

EXPERTISE ET DIAGNOSTIC

Par Dre Julie Arsenault m.v., Dre Anne Leboeuf m.v. et William Donnelly B.Sc.
et étudiant à la maîtrise, Faculté de médecine vétérinaire,
Université de Montréal

Faculté de médecine vétérinaire

Université 
de Montréal

Dépistage et contrôle de la paratuberculose : qu'en est-il chez les petits ruminants ?

La paratuberculose chez les caprins et les ovins

ÉTIOLOGIE

La paratuberculose est une maladie contagieuse causée par *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* (MAP). Cette condition est d'une importance majeure dans les élevages caprins et ovins. Comme chez le bovin, elle se développe lentement et se propage insidieusement dans un élevage pendant plusieurs mois voire quelques années. L'infection s'acquiert principalement en jeune âge, par ingestion de colostrum, de lait ou d'aliments contaminés par des fèces d'animaux adultes infectés (1). L'infection in-utero est également possible, le risque étant particulièrement élevé chez les femelles gestantes en phase clinique de l'infection. Les animaux plus âgés pourraient aussi s'infecter si la pression d'infection est élevée dans un élevage (2).

Tout comme rapporté dans d'autres pays, une étude québécoise a observé que les caprins sont principalement infectés par la souche bovine (type « C ») de MAP et, dans une moindre mesure, par la souche ovine (type « S »), alors que les ovins sont surtout infectés par la souche ovine (3, 4). Malgré cette préférence d'hôte, la transmission des différentes souches entre les bovins, caprins et ovins est possible et doit être considérée dans le contrôle de l'infection.

SIGNES CLINIQUES

À la suite de l'infection, les jeunes caprins et ovins infectés passent par une phase de latence et une période sous-clinique. Une entérite chronique se développe graduellement, ce qui occasionne une malabsorption des protéines et d'autres nutriments. La principale manifestation clinique est une perte de poids progressive. Ces signes cliniques peuvent apparaître dès l'âge d'un an, mais plus fréquemment entre 2 et 4 ans. Dans les troupeaux ovins en Australie, il a été rapporté que de 5 à 15 % des animaux adultes des troupeaux infectés vont présenter des signes cliniques. Contrairement aux bovins, les chèvres et les brebis atteintes de paratuberculose présentent rarement de la diarrhée. Bien que l'issue soit invariablement fatale chez les animaux qui développent la maladie, il a été rapporté chez les ovins que certains animaux plus résilients seraient en mesure d'éliminer l'infection ou de la maintenir silencieuse (2, 5), suggérant que ceux-ci pourraient être gardés avantageusement dans un troupeau s'ils pouvaient être identifiés facilement. Aucun traitement n'est efficace pour lutter contre la maladie, d'où l'importance de prévenir les nouvelles infections par la réduction des risques et l'application de mesures de biosécurité.

PRÉVALENCE

La prévalence de paratuberculose est élevée chez les petits ruminants, et ceci est vrai un peu partout dans le monde (6).

En **Ontario**, chez les chèvres laitières, il a été estimé récemment que 83 % des troupeaux et 35 % des chèvres adultes étaient infectés par MAP d'après une combinaison de tests diagnostiques (ELISA, PCR et culture). Chez les brebis laitières, les auteurs ont estimé une prévalence de 67 % pour les troupeaux et de 48 % pour les brebis (7).

Du côté du **Québec**, un récent projet réalisé par notre équipe de la FMV (i.e., Laboratoire d'épidémiologie de Julie Arsenault) a permis de détecter la présence de MAP chez au moins une chèvre dans 91 % des 45 troupeaux de chèvres laitières étudiés. À l'intérieur des fermes infectées, la prévalence d'animaux avec PCR fécale positive ou présentant des anticorps sériques (ELISA) était en moyenne de 19 %, certains troupeaux atteignant 40 % de chèvres positives et au-delà (8). Chez les ovins, **une étude similaire** auprès de 70 troupeaux de boucherie et laitiers sélectionnés au hasard à travers l'ensemble de la province est en cours. Les résultats devraient être disponibles d'ici la fin de 2022.



FACTEURS DE RISQUE

À l'échelle individuelle, chez les ovins, une exposition à MAP en bas âge et à une dose infectieuse élevée sont des facteurs de risque très déterminants dans le risque d'infection. À l'échelle du troupeau, peu d'études ont documenté les facteurs de régie qui influencent le risque de l'infection à MAP pour un élevage ovin ou caprin dans des conditions comparables à celles ayant cours au Québec. Dans des systèmes plus extensifs et des climats plus chauds, une grande taille de troupeau, des mouvements d'animaux entre troupeaux et une durée accrue du contact entre les nouveau-nés et leur mère ont été associés à une prévalence plus élevée (9-12).

Au Québec, chez les chèvres laitières, l'étude réalisée par notre équipe a mis en évidence que les facteurs suivants étaient associés à une prévalence plus élevée de chèvres positives dans le troupeau : posséder d'autres ruminants dans le troupeau, ne pas retirer les chevrettes de leur mère avant la première tétée, ne pas thermiser le colostrum administré aux chevrettes et avoir introduit plus de 5 animaux (ou plus de 5 % du troupeau) au cours des trois dernières années (8). Quoique le fait de retirer les chevrettes dès la naissance et de leur administrer du colostrum thermisé peut être avantageux pour limiter la transmission de la bactérie aux futurs reproducteurs dans cette période de forte susceptibilité, cette approche ne convient pas à tous les éleveurs en raison des coûts et des impacts négatifs perçus sur le bien-être animal.

IMPACTS

La paratuberculose a été associée à des pertes économiques importantes chez les caprins et les ovins. Un taux de mortalité accru, une réduction de la conversion alimentaire, une diminution de la production laitière, une réforme hâtive ainsi que des coûts liés aux tests de diagnostic et aux mesures de contrôle ont été rapportés (6, 13). Chez les ovins, la paratuberculose a également été associée à des retards de croissance et des pertes de poids en phase sous-clinique, mais ces impacts sont difficiles à percevoir si l'éleveur ne pèse pas régulièrement ses animaux, ce qui laisse le champ libre à la propagation de MAP dans l'élevage (14). Par ailleurs, l'infection par MAP revêt une importance particulière en raison de son implication potentielle dans la maladie de Crohn et d'autres maladies auto-immunes chez l'humain (15).

Enjeux du diagnostic

Lorsqu'un animal présente des signes cliniques compatibles avec la paratuberculose et que le statut du troupeau est inconnu, la nécropsie demeure l'approche à privilégier pour confirmer plus sûrement la présence de la maladie. Chez les animaux vivants, le diagnostic de la paratuberculose est compliqué par le développement lent de la maladie. Qu'ils visent à détecter la réponse immunitaire ou l'excrétion fécale de la bactérie, la sensibilité des tests disponibles est faible, particulièrement lors de la phase latente. La situation se complique du fait qu'un animal peut temporairement montrer une augmentation de ses titres d'anticorps ou la présence de MAP dans ses fèces, sans qu'il ne soit ultérieurement considéré comme infecté ou infectieux (5, 16, 17).

ÉPREUVES DIAGNOSTIQUES

Au Québec, les deux tests suivants sont actuellement disponibles pour les médecins vétérinaires qui veulent faire le dépistage de MAP dans un troupeau de petits ruminants :

- **L'ELISA** permet de détecter les anticorps dirigés contre MAP dans le sérum ou dans le lait. Le test est rapide et peu coûteux, mais l'interprétation de son résultat doit être faite avec prudence.

En effet, si les titres d'anticorps atteignent parfois un niveau détectable dès les premiers mois de l'infection, la réponse est souvent plus tardive et varie en fonction de la charge infectieuse à laquelle l'animal a été exposé. De plus, certains individus présentent une séroconversion transitoire, notamment ceux qu'on qualifie de résiliants. Enfin, le niveau d'anticorps peut diminuer et devenir indétectable en phase avancée de la maladie (5). Il est donc difficile d'avoir une idée précise de la performance du test dans un élevage, puisque celle-ci sera variable selon les caractéristiques des animaux.

À titre d'exemple, chez les ovins, une étude française portant sur des brebis de 2-3 ans ne présentant pas de signes cliniques rapporte une sensibilité d'environ 17 % et une spécificité d'environ 95 % pour l'ELISA (18). Chez les brebis laitières, une sensibilité d'environ 49 % et une spécificité d'environ 94 % ont été rapportées en Grèce (19). Dans ce même pays, chez les chèvres laitières, des sensibilités variant entre 43 % et 87 % et des spécificités variant entre 73 % et 100 % ont été rapportés selon le type de substrat et le stade de lactation des animaux (20). Au Québec, chez des ovins en phase clinique, la sensibilité de l'ELISA a été estimée à 14 % et sa spécificité à 100 %, cette dernière étant toutefois imprécise, puisque basée sur un petit échantillon (21).



- La **PCR** peut être réalisée sur des échantillons de fèces ou sur le lait. Elle est aussi rapide, mais plus coûteuse que l'ELISA. Comme la PCR détecte la présence d'acides nucléiques provenant de la bactérie, elle ne permet pas de distinguer entre un animal réellement infecté et un animal d'un troupeau infecté qui excrète la bactérie de façon passive dans ses fèces (5). Plus l'animal sera en phase avancée de la maladie, et meilleure sera la sensibilité du test.

Chez les ovins, une étude française sur des brebis de 2-3 ans ne présentant pas de signes cliniques rapporte une sensibilité d'environ 48 % et une spécificité d'environ 99 % (18). En Ontario, chez des petits ruminants laitiers sélectionnés aléatoirement, la sensibilité de la PCR fécale a été estimée à 32 % chez les chèvres et 43 % chez les moutons (22). Au Québec, chez des brebis réformées (principalement en raison d'un âge avancé et/ou de dépérissement chronique), cette sensibilité a été estimée à 84 % (21).

COMMENT SAVOIR SI UN ANIMAL DU TROUPEAU EST INFECTÉ ?

Pour les animaux non cliniques, le résultat d'un test individuel reste difficile à interpréter en raison de la faible sensibilité de la PCR et de l'ELISA ainsi que le manque de spécificité de l'ELISA. Cela est notamment vrai chez les jeunes animaux. Ainsi, plutôt que de tester individuellement les agnelles, les chevrettes ou les jeunes mâles avant leur introduction dans le troupeau d'accueil, il est beaucoup plus avantageux de s'intéresser au statut du troupeau vendeur dans son ensemble, sans quoi les futurs reproducteurs pourraient se transformer en cheval de Troie.

STRATÉGIES DE DÉPISTAGE À L'ÉCHELLE DU TROUPEAU

Le dépistage de la paratuberculose à l'échelle du troupeau peut viser à déterminer si le troupeau est infecté ou encore à évaluer le niveau d'infection (i.e., la proportion d'animaux infectés) dans le troupeau. Selon l'objectif visé, la stratégie d'échantillonnage à privilégier sera différente.

Afin de déterminer si l'infection est présente dans le troupeau, il est important de maximiser le potentiel de détection des animaux infectés en privilégiant le dépistage chez les animaux qui présentent des signes cliniques compatibles ou ceux qui sont plus âgés. La PCR fécale est une bonne option considérant qu'elle est plus sensible que le test ELISA réalisé sur du sérum pour détecter les animaux infectés et/ou excréteurs de la bactérie (7, 18, 21). Alternativement, la combinaison de l'ELISA et du PCR peut permettre d'augmenter la sensibilité en détectant les animaux qui sont positifs à l'un ou à l'autre des deux tests (8, 23). Néanmoins, en raison de la spécificité imparfaite de l'ELISA, il sera difficile de conclure sur le statut réel d'un troupeau si toutes les PCR fécales sont négatives et que seuls quelques animaux ont un test ELISA positif. Au Québec, une étude réalisée par notre équipe a permis d'observer que, dans les troupeaux où la prévalence de chèvres infectées était d'au moins 10 %, il était aussi efficace de tester les 5 chèvres les plus maigres avec la PCR fécale pour détecter la paratuberculose que de tester une sélection aléatoire de 30 chèvres ayant mis bas au moins une fois (8). Évidemment, plus l'infection est installée depuis longtemps dans le troupeau et plus le niveau d'infection est élevé, plus il sera facile de la détecter en testant un faible nombre d'animaux.

Pour réduire le coût du dépistage à l'échelle du troupeau, différentes alternatives aux tests individuels ont été évaluées. Chez les ovins, en France, l'utilisation de la PCR sur des échantillons composites (pools) de fèces s'est révélée prometteuse (23). Ainsi, lorsque les fèces d'au moins un animal fortement excréteur de MAP étaient présentes dans le pool, la PCR était invariablement positive pour les pools formés de 5, 10 et 20 échantillons fécaux individuels. Par contre, en présence d'animaux faiblement excréteurs, la sensibilité des pools était plus faible, soit d'environ 89 %, 68 % et 53 % pour les pools formés de respectivement 5, 10 et 20 échantillons fécaux individuels. Globalement, les auteurs ont conclu qu'en testant 5 pools de 10 échantillons fécaux individuels, il était possible de détecter l'infection à l'échelle du troupeau avec une sensibilité de seulement 39 % lorsque le troupeau est faiblement infecté (i.e., prévalence ≤ 5 %), tandis qu'une sensibilité d'au moins 93 % peut être atteinte lorsque la prévalence est plus élevée (i.e., prévalence > 15 %). La capacité de détecter l'infection à partir de pools est donc très variable et dépendante du nombre d'animaux fortement excréteurs dans le troupeau. Par ailleurs, le regroupement d'échantillons de sérum pour l'ELISA n'est pas recommandé, la spécificité devenant beaucoup trop faible (23).

Il est à noter que dans les élevages de petits ruminants laitiers, la PCR sur le lait de réservoir n'est actuellement pas recommandée pour établir le statut du troupeau, car elle est très peu sensible (24). À titre d'exemple, au Québec, la PCR sur le lait de réservoir a permis la détection de MAP dans un seul des 36 troupeaux de chèvres laitières infectés testés.

Tandis que les **tests de l'environnement** sont largement validés et utilisés pour détecter la paratuberculose dans les élevages de bovins laitiers, la stratégie a été peu étudiée dans les élevages caprins et ovins. Des données préliminaires issues de notre équipe suggèrent toutefois que cette approche pourrait être intéressante. En effet, en testant par PCR un seul prélèvement de l'environnement obtenu en circulant dans des parcs de chèvres adultes avec une botte à usage unique entourée d'un filet circulaire, il a été possible de détecter 50 % des 44 troupeaux de chèvres laitières infectés selon les tests individuels. Des variantes à la méthode de collecte des échantillons d'environnement sont actuellement en cours d'analyse chez les ovins, les résultats sur la sensibilité sont à venir!

Si l'objectif est d'estimer la prévalence, par exemple pour évaluer l'intérêt de mettre en place des mesures de contrôle puis de monitorer leur efficacité, le plan d'échantillonnage devra être plus aléatoire et représentatif. Il est néanmoins judicieux de se limiter aux animaux de plus d'un an pour faciliter la détection. Aussi, dans ce scénario, il faut bien se rappeler que la prévalence obtenue d'animaux infectés sous-estimera très certainement la prévalence réelle dans le troupeau, étant donné le manque de sensibilité des tests.

UN TROUPEAU EXEMPT ?

Certains éleveurs cherchent à démontrer hors de tout doute que leur troupeau est exempt de MAP. Cela représente un objectif peu atteignable considérant les limites des outils diagnostiques discutées ici et le caractère insidieux de la maladie. Il est plus judicieux de parler d'un troupeau à faible risque d'être infecté lorsque tous les tests réalisés dans un troupeau sont négatifs, ce risque diminuant avec l'accumulation de tests entièrement négatifs pendant plusieurs années combinée à un nombre restreint de nouvelles introductions d'animaux dans le troupeau.

Combien d'animaux dois-je tester dans un troupeau ovin ?

Lorsqu'un éleveur désire connaître le statut de son troupeau pour la paratuberculose, la question du nombre d'animaux à tester pour permettre la détection de l'infection avec une bonne fiabilité se pose. Cette question demeure très difficile à répondre puisqu'elle dépend grandement de l'état clinique des animaux et de la prévalence de l'infection dans le troupeau.

Prenez l'exemple d'un troupeau ovin où tous les animaux présentent un bon état de chair. Dans ce cas, on peut s'attendre à ce que la sensibilité de la PCR soit basse, soit au maximum de 50 %. Afin de permettre la détection de l'infection avec un niveau de certitude de 95 %, seulement 12 animaux devront être testés lorsque la prévalence de l'infection est au-delà de 50 %. Si la prévalence est de 10 %, il faudra en tester 60, tandis qu'il faudra en tester 200 lorsqu'elle est de 3 %.

Par ailleurs, en présence d'animaux cliniquement atteints, la sensibilité de la PCR devient plus élevée, se traduisant par la nécessité de tester un plus faible nombre d'animaux pour détecter l'infection dans le troupeau.

L'étude actuellement en cours dans les troupeaux ovins devrait apporter plusieurs réponses permettant d'éclairer la prise de décision du vétérinaire et de son client, entre autres sur la prévalence attendue d'animaux infectés à l'intérieur des troupeaux québécois et sur la performance de la PCR lorsqu'elle est réalisée sur des échantillons composites de l'environnement.



Dr Richard Bourassa de l'Hôpital vétérinaire de Sherbrooke, en discussion avec un producteur ovin (avant la pandémie).

Prévention et contrôle

La prévention et le contrôle de la paratuberculose dans les troupeaux caprins et ovins demeurent difficiles. Compte tenu de la faible performance des tests diagnostiques et du développement lent de la maladie, une approche visant à éradiquer l'infection d'un troupeau par le dépistage et la réforme des animaux positifs aux tests de dépistage (*test and cull*) n'est pas recommandée, celle-ci risquant d'être à la fois inefficace et non rentable. Néanmoins, tout animal présentant des signes cliniques devrait être isolé rapidement et réformé dans une perspective de contrôler la propagation de l'infection dans le troupeau.

Chez les bovins laitiers, des études de simulation ont conclu que le dépistage suivi de la réforme des animaux positifs pouvaient être économiquement profitables et efficaces pour réduire la prévalence de l'infection dans les troupeaux, tout dépendamment de la prévalence de l'infection et des autres mesures d'hygiène (25, 26). Il n'est toutefois pas possible d'inférer les conclusions de ces études aux élevages de petits ruminants, considérant les différences importantes de régie ainsi que la différence importante du ratio entre le coût des tests diagnostiques et la valeur individuelle des animaux. Globalement, chez les petits ruminants, la vaccination à long terme des animaux de remplacement du troupeau a été démontrée comme très efficace dans d'autres pays pour réduire la prévalence et les impacts de la maladie dans les élevages infectés (27-30), et est la méthode la plus recommandée (31). Malheureusement, bien que des pressions s'exercent en ce sens, il n'y a actuellement pas de vaccin homologué au Canada. Le contrôle de l'infection doit donc viser à limiter la propagation de l'infection par des pratiques de régie. L'éleveur peut alors travailler sur les plans suivants :

- Réduction de la contamination des aires de mise bas et d'élevage des jeunes animaux
 - Paillage
 - Nettoyage et désinfection
 - Propreté de l'eau et des mangeoires

- Contacts entre les jeunes animaux et les animaux adultes (troupeaux de chèvres et de brebis laitières)
 - Séparer dès la naissance les animaux de remplacement
 - Offrir du colostrum thermisé
 - Limiter les contacts et aires de circulation communes entre les animaux de remplacement et les animaux adultes
- Gestion des animaux qui dépérissent
 - Séparation rapide et réforme active des animaux amaigris
 - Éviter de garder des sujets de remplacement nés de femelles amaigris
- Achats d'animaux
 - Réduire les mouvements d'animaux entre les troupeaux
 - Limiter les sources d'introduction de nouveaux animaux
 - Connaître le statut du troupeau vendeur

CONCLUSION

Avec la paratuberculose, il n'y a pas de stratégie simple et directement transposable des bovins aux petits ruminants. De ce fait, l'éleveur et le médecin vétérinaire qui l'accompagne doivent convenir des priorités d'élevage et des moyens disponibles afin d'établir une stratégie adaptée et réaliste.

Références

1. Idris SM, Eltom KH, Okuni JB, Ojok L, Elmagzoub WA, Abd El Wahed A, et al. Paratuberculosis : The hidden killer of small ruminants. *Animals*. 2022;12(1) :18.
2. Dennis MM, Reddacliff LA, Whittington RJ. Longitudinal study of clinicopathological features of Johne's disease in sheep naturally exposed to *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Vet Pathol*. 2011;48(3) :565-75.
3. Sohal JS, Arsenault J, Leboeuf A, Helie P, Buczinski S, Robinson Y, et al. Molecular characterization of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* C-type and S-type isolated from sheep and goats by using a combination of MIRU-VNTR loci. *Can J Vet Res*. 2019;83(3) :160-7.
4. Bauman CA, Jones-Bitton A, Ahlstrom C, Mutharia L, De Buck J, Jansen J, et al. Identification of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* strains isolated from dairy goats and dairy sheep in Ontario, Canada. *Can J Vet Res*. 2017;81(4) :304-7.
5. de Silva K, Plain K, Purdie A, Begg D, Whittington R. Defining resilience to mycobacterial disease : Characteristics of survivors of ovine paratuberculosis. *Vet Immunol Immunopathol*. 2018;195 :56-64.
6. Whittington R, Donat K, Weber MF, Kelton D, Nielsen SS, Eisenberg S, et al. Control of paratuberculosis : who, why and how. A review of 48 countries. *BMC Vet Res*. 2019;15(1) :198-.
7. Bauman CA, Jones-Bitton A, Menzies P, Toft N, Jansen J, Kelton D. Prevalence of paratuberculosis in the dairy goat and dairy sheep industries in Ontario, Canada. *Can Vet J*. 2016;57(2) :169-75.
8. Arsenault J, Buczinski S, Fecteau G, L'Homme Y, Bauman C, Leboeuf A, et al. La paratuberculose dans les troupeaux caprins laitiers du Québec : portrait de la situation actuelle et proposition d'approches diagnostiques pour sa surveillance et son contrôle. Rapport de recherche, Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal.; 2017.
9. Mainar-Jaime RC, Vazquez-Boland JA. Factors associated with seroprevalence to *Mycobacterium paratuberculosis* in small-ruminant farms in the Madrid region (Spain). *Prev Vet Med*. 1998;34(4) :317-27.
10. Al-Majali AM, Jawasreh K, Al Nsour A. Epidemiological studies on foot and mouth disease and paratuberculosis in small ruminants in Tafelah and Ma' an, Jordan. *Small Ruminant Res*. 2008;78(1-3) :197-201.
11. Angelidou E, Kostoulas P, Leontides L. Flock-level factors associated with the risk of *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* (MAP) infection in Greek dairy goat flocks. *Prev Vet Med*. 2014;117(1) :233-41.
12. Iarussi F, Paradies P, Sardaro R, Rubino G, Scaltrito D, Pieragostini E, et al. Epidemiology and risk factors of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in semi-extensive dairy sheep and goat farms of Apulia, southern Italy. *Small Ruminant Res*. 2019;177 :89-96.
13. Sardaro R, Pieragostini E, Rubino G, Petazzi F. Impact of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* on profit efficiency in semi-extensive dairy sheep and goat farms of Apulia, southern Italy. *Prev Vet Med*. 2017;136 :56-64.
14. McGregor H, Abbott KA, Whittington RJ. Effects of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection on serum biochemistry, body weight and wool growth in Merino sheep : A longitudinal study. *Small Ruminant Res*. 2015;125 :146-53.
15. Eslami M, Shafiei M, Ghasemian A, Valizadeh S, Al-Marzoqi AH, Shokouhi Mostafavi SK, et al. *Mycobacterium avium paratuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex and related subspecies as causative agents of zoonotic and occupational diseases. *J Cell Physiol*. 2019;234(8) :12415-21.
16. de Silva K, Begg DJ, Plain KM, Purdie AC, Kawaji S, Dhand NK, et al. Can early host responses to mycobacterial infection predict eventual disease outcomes? *Prev Vet Med*. 2013;112(3-4) :203-12.
17. Begg DJ, de Silva K, Plain KM, Purdie AC, Dhand N, Whittington RJ. Specific faecal antibody responses in sheep infected with *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Vet Immunol Immunopathol*. 2015;166(3-4) :125-31.
18. Mathevon Y, Foucras G, Falguieres R, Corbiere F. Estimation of the sensitivity and specificity of two serum ELISAs and one fecal qPCR for diagnosis of paratuberculosis in sub-clinically infected young-adult French sheep using latent class Bayesian modeling. *BMC Vet Res*. 2017;13(1) :230.
19. Angelidou E, Kostoulas P, Leontides L. Bayesian estimation of sensitivity and specificity of a commercial serum/milk ELISA against the *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) antibody response for each lactation stage in Greek dairy sheep. *Prev Vet Med*. 2016;124 :102-5.
20. Angelidou E, Kostoulas P, Leontides L. Bayesian validation of a serum and milk ELISA for antibodies against *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Greek dairy goats across lactation. *J Dairy Sci*. 2014;97(2) :819-28.
21. Arsenault J, Singh Sohal J, Leboeuf A, Helie P, Fecteau G, Robinson Y, et al. Validation of an in-house real-time PCR fecal assay and comparison with two commercial assays for the antemortem detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection in culled sheep. *J Vet Diagn Invest*. 2019;31(1) :58-68.
22. Bauman CA, Jones-Bitton A, Jansen J, Kelton D, Menzies P. Evaluation of fecal culture and fecal RT-PCR to detect *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* fecal shedding in dairy goats and dairy sheep using latent class Bayesian modeling. *BMC Vet Res*. 2016;12 :212.
23. Mathevon Y, Foucras G, Corbière F. Flock sensitivity and specificity of pooled fecal qPCR and pooled serum ELISA for screening ovine paratuberculosis. *PLoS One*. 2019;14(12) :e0226246.
24. Bauman CA, Jones-Bitton A, Jansen J, Kelton D, Menzies P. Evaluation of bulk tank milk PCR and bulk tank milk modified ELISA tests for the detection of paratuberculosis at the herd level in goat and sheep dairies in Ontario, Canada. *J Dairy Sci*. 2019;102(1) :511-20.
25. Smith RL, Al-Mamun MA, Grohn YT. Economic consequences of paratuberculosis control in dairy cattle : A stochastic modeling study. *Prev Vet Med*. 2017;138 :17-27.
26. Kirkeby C, Graesboll K, Nielsen SS, Christiansen LE, Toft N, Rattenborg E, et al. Simulating the epidemiological and economic impact of paratuberculosis control actions in dairy cattle. *Front Vet Sci*. 2016;3 :90.
27. Windsor PA, Eppleston J, Dhand NK, Whittington RJ. Effectiveness of Gudair(TM) vaccine for the control of ovine Johne's disease in flocks vaccinating for at least 5 years. *Aust Vet J*. 2014;92(7) :263-8.
28. Links IJ, Denholm LJ, Evers M, Kingham LJ, Greenstein RJ. Is vaccination a viable method to control Johne's disease caused by *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* ? Data from 12 million ovine vaccinations and 7.6 million carcass examinations in New South Wales, Australia from 1999-2009. *PLoS One*. 2021;16(6).
29. Juste RA, Perez V. Control of paratuberculosis in sheep and goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2011;27(1) :127-38.
30. Nagel-Alne GE, Asheim LJ, Hardaker JB, Solverod L, Lindheim D, Valle PS. The Norwegian Healthier Goats programme - A financial cost-benefit analysis. *Prev Vet Med*. 2014;114(2) :96-105.
31. Bastida F, Juste RA. Paratuberculosis control : a review with a focus on vaccination. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2011;9 :8.