al.* 2006b, 8. De Rensis *et al.* 2008

Tableau 3: Effet sur les taux de conception (TC) et de gestation (TG) de divers protocoles hormonaux à base de GnRH appliqués au traitement de vaches laitières atteintes de kystes ovariens.

| Protocoles | PIA | N | TC | TG | DG | R |
|--------------------------|------------|----------|--------|------|-------|---|
| GnRH (J0)-PGF(J7) | IAOD | 83 (K) | 51,7 | 18 | 45-50 | 1 |
| GnRH (J0)-PGF(J14) | IAOD | 31 (K) | | 13 | 34-40 | 2 |
| GnRH (J0)-PGF(J14) | IAOD | 19 (KF) | | 16 | 34-40 | 2 |
| GnRH (J0)-PGF(J14) | IAOD | 12 (KFL) | | 8 | 34-40 | 2 |
| GnRH-PGF (J0)-PGF(J14) | IAOD | 32 (K) | | 28 | 34-40 | 2 |
| GnRH-PGF (J0)-PGF(J14) | IAOD | 17 (KF) | | 22 | 34-40 | 2 |
| GnRH-PGF (J0)-PGF(J14) | IAOD | 14 (KFL) | | 36 | 34-40 | 2 |
| GnRH(J0)-Ovsynch(J7) | IS 16h | 73 (K) | 15 | | 45-50 | 3 |
| bST-GnRH(J0)-Ovsynch(J7) | IS 16h | 61 (K) | 18 | | 45-50 | 3 |
| bST(J0)-Ovsynch(J7) | IS 16h | 59 (K) | 12 (a) | | 45-50 | 3 |
| GnRH(J0)-PGF(J7)-ECP(J9) | IS et IAOD | 6 (KF) | 25,8 | | 33-40 | 4 |
| GnRH(J0)-PGF(J7)-ECP(J9) | IS et IAOD | 6 (KFL) | 53,1 | | 33-40 | 4 |
| GnRH(J0)-Ovsynch(J8) | IS 16h | 89(K) | 30,3 | 30,3 | 30 | 5 |
| GnRH(J0)-Ovsynch(J8) | IS 16h | 81(KF) | | 32,1 | 30 | 5 |
| GnRH(J0)-Ovsynch(J8) | IS 16h | 8(KFL) | | 12,5 | 30 | 5 |
| GnRH(J0)-PGF(J7)-hCG(J9) | IS 16-22h | 136 | 26,4 | 26,4 | | 6 |

PIA: politique d'insémination artificielle après traitement (IAOD: insémination sur chaleurs observées, IS Insémination systématique 16 à 22 heures suivant la deuxième injection de GnRH, d'ECP ou d'hCG)

N: nombre d'animaux traités (K : KF ou KFL , KF: kyste folliculaire, KFL: Kyste Folliculaire Lutéinisé)

TC: taux de conception calculé par le rapport entre le nombre d'animaux gravides sur le nombre d'animaux inséminés (x100)

TG: taux de gestation calculé par le rapport entre le nombre d'animaux gravides sur le nombre d'animaux traités (x 100). Il est égal au TC en cas d'insémination systématique

DG : stade (jours) du diagnostic de gestation (NP : Non Précisé)

R: références. Les valeurs entre parenthèses précisent le stade du diagnostic de gestation. 1. Bartolome *et al.* 2000, 2. Lopez-Gatius et Lopez-Bejar 2002, 3. Bartolome *et al.* 2003, 4. Stevenson et Tiffany 2004, 5. Bartolome *et al.* 2005a, 6. De Rensis *et al.* 2008